

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

P.- 64.441
CASE 2-SPAIN

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 453.883	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	2-12-76	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
637.428	3-12-75	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D / A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2H-PIRAN-2,6(3H)-DIONA"

71 SOLICITANTE (S)
SMITHKLINE CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América.

73 INVENTOR (ES)
KENNETH MEANS SNADER y CHESTER RHODES WILLIS.

73 TITULAR (ES)

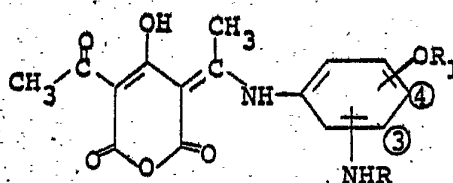
74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

lfg

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a derivados de 2H-pi-
 ran-2,6(3H)-diona substituidos que son útiles para inhi-
 bir los síntomas de una respuesta alérgica que resulta
 de una reacción de antígeno-anticuerpo. Más específica-
 5 mente, se cree que los compuestos de esta invención son
 efectivos por inhibir la liberación y/o formación y li-
 beración de mediadores farmacológicamente activos tales
 como la histamina, serotonina y la sustancia de reacción
 lenta de anafilaxis (SRS-A') de las células causantes
 10 que se producen y/o liberan como resultado de una interac-
 ción del antígeno y el anticuerpo específico fijado a la
 superficie celular (reacción alérgica). Estas propieda-
 des hacen particularmente útiles los compuestos en cues-
 tión, en el tratamiento de varias enfermedades alérgicas
 15 tales como asma, rinitis y urticaria.

Los compuestos de esta invención se represen-
 tan mediante la siguiente fórmula estructural general:



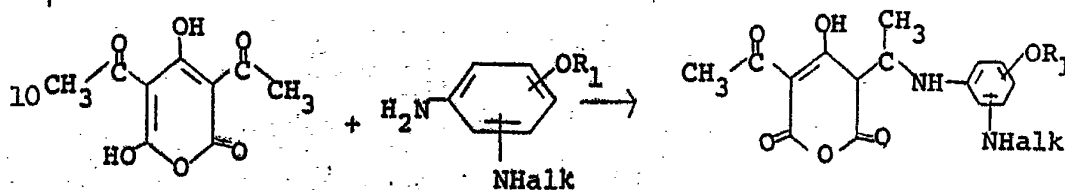
FORMULA I

25 en donde R representa hidrógeno, metilsulfonilo o alca-
 noilo, de cadena recta o ramificada, de 2 a 5 átomos de
 carbono; y R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior de
 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

30 Los compuestos ventajosos de esta invención es-

1 tán representados por la fórmula I cuando el sustituyente OR_1 está en la posición 4 y R_1 es hidrógeno, y el sustituyente NHR está en la posición 3.

5 Los compuestos de la fórmula I en donde R es alcancillo, se preparan como se muestra en el siguiente esquema:



15 en donde alk es alcancillo, de cadena recta o ramificada, de 2 a 5 átomos de carbono y R_1 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono. De tal manera, la 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-ona y la anilina apropiadamente substituida, se calientan a reflujo en un solvente orgánico inerte tal como benceno, tolueno o metanol, de una a doce horas para dar los productos. Podrá observarse que a temperatura ambiente, los reactivos forman un complejo que da como resultado el producto por reflujo.

25 Para preparar los compuestos de la fórmula I en donde R es hidrógeno, se hace reaccionar una nitroanilina substituida como antes, con la piran-2-ona para dar el correspondiente derivado nitro-substituido que se hidrogena catalíticamente con paladio sobre carbono para obtener los productos amino libres.

30

1 Para preparar los compuestos de la fórmula I
en donde R es metilsulfonilo, el producto amino libre a-
propiado (R es hidrógeno) se hace reaccionar conveniente-
5 mente en solución en piridina con cloruro de metansulfo-
nilo.

