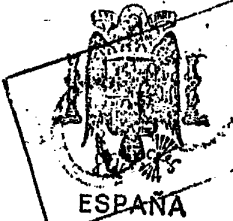


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

4-10-76
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	10 A I
21	430.950	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	11.10.74	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
47508/73	11.10.73	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITRO- α -PIRIDONAS ANTIALERGICAS.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

Derek Richard Buckle, Harry Smith, Barrie Christian Charles Cante-
llo, ingleses, los cuales han cedido sus derechos a la Cia solici-
tante.

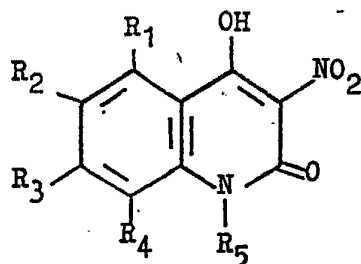
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéu-
 2 ticas que son útiles en la inhibición de los efectos de cier-
 3 tos tipos de reacción antígeno-anticuerpo y, por lo tanto,
 4 son valiosas en la profilaxis y tratamiento de las enfermeda-
 5 des asociadas a las reacciones alérgicas o inmunológicas, v.
 6 g. ciertos tipos de asma y fiebre del heno y también en el
 7 tratamiento de la rinitis.

8 En nuestras solicitudes de patente inglesa copen-
 9 dientes núms. 24.317/73 y 24.000/73, hemos descrito y reivin-
 10 dicado una composición farmacéutica que comprende un compues-
 11 to de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
 12 mismo:

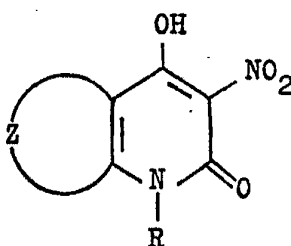


(I)

13 junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables,
 14 fórmula en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno o gru-
 15 pos alquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, arilo, aralquilo, hete-
 16 rocíclicos, hidroxilo, nitro, amino, acilamino o halógeno o dos
 17 cualesquiera de los grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden unirse for-
 18 mando un anillo carbocíclico o heterocíclico y R₅ representa
 19 hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo.

20 Estas composiciones y compuestos presentan activi-
 21 dad útil en los mamíferos porque inhiben los efectos de cier-
 22 tos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo.

23 Esta invención constituye una mejora o una modifi-
 24 cación de la invención antes descrita ya que hemos encontrado
 25 que una clase de 3-nitro- α -piridonas de fórmula (II):
 26
 27
 28
 29
 30



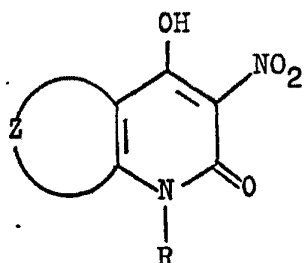
(II)

1
5
10
15
donde R es hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo y Z representa el resto de un anillo ciclooctílico, cicloheptílico, ciclohexílico o ciclopentílico, pudiendo contener sustituyentes cualesquiera de estos restos, es también activa en los mamíferos inhibiendo los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo. Sin embargo, el examen de la bibliografía química ha revelado que alguno de los miembros de la clase (II) son compuestos conocidos, por ejemplo:

2,4-dihidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidroquinoleína,
2,4-dihidroxi-3-nitro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoleína,
2,4-dihidroxi-3-nitro-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoleína,
5,6-ciclopenteno-2,4-dihidroxi-3-nitropiridina y sus derivados (patente francesa nº 1.369.634, 1963).

20
25
Aunque estos compuestos han sido citados en la bibliografía, no les ha sido adscrita ninguna forma de actividad biológica útil. Análogamente, no se encuentra en la bibliografía ninguna sugerencia de que estos compuestos probablemente posean alguna forma de actividad biológica útil y en particular el descubrimiento de que posean actividad anti-alérgica no ha sido predicho en modo alguno.

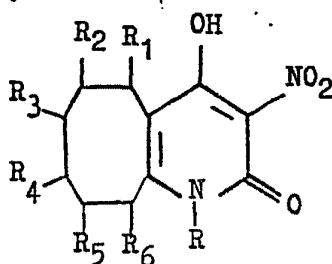
30
Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R es hidrógeno o un grupo alquilo o aralquilo y Z representa el resto de un anillo ciclooctílico, cicloheptílico, ciclohexílico o ciclopentílico, pudiendo llevar cualesquiera de estos restos sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, arilo, aralquilo, heterocíclico, hidróxi, nitro, amino, acilamino o halógeno o dos cualesquiera sustituyentes unidos pueden representar el resto de un anillo carbocíclico o heterocíclico con o sin sustituyentes; junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos de compuestos de fórmula (II) donde Z es el resto de un anillo ciclooctílico citaremos los compuestos de fórmula (III):

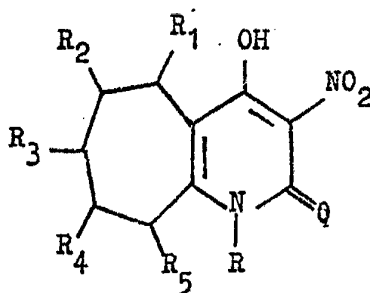


(III)

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos de compuestos de fórmula (II) donde Z es el resto de un anillo cicloheptílico, citaremos los compuestos de fórmula (IV):

1



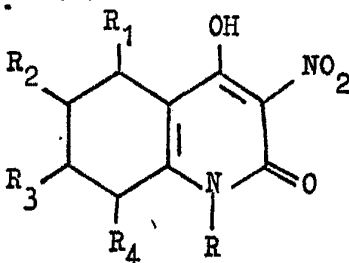
(IV)

5

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos de compuestos de fórmula (II) donde Z es el resto de un anillo ciclohexílico, citaremos los compuestos de fórmula (V):

10



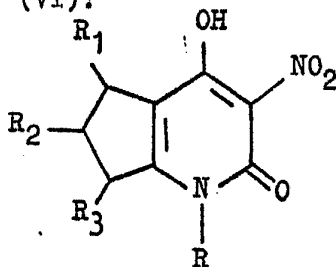
(V)

15

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos de compuestos de fórmula (II) donde Z es el resto de un anillo ciclopentílico, citaremos los compuestos de fórmula (VI):

20



(VI)

25

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ en la fórmula (III), R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ en la fórmula (IV), R₁, R₂, R₃ y R₄ en la fórmula (V) y R₁, R₂ y R₃ en la fórmula (VI) son cada uno de ellos hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, amino, acilamino o halógeno. Además, dos cuales-

30

1 quiera de los grupos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 en la fórmula
(III), R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 en la fórmula (IV), R_1, R_2, R_3 y
5 R_4 en la fórmula (V) y R_1, R_2 y R_3 en la fórmula (VI) unidos
pueden representar el resto de un sistema de anillo carbocíclico
o heterocíclico sustituido o sin sustituir.

