



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 456.944	(13) A I
	(21) FECHA DE PRESENTACION 17-3-1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.392

2 38234
CASE 5752.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 671.030	(32) FECHA 29-3-76	(33) PAIS E.U.A.
---	-----------------------	---------------------

(37) FECHA DE PUBLICIDAD	(35) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(32) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(34) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(5-TETRAZOLIL)-
-4-OXO-4H-PIRIMIDO/2,1-b/BENZOTIAZOL-3-CARBOXAMIDAS"

(71) SOLICITANTE (S)
PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos
de América

(72) INVENTOR (ES)
Jasjit Singh Bindra y Saul Bernard Kadin

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

Esta invención se relaciona con N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazoles y sales de los mismos y con su empleo para el control de reacciones alérgicas.

El sistema de anillo de pirimido[2,1-b]benzotiazol fue reportador por primera vez por Antaki y colaboradores, J. Chem. Soc., 551 (1951). Otros ejemplos de este sistema de anillo fueron reportados por Gompper y colaboradores, Chem. Ber., 95, 2871 (1962), Galasko y colaboradores, J. S. Afr. Chem. Inst., 22, 121 (1969), Dunwell y colaboradores, J. Chem. Soc., (C) 2094 (1971), y Alaimo, J. Hetero. Chem., 10, 769 (1973).

La Patente de los Estados Unidos No. 3.538,086 muestra el empleo de los 4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazoles como agentes antivirales, mientras que Richardson y colaboradores, J. Med. Chem., 15, 1203 (1972) probaron compuestos similares como agentes antimicrobianos.

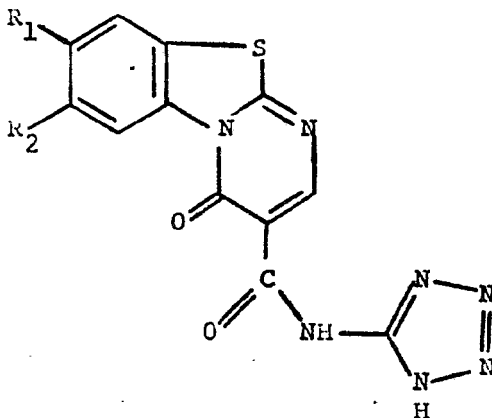
Las reacciones alérgicas, los síntomas resultantes de una interacción de antígeno-anticuerpo, se manifiestan por sí mismas en una amplia variedad de formas y en diferentes órganos y tejidos. Los trastornos alérgicos comunes, por ejemplo, son la rinitis alérgica, un estado caracterizado por estornudo por temporadas o continuo, rinorrea, congestión nasal, con comezón y congestión de los ojos; fiebre de heno, una variedad de rinitis alérgica que resulta de la hipersensibilidad al polen del césped; y asma bronquial, una de las reacciones alérgicas que más incapacitan y que más debilitan, una enfermedad caracterizada por la hiper-reactividad de los bronquios a la exposición a varios estímulos inmunogénicos o no inmunogénicos, que da por resultado broncoespasmos con resuello difícil y ronco, paroxismos de poca duración y constricción difusa de los conductos para aire. La obstrucción mecánica al flujo de aire en los conductos para el aire generalmente es invertida por el uso de broncodilatadores, que proporcionan alivio sintomático. En contraste, los agentes antialérgicos evitan la liberación de mediadores de anafilaxis de los depósitos de tejido para impedir que se produzca la broncoconstricción por los mediadores.

Recientemente, Cox y co-inventores, Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970), describieron la farmacología de uno de dichos agentes, el cromoglicato de disodio [1,3-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano, Intal]. No es un bron-

codilatador pero media sus efectos terapéuticos por medio de un mecanismo de acción singular que involucra la inhibición de la liberación de mediadores de anafilaxis y es administrado profilácticamente. Sufre de la ausencia de eficacia oral y, para obtener resultados óptimos, se administra por inhalación como un inhalador sólido. Además, aun cuando es efectivo contra la anafilaxis debido a la inmunoglobulina E (IgE), es efectivo contra la anafilaxis debido a la inmunoglobulina G (IgG) solamente a dosis elevadas (protección de 60 a 70% a 100 y 300 mg./kg.).