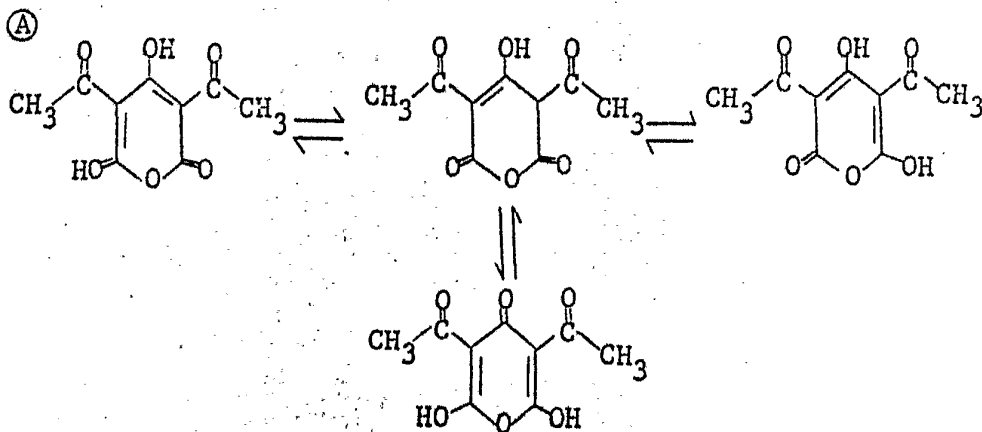
Las sales de mono y dimetal alcalino de los com-
puestos de la fórmula I, tales como las sales mono y di-
sódica o potásica se pueden obtener fácilmente por trata-
10 miento con el alcóxido de metal alcalino apropiado, por
ejemplo el metóxido, en un solvente alcanólico tal como
metanol. Similarmente, los productos amino libres (R es
hidrógeno) pueden utilizarse en la forma de una sal áci-
da de adición farmacéuticamente aceptable, por ejemplo
15 aquellos formados con un ácido, ya sea inorgánico u orgá-
nico, tales como ácidos maléico, fumárico, metansulfóni-
co, acético, clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico.

El material de partida de piran-2-ona anterior-
mente indicado, se obtiene por reacción de ácido acetona-
dicarboxílico con anhídrido acético en ácido sulfúrico,
20 a temperatura elevada. El producto de reacción tiene re-
almente la estructura tautomérica mostrada en seguida:



1

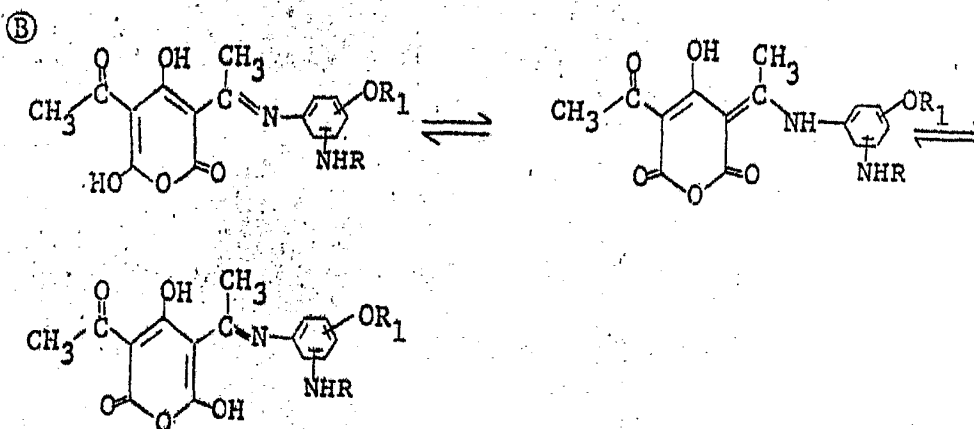
5



15

Sin embargo, por conveniencia, se designa aquí como 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-ona. Consecuentemente, la reacción de este producto con una anilina como se muestra anteriormente, de un producto que tiene las estructuras tautoméricas mostradas enseguida:

20



1 en donde R y R₁ son según se definió anteriormente para
la fórmula I. Por conveniencia, se ha seleccionado el em-
pleo de una forma tautomérica, por ejemplo, la estructura
de enamina intermedia de piran-2,6-diona, para represen-
5 tar todos los compuestos formados por la reacción de A
con la anilina, como se indica por la fórmula I anterior.
Será evidente, sin embargo, para todo experto en la téc-
nica, que la representación más completa de los compues-
tos de la fórmula I es mostrada por la tautomerización

10 B.

La anilina alcanamido-substituida utilizada co-
mo material de partida en la presente se prepara conve-
nientemente por acilación de la nitroanilina apropiada,
seguida por reducción del grupo nitro de la anilina.