Como ejemplo de los grupos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6
en la fórmula (III), R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 en la fórmula (IV),
 R_1, R_2, R_3 y R_4 en la fórmula (V) y R_1, R_2 y R_3 en la fórmula
10 (VI) que pueden estar presentes citaremos el metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo,
metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi,
terc-butoxi, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo, piridilo,
flúor, cloro, bromo, yodo o acetamido. Además, R_1 y R_2, R_2 y
15 R_3, R_3 y R_4, R_4 y R_5 o R_5 y R_6 en la fórmula (III), R_1 y $R_2,$
 R_2 y R_3, R_3 y R_4 o R_4 y R_5 en la fórmula (IV), R_1 y R_2, R_2 y
 R_3 o R_3 y R_4 en la fórmula (V) y R_1 y R_2 o R_2 y R_3 en la fórmula
(VI) unidos pueden representar el resto de un anillo
20 1,2-fenileno o de un anillo 1,2-ciclohexenileno que puede con-
tener uno o más de los sustituyentes antes citados.

Una subclase de compuestos que puede ser incorpo-
rada a las composiciones de esta invención son los de fórmula
25 (II) donde R es hidrógeno o alquilo inferior y los susti-
tuyentes sobre el resto Z son hidrógeno o alquilo inferior.

Los compuestos de fórmula (II) donde Z es el resto
de un anillo ciclohexílico, que puede llevar uno o más de los
sustituyentes antes citados, es decir los compuestos de fórmula
30 (V), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son los
preferidos por su nivel de actividad en general más alto. Dentro
de esta clase, los compuestos preferidos son los de fórmula
(V) donde R y R_4 son hidrógeno y uno o dos de los grupos

1 R₁, R₂ y R₃ son alquilo inferior. Preferiblemente, R₂ es hidrógeno.

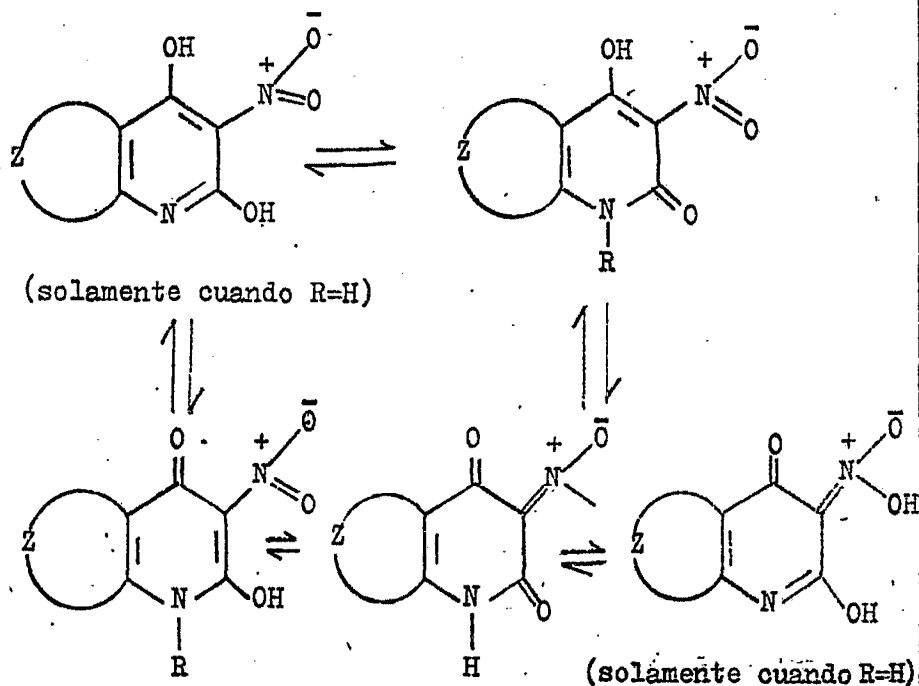
5 Son ejemplos de sales adecuadas de compuestos de fórmula (II) las sales de metales alcalinos, especialmente las de sodio y potasio y las sales de metales alcalino-térreos como las de aluminio y magnesio, así como las sales con bases orgánicas como las aminas o los compuestos amínicos.

Los compuestos individuales que pueden ser incluidos en las composiciones de esta invención son los siguientes:

10 4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
4-hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestiriló,
5,6-ciclopenteno-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona,
5,6-cicloheptenil-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona,
15 5,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
4-hidroxi-6-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
5,6-ciclooctenil-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona,
1-etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
4-hidroxi-3-nitro-1-n-propil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
20 4-hidroxi-1-isopropil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
1-etil-4-hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
7-etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
25 6,7-dietil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo.

30 Las 4-hidroxi-3-nitro- α -piridonas sustituidas pue-

den presentarse en varias formas tautoméricas:



y se sobreentiende que en esta memoria la referencia a las 4-hidroxi-3-nitro- α -piridonas sustituidas también comprende las formas tautoméricas de estos compuestos.

La composición de esta invención puede presentarse como un polvo microfino para insuflación, v.g. como rapé o en cápsulas de gelatina dura. También puede presentarse con un vehículo líquido estéril para inyección. Los compuestos de fórmula (II) que son activos cuando se administran por vía oral pueden ser mezclados en forma de jarabes, tabletas, cápsulas, píldoras y similares. Preferiblemente, las composiciones se presentan en forma de dosis unitarias o en una forma en la que el paciente pueda administrarse a sí mismo una dosis única. Si se desea, puede incorporarse a las composiciones de esta invención una pequeña cantidad de un compuesto broncodilatador como la isoprenalina tanto para inhibir la respuesta de tos si la composición es insuflada como para pro

1 porcionar un alivio inmediato durante un ataque de asma. La
dosis efectiva de compuesto (II) depende del compuesto par-
ticular empleado pero en general está comprendida entre 0,1
mg/kg/día y 100 mg/kg/día.