15 Wiley, R. H., y otros, J. Org. Chem. 21:686-688
(1956) han reportado la reacción de aminas con el produc-
to de reacción de ácido acetondicarboxílico y anhídrido
acético, el último designado ácido 5-carboxideshidroacé-
tico. Similarmente, Kiang, A. K., y otros J. Chem. Soc.
20 (c) pp. 2721-6 (1971) han descrito tales productos de
reacción con aminas. Sin embargo, no existe ninguna des-
cripción de productos representados por la fórmula I.

25 La actividad inhibidora de los compuestos de
esta invención sobre el mediador se libera en los teji-
dos sensibilizados, inhibiendo así el efecto de la reac-
ción alérgica, y se mide por la habilidad del compuesto
de prueba para inhibir la reacción de anafilaxis cutánea
pasiva (ACP) en ratas. En este sistema de prueba, se in-
yecta suero titulado y apropiadamente diluido (de ratas
30 previamente inmunizadas por la inyección intraperitoneal

1 del hidróxido de ovalbuminaluminio o de ovalbumina-i.m.-
-Bordatella pertussis U.S.P. i.p.- y N-Brasiliensis i.p.)
que contiene anticuerpos reagínicos dirigidos contra la
5 ovalbumina, intradérmicamente en cuatro sitios sobre las
espaldas rasuradas de ratas macho adultas, normales. Cua-
renta y ocho horas después, los animales se inyectan in-
travenosamente con 0,5 ml. de solución salina isotónica
conteniendo 5 mg. del antígeno de ovalbúmina y 5 mg. del
10 colorante azul de Evans. Los mediadores químicos tales
como la histamina y la serotonina que se liberan en los
sitios sensibilizados como resultado de una anafilaxis
celular local, causan un incremento en la permeabilidad
capilar con fuga resultante del plasma y formación de una
15 roncha. La roncha es visualizada por el colorante azul
de Evans ligado por proteína de plasma. Bajo condi-
ciones de la prueba, la roncha de control promedio es de
aproximadamente 12x12 mm. Treinta minutos después de a-
parecer el antígeno, los animales son matados, la piel
dorsal es reflejada y el diámetro de las ronchas se re-
20 gistra. Se administra intravenosamente un compuesto de
prueba, inicialmente a los 0,5 minutos antes de la opo-
sición del antígeno (pueden emplearse tiempos de pretra-
tamiento más prolongados y otras rutas de administración
de droga, es decir, oral o intraperitoneal). El porcen-
25 taje de inhibición se calcula de la diferencia en el diá-
metro medio de la roncha promedio entre un grupo tratado
y salina o controles de diluyente apropiados.

La interrupción por un compuesto de prueba de
la secuencia de sucesos iniciados por la interacción de
30 anticuerpo reagínico-antígeno sobre la superficie de las

1 células sensibilizadas, indica la utilidad de inhibir los síntomas que resulten de una respuesta alérgica de tipo inmediato.

5 Los compuestos de la fórmula I administrados intravenosamente a ratas, a dosis de 0,1 a 10 mg/kg, producen inhibición notable de la reacción de ACP. Por ejemplo, la 5-acetil-3- $\sqrt{1}$ -(3-amino-4-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona produce una inhibición de 64% de la roncha ACP de la rata a 0,5 mg/kg, i.v. Otro compuesto, 3- $\sqrt{1}$ -(3-acetamido-4-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -5-acetil-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona, produce una inhibición de 45% de la roncha de ACP de la rata a 0,1 mg/kg, o.v. Similarmente, la 5-acetil-4-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -(3-propionamido-4-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -2H-piran-2,6(3H)-diona produce una inhibición de 44% de la roncha de ACP de la rata a 0,5 mg/kg, i.v.

15 Al probar el mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I, después de la administración i.v. a la misma dosis y tiempo de pretratamiento que exhibieron una inhibición significativa de la reacción de ACP de 48 horas en la rata, no provee inhibición comparable de las ronchas de igual severidad producidas en ratas por la administración intracutánea de histamina y serotonina.

25 Por administración oral, la 5-acetil-3- $\sqrt{1}$ -(3-amino-4-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona produce una inhibición de aproximadamente 80-85% en el sistema de ACP de 48 horas de la rata a 12,6 mg/kg y un tiempo de pretratamiento de 15 minutos. El compuesto 3- $\sqrt{1}$ -(3-acetamido-4-hidroxifenilamino)etili

1 den-5-acetil-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona produce una inhibición de 51% de la roncha de ACP de la rata des-
pués de administración oral de 25 mg/kg a un tiempo de
pretratamiento de 15 minutos. Similarmente, la 5-acetil-
5 4-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -(3-propionamido-4-hidroxifenilamino)etili-
den-2H-pirano-2,6-(3H)-diona, por administración oral,
produce una inhibición de 60% en el sistema ACP de 48 ho-
ras de la rata a 1 mg/kg y a un tiempo de pretratamiento
de 15 minutos.

10 Los compuestos de esta invención pueden admi-
nistrarse en composiciones farmacéuticas convencionales
que comprenden una cantidad apropiada de un compuesto de
la fórmula I en asociación con un vehículo o diluyente
farmacéutico. La naturaleza de la composición y el vehí-
15 culo o diluyente farmacéutico dependerá, por supuesto,
de la ruta de administración pretendida, es decir oral-
mente, parenteralmente, o por inhalación. Preferiblemen-
te se administra un compuesto a un animal en una compo-
sición que comprende una cantidad suficiente para produ-
20 cir una inhibición de los síntomas de una respuesta alér-
gica. Cuando se emplea de esta manera, la dosis de la
composición es tal que se administran de 0,5 mg. a 600
mg. de ingrediente activo a cada administración. Venta-
josamente, se administrarán dosis iguales 1 a 4 veces
25 diariamente, el régimen de dosis diario siendo de apro-
ximadamente 0,5 mg. a aproximadamente 2400 mg.

En general, particularmente para el tratamien-
to profiláctico de asma, las composiciones estarán en
una forma adecuada para la administración por inhalación.
30 De tal manera, las composiciones comprenderán una suspen-

1 sión o solución del ingrediente activo en agua para admi-
nistración por medio de un nebulizador convencional. Al-
ternativamente, las composiciones comprenderán una sus-
pensión o solución del ingrediente activo en un propulsor
5 licuado convencional, tal como diclorodifluorometano o
clorotrifluoroetano para ser administrado de un recipien-
te a presión. Las composiciones pueden comprender tam-
bién el ingrediente activo sólido diluido con un diluyen-
te sólido, v.gr., lactosa, para administración desde un
10 dispositivo de inhalación de polvo. En las composiciones
anteriores, la cantidad de vehículo o diluyente variará,
pero será preferiblemente la mayor proporción de una sus-
pensión o solución del ingrediente activo. Cuando el di-
luyente es un sólido, puede estar presente en cantidades
15 menores, iguales o mayores que el ingrediente activo só-
lido.

Puede emplearse una amplia variedad de otras
formas farmacéuticas. De tal manera, si se utiliza un
vehículo sólido, la preparación puede tabletearse, colo-
20 carse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo
o de pastillas, o en la forma de un trocisco o píldora
para administración oral. La cantidad de vehículo sólido
variara ampliamente, pero será preferiblemente de alre-
dedor de 25 mg. a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un
25 vehículo líquido, la preparación estará en la forma de
un jarabé, emulsión, cápsula de gelatina suave, líquido
inyectable estéril tal como una ampollita, o una suspen-
sión líquida acuosa, o no acuosa.

Son ilustraciones de vehículos sólidos lactosa
30 terra-alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina,

1 acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y simila-
res. Son ilustraciones de vehículos líquidos, jarabe,
aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares.
5 Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir cual-
quier material retardador bien conocido en la técnica,
tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de gli-
cerilo, solos o con una cera.

Las preparaciones farmacéuticas así descritas
se hacen de conformidad con las técnicas convencionales
10 de la química farmacéutica, que involucran mezclado, gra-
nulación y compresión cuando es necesario, o variadamen-
te mezclado y disolución de los ingredientes según sea
apropiado para el producto final deseado.