5 La naturaleza exacta del vehículo farmacéutico em-
pleado en la composición de esta invención no es importante.
Puede seguirse la práctica farmacéutica habitual pero quizá
merece la pena advertir que si la composición ha de ser admi-
nistrada por insuflación, se prefiere un polvo microfino en
10 el que prácticamente la totalidad de las partículas tengan
unos diámetros inferiores a 50 micras.

Como es práctica común, las composiciones irán ha-
bitualmente acompañadas de directrices escritas o impresas
para uso en el tratamiento médico en cuestión, en este caso
15 como agente antialérgico para la profilaxis de, por ejemplo,
asma, fiebre del heno o rinitis.

La mayoría de los compuestos definidos en lo que
antecede al tratar de la fórmula (II) son compuestos nuevos,
aunque algunos de los compuestos comprendidos dentro del al-
20 cance de la fórmula (II) están descritos en la patente fran-
cesa nº 1.369.634. Sin embargo, dicha patente no indica en
modo alguno la actividad antialérgica de los compuestos.

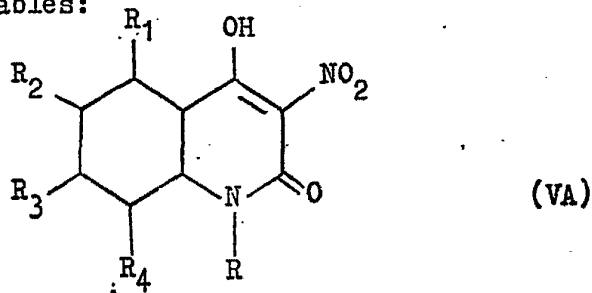
Por consiguiente, esta invención también comprende
dentro de su alcance los compuestos de fórmula (II) y sus sa-
25 les farmacéuticamente aceptables, siempre que, cuando R es
hidrógeno, el radical Z no es un resto sin sustituir de un
anillo ciclopentílico o ciclohexílico o un resto sustituido
con 6-metilo u 8-metilo de un anillo ciclohexílico.

30 Con esta condición, las subclases preferidas de nue-
vos compuestos son las definidas anteriormente al hacer refe-

1 rencia a las composiciones.

Una clase preferida de los nuevos compuestos de esta invención son los de fórmula (VA) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

5



10

donde R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos al hablar de la fórmula (V), con las condiciones de que:

(a) R₂ no sea hidrógeno o metilo cuando R, R₁, R₃ y R₄ son hidrógeno cada uno de ellos y

15

(b) R₄ no sea metilo cuando R, R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno cada uno de ellos.

En una subclase preferida, R, R₂ y R₄ son hidrógeno y uno o los dos grupos R₁ y R₃ son alquilo inferior y el otro es hidrógeno.

20

En otra subclase preferida, R, R₁ y R₄ son hidrógeno y uno o ambos grupos R₂ y R₃ son alquilo inferior y el otro es hidrógeno con la condición de que, cuando R₃ es hidrógeno, R₄ no es hidrógeno o metilo.

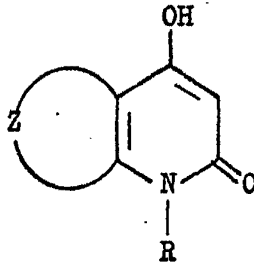
25

Los compuestos específicos de fórmula (VA) que son preferidos comprenden los siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables:

30

4-hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
5,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
7-etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
6,7-dietil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo,
6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo.

1 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser prepara-
dos por nitración de la 2,4-dihidroxipiridina (VII):



donde R y Z son los definidos en la fórmula (II). La nitra-
ción puede efectuarse empleando uno de los siguientes agen-
tes nitrantes:

10

(i) los humos nitrosos generados con ácido nítrico
concentrado y óxido arsénico;

(ii) ácido acético más ácido nítrico concentrado;

(iii) ácido nítrico fumante en cloroformo;

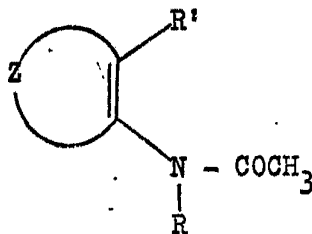
15

(iv) ácido nítrico concentrado.

El procedimiento preferido es el método (ii).

Los materiales de partida de fórmula (VII) donde
R es distinto de hidrógeno, pueden prepararse por métodos
comunes preferidos en la bibliografía. Por ejemplo, puede em-
plearse el método de Ziegler y colaboradores, Monatsch 97,
1394 (1966) en el que se trata un compuesto apropiadamente
sustituído de fórmula (VIII) con una base fuerte como metóxi-
do sódico:

20



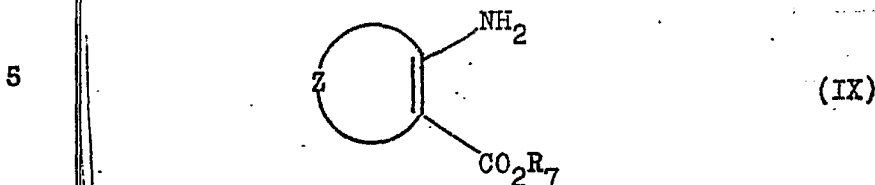
25

donde Z es el definido con respecto a la fórmula (II), R es
alquilo, arilo o aralquilo y R' es un grupo éster carboxílico.