15 Dentro del alcance de esta invención se inclu-
ye el método para inhibir los síntomas de una respuesta
alérgica que resulta de una reacción de antígeno-anti-
cuerpo, que comprende administrar a un animal, una can-
tidad terapéuticamente efectiva para producir dicha inhi-
bición, de un compuesto de la fórmula I, preferiblemente
20 en la forma de una composición farmacéutica. La adminis-
tración puede realizarse en unidades de dosis a interva-
los adecuados o en dosis individuales, según sea necesá-
rio. Preferiblemente, el método de esta invención se prac-
tica cuando se requiere específicamente el alivio de sín-
25 tomas alérgicos, pero, sin embargo, el método es también
útilmente realizado como tratamiento continuo o profilác-
tico. Una aplicación particular es un método para aliviar
o evitar la obstrucción alérgica de los pasos de aire,
que comprende administrar a un animal, una cantidad te-
30 rapéuticamente efectiva a intervalos adecuados. Queda

dentro de la experiencia de la técnica determinar por experimentación rutinaria la dosis efectiva que debe administrarse de la escala de dosis anteriormente establecida, tomando en consideración factores tales como el grado de severidad de la condición alérgica que se está tratando, y similares.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos de la fórmula I y su incorporación en composiciones farmacéuticas y como tales, no deben considerarse como limitativos de la invención establecida en las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 10 g. (0,065 moles) de 2-amino-4-nitrofenol, 125 ml. de tolueno seco y 25 ml. de ácido acético glacial, se calienta para efectuar la disolución. Se agregan gota a gota 7,57 g. (0,074 moles) de anhídrido acético durante un período de veinte minutos, y la mezcla resultante se calienta a aproximadamente 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con tolueno, y después se recristaliza en metanol para dar 2-acetamido-4-nitrofenol, p.f. 283-284°C.

El 2-acetamido-4-nitrofenol así preparado (6,6 g., 0,034 moles) en 200 ml. de metanol, y 5,65 ml. de ácido clorhídrico concentrado, se hidrogenan con 0,50 g. paladio sobre carbono al 10% en un aparato de Parr durante aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se filtra y el metanol se separa al vacío para producir

1 clorhidrato de 2-acetamido-4-aminofenol. Este último
(4,8 g., 0,0236 moles) se disuelve en una cantidad mínima
de metanol y se trata con una solución de 1,98 g. (0,0236
5 moles) de bicarbonato de sodio en aproximadamente 25 ml.
de agua. Esta solución se agrega a una solución de 5,0 g.
(0,0236 moles) de 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-
ona en metanol a reflujo, y se lleva a reflujo durante
2,5 horas bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agita
a temperatura ambiente durante la noche, y después se
10 filtra. El sólido se lava con éter, se hierve con un ex-
ceso grande de dioxano y se filtra. El solvente se redu-
ce a aproximadamente 150 ml., se agregan 100 ml. de ace-
tonitrilo y después de enfriamiento durante noche, el
producto obtenido, 3- $\sqrt{1}$ -(3-acetamido-4-hidroxifenilami-
15 no)etiliden $\sqrt{7}$ -5-acetil-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona,
p.f. 248-250°C (descomposición). Se preparan las sales
tanto mono como disódica por tratamiento de la diona con
metóxido de sodio en metanol.

20 EJEMPLO 2

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se
agregan 3 g. (0,0195 moles) de 4-amino-2-nitrofenol a
una solución a reflujo de 4,1 g. (0,0195 moles) de 3,5-
25 diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-ona en metanol, y la
mezcla se lleva a reflujo durante aproximadamente dos
horas. La filtración de la mezcla de reacción produce
5-acetil-4-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -(3-nitro-4-hidroxifenilamino)e-
30 tiliden $\sqrt{7}$ -2H-piran-2,6(3H)-diona, p.f. 236-237°C (descom-
posición).

1 Se hidrogenan 4,1 g. (0,0118 moles) de nitro-
namina en una mezcla de 200 ml. de etanol y 0,4 g. de pa-
ladio sobre carbono al 10% en un aparato de Parr a tempe-
ratura ambiente. El precipitado se filtra, se disuelve
5 en tetrahidrofurano y se filtra de nuevo. La solución re-
sultante se trata con ácido clorhídrico etéreo para dar
clorhidrato de 5-acetil-3- $\sqrt{1}$ -(3-amino-4-hidroxifenilami-
no)etiliden $\sqrt{7}$ -4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona, descompo-
sición a más de 240°C.

10

EJEMPLO 3

 A una mezcla de 82 ml. de tolueno seco, 20 ml.
de ácido isobutírico y 5 g. (0,0324 moles) de 2-amino-4-
15 nitrofenol, se le agregan 5,2 ml. de anhídrido isobutíri-
co. La suspensión resultante se lleva a reflujo durante
dos horas, se filtra, y el sólido se seca al aire duran-
te la noche para dar 2-isobutiramido-4-nitrofenol, p.f.
239-240°C (descomposición).

20

 Se hidrogena 1,0 g. (0,0045 moles) del nitro-
fenol anteriormente preparado, a temperatura ambiente en
una mezcla de etanol y paladio sobre carbono al 10% so-
bre un aparato de Parr hasta que se absorbe la cantidad
calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por fil-
25 tración y el solvente se evapora al vacío para dejar 4-a-
mino-2-isobutiramidofenol.

25

 Se llevan a reflujo 0,86 g. (0,0045 moles) de
éste fenol con 0,96 g. de 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-
piran-2-ona en 50 ml. de metanol durante diez horas. La
30 mezcla de reacción se filtra y el sólido se recrystaliza

30

1 en etanol para producir 5-acetil-4-hidroxi-3- $\sqrt{1}$ -(3-iso-
butiramido-4-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -2H-piran-2,6(3H)-
diona, p.f. 208-209°C (descomposición).

5 EJEMPLO 4

10 Siguiendo los procedimientos del ejemplo 1, se
hidrogenan 4 g. (0,0204 moles) de 4-acetamido-2-nitrofe-
nol (preparado mediante la acetilación de la correspon-
diente amina) en una mezcla de 150 ml. de etanol, 3,3
ml. de ácido clorhídrico concentrado y 0,5 g de paladio
sobre carbono al 10% en un aparato de Parr a temperatura
ambiente. La filtración de la mezcla de reacción de un
15 polvo que se disuelve en una cantidad mínima de agua, y
se filtra. Esta solución acuosa de clorhidrato de 4-ace-
tamido-2-aminofenol se agrega a una mezcla de 3,42 g.
(0,0162 moles) de 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-
2-ona y 1,36 g. (0,0162 moles) de bicarbonato de sodio
en 130 ml. de metanol. Después de 18 horas a reflujo,
20 la mezcla de reacción se filtra y el sólido se recrista-
liza en dioxano-acetonitrilo para dar 3- $\sqrt{1}$ -(5-acetamido-
2-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -5-acetil-4-hidroxi-2H-pi-
ran-2,6(3H)-diona, p.f. 253-254°C (descomposición).

25 Similarmente, la reacción de clorhidrato de 5-
acetamido-3-aminofenol con 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-
2H-piran-2-ona como se describió anteriormente, produce
3- $\sqrt{1}$ -(5-acetamido-3-hidroxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -5-ace-
til-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona.

30

EJEMPLO 5

1 Siguiendo los procedimientos del ejemplo 3, se
hidrogenan 2 g. (0,0096 moles) de 4-nitro-2-propionamido-
5 fenilo (preparado de ácido propiónico y 2-amino-4-nitro-
fenilo) en una mezcla de 100 ml. de etanol, 0,3 g. de pa-
ladio sobre carbono al 10% y 1,34 ml. de ácido clorhídri-
co concentrado en un aparato de Parr. La filtración y la
evaporación del solvente de clorhidrato de 4-amino-2-pro-
10 pionamidofenol. Este último (2 g. , 0,0096 moles) en una
solución de metanol, se trata con 1 equivalente de trie-
tilamino bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de la
amina libre se agrega a una mezcla a reflujo de un equi-
valente de 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-ona y
15 30 ml. de metanol bajo nitrógeno. La mezcla de reacción
se lleva a reflujo durante 18 horas, se filtra, y el só-
lido se recristaliza en etanol para producir 5-acetil-4-
hidroxi-3-[1-(4-hidroxi-3-propionamidofenilamino)etili-
den]-2H-piran-2,6(3H)-diona, p.f. 228-229°C (decomposi-
20 ción).