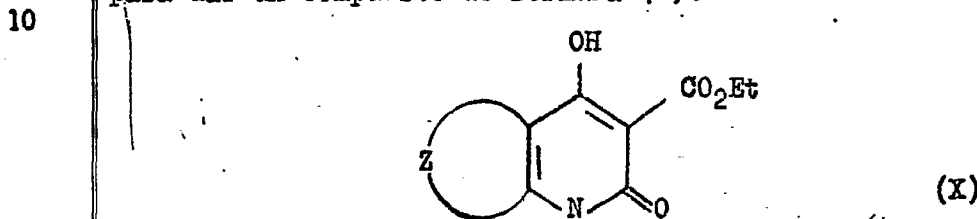
30

Los compuestos de fórmula (VII) donde R es hidróge-

1 no pueden prepararse prácticamente por el método de V. Prelog
S. Szpilfogel (Helv.Chim. Acta. 28, 1684 (1945)), donde una
enamino apropiadamente sustituida (IX):



donde Z es el definido en la fórmula (II) y R₇ es un grupo
metilo o etilo, se hace reaccionar con malonato de dietilo
para dar un compuesto de fórmula (X):



15 donde Z es el definido en la fórmula (II), seguido de reflu-
jo del compuesto de fórmula (X) con ácido para dar la corres-
pondiente α-piridona VII.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y
las propiedades de alguno de los compuestos de la invención:

EJEMPLO 1

(a) 3-Carboetoxi-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

25 Se añade una mezcla de 47,2 g de otra mezcla 60:40
de los ésteres etílico y metílico del ácido 2-aminociclohex-1-
en-carboxílico (0,29 moles) y 46,4 g (0,29 moles) de malonato
de dietilo a una solución de 7,2 g (0,29 moles) de sodio en
145 ml de etanol agitada a unos 110°C durante 30 horas en un
autoclave. El producto se acidula con HCl 5N hasta pH 4,0 y
se diluye con agua. Se separa por filtración el éster preci-
30 pitado y se recristaliza en etanol con tratamiento con carbón.

1 activo, p.f. 236-7° (desc.).

(Encontrado : C, 60,92; H, 6,41; N, 6,17;

$C_{12}H_{15}NO_4$ requiere : C, 60,75; H, 6,37; N, 5,90 %).

(b) 4-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

5

Se calienta a reflujo durante 30 horas una suspensión de 19,4 g (0,082 moles) de 3-carboetoxi-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo en 200 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución transparente se evapora a sequedad. Se añade agua y la solución se lleva a pH 4,0 con solución diluida de hidróxido sódico. El producto blanco precipitado se separa por filtración, se lava bien con agua y se recristaliza en ácido acético glacial, p.f. >330°C.

10

(Encontrado: C, 65,25; H, 6,87; N, 8,33;

$C_9H_{11}NO_2$ requiere : C, 65,44; H, 6,71; N, 8,48 %).

15

(c) 4-Hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Se calienta a 100°C una solución de 1,70 g (0,0103 moles) de 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo y 2,5 ml de ácido nítrico concentrado (d = 1,42) en 10 ml de ácido acético glacial hasta que se han desprendido los óxidos de nitrógeno y después se enfría rápidamente en hielo. Se añaden 40 ml de agua a la solución roja para precipitar el derivado 3-nitro de color amarillo anaranjado. Después de filtrar, lavando a fondo con agua y recristalizando en ácido acético/etanol, el producto tiene un punto de fusión de 241° (desc.).

20

25

(Encontrado: C, 51,76; H, 4,99; N, 12,99;

$C_9H_{10}N_2O_4$ requiere : C, 51,43; H, 4,80; N, 13,33 %).

EJEMPLO 2

(a) 3-Carboetoxi-4-hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

30

En la forma descrita en el Ejemplo 1a, se tratan

1 48,0 g de una mezcla 9:1 de los ésteres etílico y metílico del ácido 2-amino-4-metilciclohex-1-en-carboxílico (0,264 moles) para dar el producto del título, p.f. (EtOH) 247-8° (desc.).

5 (Encontrado: C, 62,44; H, 6,82; N, 5,42; $C_{13}H_{17}NO_4$ requiere : C, 62,14; H, 6,82; N, 5,57).

(b) 4-Hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

10 Se calienta a reflujo durante 48 horas una suspensión de 7,48 g (0,03 moles) de 3-carboetoxi-4-hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo en 50 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución transparente se evapora a sequedad. Después de volver a disolver en agua y ajustar a pH 4,0, se filtra el sólido blanco precipitado, se lava bien con agua y se recristaliza en ácido acético, p.f. >360°.

15 (Encontrado: C, 66,67; H, 7,40; N, 7,61; $C_{10}H_{13}NO_2$ requiere : C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82 %).

(c) 4-Hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

20 Una suspensión de 1,608 g (0,009 moles) de 4-hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo en 10 ml de ácido acético glacial se trata con 2,5 ml de ácido nítrico concentrado ($d = 1,42$) y la solución transparente se calienta a 100°C hasta que se inicia la reacción exotérmica (alrededor de 7 minutos). Después de enfriar rápidamente, se añaden 40 ml de agua y el sólido amarillo se separa por filtración y se recristaliza en etanol/ácido acético, p.f. 238° (desc.).

25 (Encontrado: C, 53,35; H, 5,41; N, 12,62; $C_{10}H_{12}N_2O_4$ requiere : C, 53,57; H, 5,39; N, 12,49 %).

EJEMPLO 3

(a) 4-Carboetoxi-5,6-ciclopenteno-4-hidroxi- α -piridona

30 Se tratan 47,75 g de una mezcla 1:1 de los ésteres

1 etílico y metílico del ácido 2-amino-ciclopent-1-en-carboxí-
lico (0,322 moles) con malonato de dietilo como se ha descri-
to en el Ejemplo 1a para dar el producto del título, p.f.
(EtOH) 229-233° (desc.).

5 (Encontrado: C, 59,31; H, 5,84; N, 6,19;
 $C_{11}H_{13}NO_4$ requiere : C, 59,19; H, 5,87; N, 6,27 %).

(b) 5,6-Ciclopenteno-4-hidroxi- α -piridona

10 Se calienta a reflujo durante 24 horas una suspen-
sión de 24,58 g (0,11 moles) de 3-carboetoxi-5,6-ciclopente-
no-4-hidroxi- α -piridona en 200 ml de ácido clorhídrico 2N y la
solución enfriada se evapora a sequedad. Después de volver a
disolver en agua y ajustar el pH a 4,0 con solución diluída
de hidróxido sódico, el precipitado blanco se separa por fil-
tración, se lava bien con agua y se recristaliza en ácido acé-
tico glacial, p.f. 310°C.

15 (Encontrado: C, 63,80; H, 6,06; N, 9,21;
 $C_8H_9NO_2$ requiere : C, 63,57; H, 6,00; N, 9,27 %).

(c) 5,6-Ciclopenteno-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona

20 Una suspensión de 1,36 g (0,009 moles) de 5,6-ciclo-
penteno-4-hidroxi- α -piridona en 10 ml de ácido acético glacial
se trata con 2,5 ml de ácido nítrico concentrado ($d = 1,42$) y
la solución transparente e incolora se calienta a 100°C en un
baño de vapor. Tan pronto como aparece el color rojo y se ga-
rantiza el desprendimiento de óxido de nitrógeno, la solución
25 se enfría rápidamente y se diluye con agua. El precipitado ama-
rillo se separa por filtración, se lava bien con agua y se re-
cristaliza en una mezcla de ácido acético/etanol, p.f. 243°
(desc.).

30 (Encontrado: C, 48,92; H, 4,06; N, 12,26;
 $C_8H_8N_2O_4$ requiere : C, 48,98; H, 4,11; N, 14,28 %).

EJEMPLO 4

(a) 3-Carboetoxi-5,6-cicloheptenil-4-hidroxi- α -piridona

Una solución de 40,8 g (0,212 moles) de 2-amino-ciclohept-1-en-1-carboxilato de etilo y 34,0 g (0,212 moles) de malonato de dietilo en una solución etanólica de etóxido sódico (5,25 g de sodio en 105 ml de etanol) se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1a. El producto recristalizado en etanol funde a 213-6°C.

(Encontrado: C, 62,19; H, 6,86; N, 5,77;

$C_{13}H_{17}NO_4$ requiere : C, 62,14; H, 6,82; N, 5,57 %).

(b) 5,6-Cicloheptenil-4-hidroxi- α -piridona

Se calienta a reflujo durante 48 horas una suspensión de 20,0 g (0,08 moles) de 3-carboetoxi-5,6-cicloheptenil-4-hidroxi- α -piridona en 300 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución transparente se evapora a sequedad. El sólido blanco se suspende en agua y se lleva a pH 4,0 con solución diluida de hidróxido sódico. El sólido blanco así formado se separa por filtración, se lava bien con agua y se recristaliza en ácido acético, p.f. >355°C.

(Encontrado: C, 67,02; H, 7,38; N, 8,06;

$C_{10}H_{13}NO_2$ requiere : C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82 %).

(c) 5,6-Cicloheptenil-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona

A una suspensión de 1,61 g (0,009 moles) de 5,6-cicloheptenil-4-hidroxi- α -piridona en 10 ml de ácido acético glacial se añaden 2,5 ml de ácido nítrico concentrado (d = 1,42). La solución transparente resultante se calienta a 100°C hasta que empieza la reacción exotérmica, se enfría rápidamente y el derivado nitro se precipita por adición de 50 ml de agua. Después de filtrar y recristalizar en una mezcla de ácido acético/etanol tiene un punto de fusión de 233-

1 5° (desc.).

(Encontrado: C, 53,77; H, 5,42; N, 12,37;

$C_{10}H_{12}N_2O_4$ requiere : C, 53,57; H, 5,39; N, 12,49 %).

EJEMPLO 5

5 (a) 3-Carboetoxi-5,7-dimetil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Una solución de 21,45 g (0,109 moles) de 2-amino-4,6-dimetil-ciclohex-1-en-carboxilato de etilo y 17,5 g (0,109 moles) de malonato de dietilo se cicla como se ha descrito en el Ejemplo 1a. El producto recristalizado en etanol tiene un punto de fusión de 264°C.

(Encontrado: C, 63,34; H, 7,37; N, 5,19;

$C_{14}H_{19}NO_4$ requiere : C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28 %).

(b) 5,7-Dimetil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

15 Por hidrólisis del 3-carboetoxi-5,7-dimetil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo como se ha descrito en el Ejemplo 1b, se obtiene el compuesto del título. Por recristalización en ácido acético glacial tiene un punto de fusión superior a 300°C.

(Encontrado: C, 68,63; H, 8,05; N, 7,20;

$C_{11}H_{15}NO_2$ requiere : C, 68,37; H, 7,82; N, 7,25 %).

(c) 5,7-Dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

25 Por nitración del 5,7-dimetil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo con ácido nítrico concentrado como se describe en el Ejemplo 1c, se obtiene el derivado 3-nitro, p.f. (ácido acético/etanol) 235-6°C (desc.).

(Encontrado: C, 55,46; H, 5,88; N, 11,62;

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ requiere : C, 55,46; H, 5,92; N, 11,76 %).

30

EJEMPLO 6

(a) 3-Carboetoxi-4-hidroxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarbo-
estirilo

Por condensación de 37 g (0,202 moles) de 2-amino-
5-metil-ciclohex-1-en-1-carboxilato de etilo con 32,4 g
(0,202 moles) de malonato de dietilo a 110°C como se ha des-
crito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título,
p.f. (EtOH) 214-216°C.

(Encontrado: C, 61,87; H, 6,85; N, 5,49;

$C_{13}H_{17}NO_4$ requiere : C, 62,14; H, 6,82; N, 5,57 %).

(b) 4-Hidroxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Calentando a reflujo una suspensión de 20 g (0,08
moles) de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
carboestirilo con 300 ml de ácido clorhídrico 2N, durante 48
horas, se obtiene el producto descarboetoxilado aislado como
en el Ejemplo 1, p.f. (AcOH) > 365°C.

(Encontrado: C, 67,11; H, 7,46; N, 7,93;

$C_{10}H_{13}NO_2$ requiere : C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82 %).

(c) 4-Hidroxi-6-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Por nitración del 4-hidroxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahi-
drocarboestirilo como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtie-
ne el derivado 3-nitro en forma de sólido cristalino de color
amarillo anaranjado, p.f. (EtOH) 243-244°C (desc.).

(Encontrado: C, 53,52; H, 5,52; N, 12,30;

$C_{10}H_{12}N_2O_4$ requiere : C, 53,57; H, 5,39; N, 12,49 %).