EJEMPLO 6

25 Empleando el procedimiento del ejemplo 1, se
hidrogena 1 g. (0,0048 moles) de 2-metoxi-5-nitroaceta-
nilida (preparada mediante la acetilación de la corres-
pondiente amina) en 100 ml. de etanol, en presencia de
0,3 g. de paladio sobre carbono al 10% en un aparato de
Parr a temperatura ambiente. La filtración y la evapora-
30 ción del solvente dan 3-acetamido-4-metoxianilina.

1 La anilina así preparada (0,8 g., 0,0045 moles)
 se agrega a una suspensión caliente de 3,5-diacetil-4,6-
 dihidroxi-2H-piran-2-ona en 50 ml. de metanol. La mezcla
 se lleva a reflujo durante una hora y se filtra para ob-
 5 tener 3- $\sqrt{1}$ -(3-acetamido-4-metoxifenilamino)etiliden $\sqrt{7}$ -5-
 acetil-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona, p.f. 252-253°C
 (descomposición).

Como una modalidad específica de una composi-
 ción útil de esta invención, se disuelve un ingrediente
 10 activo, tal como 3- $\sqrt{1}$ -(3-acetamido-4-hidroxifenilamino)e-
 tiliden $\sqrt{7}$ -5-acetil-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona en a-
 gua estéril, a una concentración de 0,5% y se suministra
 por aerosol de un nebulizador operando a un flujo de ai-
 re ajustado para surtir el peso de droga deseado en aero-
 15 sol.

Para administración oral, pueden prepararse
 composiciones tales como aquellas de los ejemplos siguien-
 tes.

20 EJEMPLO 7

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Tableta</u>
5-acetil-3- $\sqrt{1}$ -(3-amino-4- 25 hidroxifenilamino)etili- den $\sqrt{7}$ -4-hidroxi-2H-piran- 2,6(3H)-diona (empleada como la sal clorhidrato)	10
30 Sulfato de calcio, dihidrato	150

EJEMPLO 7 (continuación)

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Tableta</u>
Sacarosa	25
Almidón	15
Talco	5
Acido esteárico	3

La sacarosa, el sulfato de calcio y el ingrediente activo se mezclan concienzudamente y se granulan con solución de gelatina caliente, al 10%. La masa humedecida se hace pasar a través de un tamiz de malla del número 6 directamente sobre charolas secadoras. Los gránulos se secan a 49°C y se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 20, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, y se comprimen a tabletas.

EJEMPLO 8

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Cápsula</u>
5-acetil-4-hidroxi-3- [1-(4-hidroxi-3-propio namidofenilamino)etili den]-2H-piran-2,6(3H)- diona	50
Estearato de magnesio	5
Lactosa	350

1 Los ingredientes anteriores se tamizan a través de un tamiz de malla del número 40, se mezclan y se introducen como relleno en cápsulas de gelatina dura del número 0.

5 EJEMPLO 9

10 A una solución fría de 1,6 g. (0,005 moles) de 5-acetil-3-1-(3-amino-4-hidroxifenilamino)etiliden/-4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-diona (base libre preparada como en el ejemplo 2) en 10 ml. de piridina, se le agregan 0,89 g. (0,0077 moles) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo durante diez minutos, y después a temperatura ambiente durante 15 30 minutos y se vierte en una mezcla fría de ácido clorhídrico diluido y agua. El sólido resultante se filtra y se lava con agua y etanol para dar 5-acetil-4-hidroxi-3-1-(4-hidroxi-3-metilsulfonamidofenilamino)etiliden/-2H-piran-2,6(3H)-diona, p.f. 223-224,5°C.