EJEMPLO 7

(a) 3-Carboetoxi-5,6-ciclooctenil-4-hidroxi- α -piridona

Empleando el procedimiento indicado en el Ejemplo
1, se convierten 24 g del 2-amino-ciclooct-1-en-1-carboxila-
to de etilo en la α -piridona, p.f. (EtOH) 232-234°C.

1

(Encontrado: C, 63,43; H, 7,20; N, 5,24;
 $C_{14}H_{19}NO_4$ requiere : C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28 %).

(b) 5,6-Ciclooctenil-4-hidroxi- α -piridona

5

Por hidrólisis de 4,1 g de la 3-carboetoxi-5,6-ciclooctenil-4-hidroxi- α -piridona en la forma descrita se obtiene el producto del título en forma de sólido cristalino blanco, p.f. (AcOH) > 300°C.

(Encontrado: C, 68,27; H, 7,99; N, 7,27;
 $C_{11}H_{15}NO_2$ requiere : C, 68,37; H, 7,82; N, 7,25 %).

10

(c) 5,6-Ciclooctenil-4-hidroxi-3-nitro- α -piridona

En la forma descrita en el Ejemplo 1, se convierten 0,87 g de 5,6-ciclooctenil-4-hidroxi- α -piridona en su derivado 3-nitro. Después de recristalizar en etanol, funde a 221°C (desc.).

15

(Encontrado: C, 55,65; H, 5,98; N, 11,77;
 $C_{11}H_{14}N_2O_4$ requiere : C, 55,46; H, 5,92; N, 11,76 %).

EJEMPLO 8

(a) 1-Etil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

20

Una solución de 10 g de los ésteres etílico y metílico (relación 60:40) del ácido 2-(N-etil-acetamido)ciclohex-1-en-1-carboxílico (0,043 moles) en 100 ml de dioxano seco se trata con 2,54 g (0,047 moles) de metóxido sódico y la mezcla se calienta durante 2 horas a 100°C. Al cabo de algunos minutos se separa un sólido blanco. Después de enfriar, el precipitado se filtra para separar el dioxano, se recoge en una cantidad mínima de agua y se lleva a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se separa en forma de sólido blanco que, después de filtrado, se recristaliza en ácido acético glacial, p.f. 355-358°C (desc.).

25

30

1 (Encontrado: C, 68,23; H, 7,88; N, 7,09;

$C_{11}H_{15}NO_2$ requiere : C, 68,37; H, 7,82; N, 7,25 %).

(b) 1-Etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

5 Una suspensión de 1,74 g (0,009 moles) de 1-etil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo en 10 ml de ácido acético glacial se solubiliza con 2,5 ml de ácido nítrico concentrado ($d = 1,42$) y la mezcla se calienta durante algunos minutos a $100^{\circ}C$. Después de enfriar y diluir con agua, se separa un sólido cristalino amarillo. Por recristalización en 10 etanol funde a $152-154^{\circ}C$ (desc.).

(Encontrado: C, 55,39; H, 6,02; N, 11,76;

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ requiere : C, 55,46; H, 5,92; N, 11,76 %).

EJEMPLO 9

15 (a) 4-Hidroxi-1-n-propil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Por ciclación de 34,82 g de una mezcla 60:40 de los ésteres etílico y metílico del ácido 2-(N-n-propil-acetamido)ciclohex-1-en-1-carboxílico (0,141 moles) como se ha descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el producto del título en forma de sólido cristalino blanco, p.f. (EtOH) $277-278^{\circ}C$.

20

(Encontrado: C, 69,23; H, 8,05; N, 6,74;

$C_{12}H_{17}NO_2$ requiere : C, 69,54; H, 8,27; N, 6,76 %).

(b) 4-Hidroxi-3-nitro-1-n-propil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

25

El derivado 3-nitro del 4-hidroxi-1-n-propil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo se prepara como en el Ejemplo 8. Funde (EtOH) a $139-141^{\circ}C$.

(Encontrado: C, 57,02; H, 6,44; N, 11,23;

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ requiere : C, 57,13; H, 6,39; N, 11,10 %).

30

EJEMPLO 10

(a) 4-Hidroxi-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Por ciclación de 14,16 g de una mezcla 60:40 de los ésteres etílico y metílico del ácido 2-(N-isopropil-acetamido)ciclohex-1-en-1-carboxílico (0,057 moles) con 3,5 g (0,064 moles) de metóxido sódico en 100 ml de dioxano seco, durante 6 horas a 100°C, se obtiene el compuesto del título y después se trata como en el Ejemplo 8. Funde (EtOH) a 304-307°C (desc.).

(Encontrado: C, 69,51; H, 8,92; N, 6,36;
C₁₂H₁₇NO₂ requiere : C, 69,54; H, 8,27; N, 6,76 %).

(b) 4-Hidroxi-1-isopropil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

Por nitración de 1,86 g (0,009 moles) de 4-hidroxi-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo con ácido nítrico en ácido acético, como se ha descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el derivado 3-nitro en forma de sólido cristalino amarillo, p.f. (EtOH) 171-173°C.

(Encontrado: C, 56,84; H, 6,41; N, 11,16;
C₁₂H₁₆N₂O₄ requiere : C, 57,13; H, 6,39; N, 11,10 %).

EJEMPLO 11

(a) 1-Etil-4-hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

La reacción de 36,3 g de una mezcla 1:9 de los ésteres metílico y etílico del ácido 2-(N-etil-acetamido)-4-metil-ciclohex-1-en-1-carboxílico (0,144 moles) con metóxido sódico seco en dioxano como se ha descrito en el Ejemplo 8, da el producto del título en forma de sólido cristalino blanco, p.f. (EtOH) 335-338°C.

(Encontrado: C, 69,33; H, 8,70; N, 7,21;
C₁₂H₁₇NO₂ requiere : C, 69,54; H, 8,27; N, 6,76 %).

1 (b) 1-Etil-4-hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarbo-
estirilo

5 Por nitración de 1,86 g (0,009 moles) de 1-etil-4-
hidroxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo en 10 ml de
ácido acético, como se ha descrito en el Ejemplo 8, se obtie-
ne el derivado 3-nitro, p.f. (EtOH) 137-140°C (desc.).

(Encontrado: C, 56,99; H, 6,57; N, 11,06;

C₁₂H₁₆N₂O₄ requiere : C, 57,13; H, 6,39; N, 11,10 %).

10 Por el procedimiento del Ejemplo 1, se preparan
los siguientes compuestos:

12. 7-etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo

13. 6,7-dietil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboesti-
rilo

15 14. 6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboes-
tirilo

Resultados biológicos

20 Algunas de las 4-hidroxi-3-nitro- α -piridonas prepa-
radas en los ejemplos anteriores fueron sometidas a ensayos
biológicos. El sistema de ensayo fué el de anafilaxis cutánea
pasiva en la rata (ACP) descrito más adelante en (ii).

(i) Se cría en ratas un suero conteniendo un anti-
cuerpo homocitotrópico termolábil, por un método similar al
empleado por Mota (I.Mota, Immunology 1964, 7, 681).

25 Unas ratas macho Wistar de 250-300 g reciben una
inyección intraperitoneal de 0,5 ml de la vacuna Bordatella
pertussis (conteniendo 4×10^{10} organismos muertos por mili-
litro) y por vía subcutánea de 0,5 ml de una emulsión de
100 mg de ovoalbúmina en 2 ml de solución salina y 3 ml de
30 coadyuvante incompleto de Freund. Las ratas son sangradas por
punción cardiaca al 18º día, se reúne la sangre, se separa en

1 sus componentes y el suero se almacena a -20°C y se desconge-
la solamente una vez antes de su empleo.

5 (ii) El ensayo A.C.P. es similar al descrito por
Ovary y Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
1952, 81, 584) y Goose y Blair (J. Goose y A.M.J.N. Blair,
Immunology 1969, 16, 769).

10 Se inyectan por vía intradérmica, en puntos separa-
dos de la superficie dorsal afeitada de unas ratas Wistar de
250-350 g, 0,1 ml de cada una de seis diluciones seriadas al
doble del suero en solución salina al 0,9 %. Setenta y dos
horas más tarde los animales son atacados por inyección intra-
venosa de 0,3 ml de ovoalbúmina al 1 % mezclada con 0,1 ml de
una solución al 5 % del colorante azul cielo Pontamine, ambos
15 en solución salina isotónica regulada con regulador de Soren-
son a pH 7,2 (P.B.S.). Las ratas son sacrificadas al cabo de
20 minutos y se mide el diámetro de los cardenales azules en
los puntos de inyección del anticuerpo. La dilución de parti-
da del suero se ajusta de manera que no haya respuesta, des-
pués del ataque, en el punto de inyección de la dilución más
20 alta y se produzca una respuesta máxima en la dilución más
baja. Típicamente, se emplean seis diluciones seriadas al do-
ble del suero desde $1/4$ a $1/128$.

25 En los compuestos se determinó su habilidad para
reducir el diámetro de los cardenales en los puntos de inyec-
ción de diluciones del anticuerpo que sobre todos los contro-
les tenían una respuesta inferior a la máxima. Se administra-
ron determinadas cantidades de los compuestos a las ratas,
cada una de las cantidades a un grupo experimental de 6 ani-
males en tiempos establecidos antes del ataque intravenoso
30 con ovoalbúmina. Los diámetros de los cardenales azules que

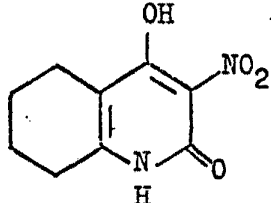
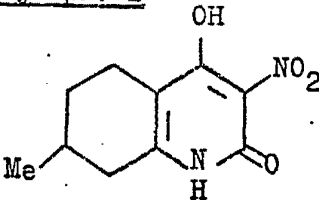
1 se desarrollaban en el grupo experimental de animales se com-
pararon con los de un grupo de control de seis animales tra-
tados de la misma manera que el grupo experimental, pero que
no habían recibido el compuesto bajo ensayo.

5 % de inhibición de la A.C.P. = $100(1 - \frac{a}{b})$
a-La media de la suma de los diámetros de los cardenales pro-
ducidos en el grupo experimental de animales en los pun-
tos de anticuerpo donde todo el grupo de control de animales
dió una respuesta inferior a la máxima.

10 b-La media de la suma de los diámetros de los cardenales pro-
ducidos en el grupo de control de animales en aquellos pun-
tos de anticuerpo donde todos los animales del grupo die-
ron una respuesta inferior a la máxima.

15 Los compuestos se administraron en forma de solución
del compuesto nitro libre o en forma de solución o suspensión
en metilcelulosa al 1 % de la sal sódica.

RESULTADOS BIOLÓGICOS

		Dosis (mg/kg)	Tiempo (minutos)	% de inhibi- ción de la respuesta ACP en la rata
20	<u>Ejemplo 1</u>			
		25	0	16
		100	0	70
		25	30	15
25		100	30	20
	<u>Ejemplo 2</u>			
		25	0	36
		100	0	76
		25	30	49
30		100	30	40

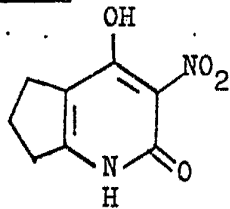
1

% de inhibición de la respuesta ACP en la rata

Dosis (mg/kg) Tiempo (minutos)