20 EJEMPLO 10

25 A una solución de 18,12 g. (0,12 moles) de 3-acetamidofenol disueltos en 300 ml. de ácido acético, se le agregan 9,2 g. (0,132 moles) de nitrito de sodio, en porciones, y después 12 ml. de ácido nítrico concentrado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y el 3-acetamido-4-nitrofenol insoluble se filtra. El filtrado se vierte sobre agua 30 helada y el sólido resultante se filtra. El 5-acetamido-

1 2-nitrofenol crudo se recristaliza en etanol para dar
cristales puros que funden a 218,5-220°C.

5 Una suspensión de 5 g. (0,026 moles) de 5-ace-
tamido-2-nitrofenol en 25 ml. de ácido clorhídrico dilui-
do, se calienta bajo reflujo durante 45 minutos. La solu-
ción se enfría y el precipitado se filtra. La recristali-
zación en agua da 5-amino-2-nitrofenol, p.f. 163-165°C.

10 Una solución de 2,12 g. (0,01 moles) de 3,5-dia-
cetil-4,6-dihidroxi-2H-piran-2-ona y 1,54 g. (0,01 moles)
de 5-amino-2-nitrofenol en 120 ml. de metanol caliente,
se calienta bajo reflujo durante una hora. El sólido re-
sultante se filtra y se lava con metanol caliente para
producir 5-acetil-4-hidroxi-3- $\bar{1}$ -(3-hidroxi-4-nitrofe-
nilamino)etiliden $\bar{7}$ -2H-piran-2,6(3H)-diona, p.f. 200-203°C.
15 (descomposición).

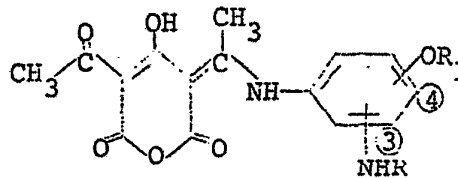
Se hidrogenan 2 g. (0,0057 moles) de la nitro-
namina anteriormente preparada, sobre 0,6 g. de paladio
sobre carbono al 10% en 15 ml. de dimetilformamida. El
catalizador se separa por filtración y el filtrado se di-
20 luye con agua helada para dar 5-acetil-3- $\bar{1}$ -(4-amino-3-
hidroxifenilamino)etiliden $\bar{7}$ -4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-
diona, p.f. 220-221°C (descomposición).

25 Se disuelven 1,4 g. (0,0044 moles) de la ami-
noenammina en una mezcla de 170 ml. de tetrahidrofurano
y 25 ml. de dimetilformamida, y se hace burbujear ácido
clorhídrico gaseoso en la solución hasta que aparece un
precipitado. El producto se filtra y se lava con éter
para producir clorhidrato de 5-acetil-3- $\bar{1}$ -(4-amino-3-
30 hidroxifenilamino)etiliden $\bar{7}$ -4-hidroxi-2H-piran-2,6(3H)-
diona, p.f. 258-259,5°C (descomposición).

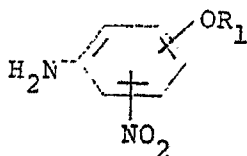
- REIVINDICACIONES -

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2H-pirán-2,6(3H)-diona representados por la fórmula:



en donde R es hidrógeno, metilsulfonilo o alcanilo, de cadena recta o ramificada, de 2 a 5 átomos de carbono; y R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende: preparar los compuestos en los cuales R es hidrógeno, haciendo reaccionar 3,5-diacetil-4,6-dihidroxi-2H-pirán-2-ona con una nitroanilina de la fórmula,



en donde R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, e hidrogenar catalíticamente el derivado nitro substituido.

2ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque los reactivos de pirano y anilina se calientan a reflujo en un solvente orgánico inerte, de una a doce horas.

15 3ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono.

20 4ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque los productos se tratan con un alcóxido de metal alcalino para dar las correspondientes sales de mono y dimetal alcalino.

25 5ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto amino libre se trata con un ácido inorgánico u orgánico para dar una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable.

6ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el reactivo de nitroanilina es 4-amino-2-nitrofenol.

30 7ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

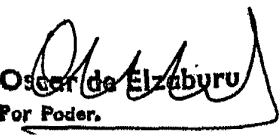
1 DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2H-PIRAN-2,6(3H)-DIONA.

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

5 Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10.ENE.1977

P.A.

10 
Oscar de Elzaburu
For Poder.

15

20

25

30

R.M.B.