Ejemplo 3

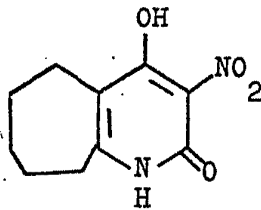
5



25	0	10
100	0	28
25	30	-20
100	30	6

Ejemplo 4

10

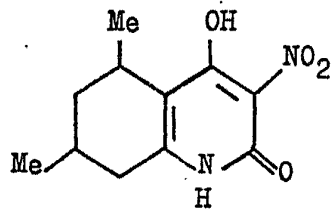


25	0	-10
100	0	-3
25	60	1
100	60	27

15

Ejemplo 5

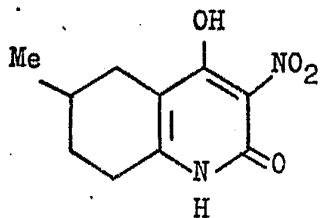
20



25	0	27
100	0	72
25	30	14
100	30	42

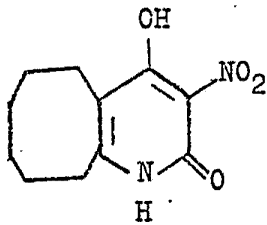
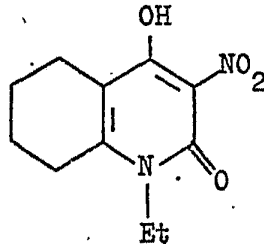
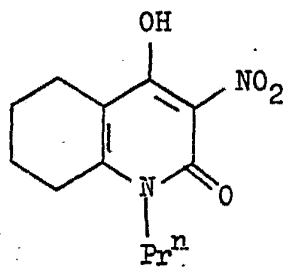
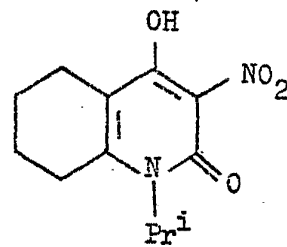
Ejemplo 6

25



25	0	1
100	0	24
25	60	15
100	60	37

30

		<u>Dosis</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Tiempo</u> <u>(minutos)</u>	<u>% de inhibi-</u> <u>ción de la</u> <u>respuesta ACP</u> <u>en la rata</u>
1				
	<u>Ejemplo 7</u>			
5		25	10	17
		100	10	59
		25	30	15
		100	30	37
10	<u>Ejemplo 8</u>			
		25	0	-5
		100	0	12
15		25	30	14
		100	30	75
	<u>Ejemplo 9</u>			
20		25	0	-1
		100	0	18
		25	30	25
		100	30	69
25	<u>Ejemplo 10</u>			
		25	0	5
		100	0	8
		25	30	0
30		100	30	16

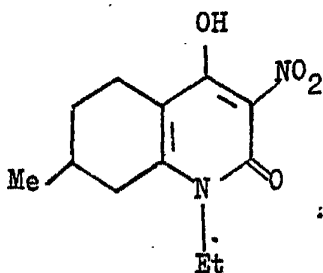
1

% de inhibi-
ción de la
respuesta ACP
en la rata

Dosis
(mg/kg) Tiempo
(minutos)

5

Ejemplo 11



25	0	8
100	0	31
25	30	38
100	30	57

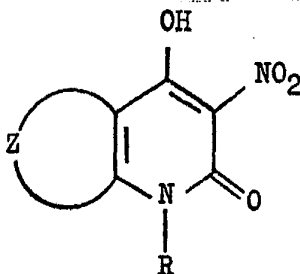
10

En resumen la Patente de Invención que se solicita de
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15

1. Un procedimiento para la preparación de nitro-
piridonas antialérgicas de fórmula (II):

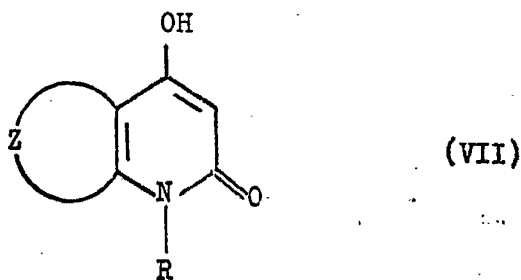


(II)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R es hi
drógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo y Z representa
el resto de un anillo ciclooctílico, cicloheptílico, ciclohexí
lico o ciclopentílico, pudiendo llevar cada uno de estos restos
sustituyentes seleccionados entre los grupos alquilo, alcoxi,
25 ariloxi, aralcoxi, arilo, aralquilo, heterocíclicos, hidroxí,
nitro, amino, acilamino o halógeno o dos cualesquiera de los
sustituyentes unidos pueden representar el resto de un siste
ma de anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no susti
30 tuído, con la condición de que, cuando R es hidrógeno, el ra

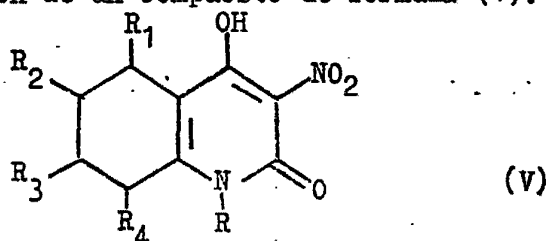
1 dical Z no es un resto no sustituido de un anillo ciclopentí-
2 lico o ciclohexílico o un resto sustituido con 6-metilo u 8-
3 metilo de un anillo ciclohexílico; cuyo procedimiento consis-
4 te en nitrar un compuesto de fórmula (VII):



10 donde R y Z son los definidos al tratar de la fórmula (II)
11 y, si se desea, salificar el compuesto nitro resultante.

12 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
13 donde R es hidrógeno y Z representa el resto de un anillo ci-
14 cloheptílico, ciclohexílico o ciclopentílico, pudiendo lle-
15 var cualesquiera de estos restos, sustituyentes como los defi-
16 nidos en la Reivindicación 1.

17 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
18 para la preparación de un compuesto de fórmula (V):



21 donde R es hidrógeno o un grupo alquilo y R₁, R₂, R₃ y R₄ son
22 independientemente hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, aril-
23 oxi, aralcoxi, arilo, aralquilo, heterocíclico, hidroxi, ni-
24 tro, amino, acilamino o halógeno o bien dos cualesquiera de
25 los grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ unidos representan el resto de un
26 anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustitui-
27 do, con las condiciones de que:

30 (a) R₂ no sea hidrógeno o metilo cuando R, R₁,

1 R_3 y R_4 son hidrógeno cada uno de ellos y

(b) R_4 no sea metilo cuando R , R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno cada uno de ellos.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R , R_2 y R_4 son hidrógeno y uno o los dos grupos R_1 y R_3 es alquilo inferior y el otro es hidrógeno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R , R_1 y R_4 son hidrógeno y uno o los dos grupos R_2 y R_3 son alquilo inferior y el otro es hidrógeno.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto seleccionado entre uno de los siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables: 4-hidroxi-7-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo, 5,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo.

15 7-etil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo, 6,7-dietil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo, 6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidrocarboestirilo.

20 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITRO- α -PIRIDONAS ANTIALERGICAS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 11 Octubre 1974
BERNARDO UNGRÍA
P.P.