Aunque los agentes anteriormente mencionados representan contribuciones excelentes al tratamiento del asma, muchos de ellos ejercen el efecto secundario indeseable de la estimulación cardíaca.

Ahora se ha encontrado que las N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamidas de la fórmula:



y la sal básica farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, amino o metiltio; R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, cloro, flúor o metiltio; y R_1 y R_2 cuando se toman juntos son metilendioxi o etilendioxi, son agentes antialérgicos valiosos; es decir, agentes que inhiben la liberación de mediadores de anafilaxis, en mamíferos, incluyendo el hombre, y en esta forma reducen la tendencia de la broncoconstricción por los mediadores. No son broncodilatadores. En contraste con Intal, son de valor práctico contra la anafilaxis mediada tanto por IgG como por IgE cuando se administran por las vías de administración oral e intraperitoneal, y por inhalación.

Los compuestos de la fórmula anterior de interés especial debido a su actividad oral significativa en la prueba PCA contra tanto IgG como IgE son aquellos en donde R_1 es alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Un segundo grupo de compuestos preferidos son aquellos en donde R_2 es hidrógeno.

La propiedad antialérgica de los compuestos de esta invención es evaluada por medio de la prueba de anafilaxis cutánea pasiva (PCA) (Ovary, J. Immun., 81, 355, 1958). En la prueba PCA animales normales son inyectados intradermalmente (i.d.) con anticuerpos contenidos en el suero obte-

nido de animales activamente sensibilizados. Los animales luego son estimulados intravenosamente con antígeno mezcla do con un tinte tal como Azul de Evans. El incremento en la permeabilidad capilar ocasionado por la reacción de an tígeno-anticuerpo hace que el tinte salga del sitio de la inyección de anticuerpo. Los animales de prueba luego son asfixiados y la intensidad de la reacción se determina midien do el diámetro y la intensidad de la coloración azul en la superficie interna de la piel de los animales.

Los compuestos de la presente invención se prepa ran convenientemente acilando 5-aminotetrazol con un 3-carbo xi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol apropiadamente susti tuido. Esta acilación se lleva a cabo poniendo en contacto los reactivos en cantidades aproximadamente equimolares. En la práctica se prefiere que se emplee un exceso de 10 a 20% del aminotetrazol.

Puesto que la condensación de un grupo carboxilo con una función amino no es una reacción fácil, es necesario activar el grupo 3-carboxi. Esta transformación se lleva a cabo haciendo reaccionar primeramente el 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol con 1,1-carbonildiimidazol. La imidazolida resultante, que se genera in situ, luego se deja reaccionar con el aminotetrazol. Los usos del 1,1-carbonil diimidazol son reseñados por Staub, Angew. Chem. Internat. Ed., 1, 351 (1962).

La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción. Por dicho solvente se entiende uno que no reacciona apreciablemente con los reactivos o con el producto, y solubiliza dichos reactivos en un grado apreciable. El tipo preferido de solventes para esta reacción son los solventes apróticos sumamente polares, tales como hexametilfosforamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo, benceno y dimetilacetamida. El solvente especialmente preferido es la dimetilformamida.

El tiempo de reacción no es crítico y depende de la temperatura de reacción, la concentración de los reactivos y de su reactividad relativa. Cuando se emplean temperaturas de baño de vapor, la reacción para formar la imidazolidina activada requiere un tiempo de reacción de 10 a 15 minutos, mientras que la reacción de la imidazolidina activada con 5-aminotetrazol requiere de 20 a 60 minutos. Se requieren tiempos de reacción más prolongados cuando se emplean temperaturas de reacción inferiores.

Los reactivos 5-aminotetrazol y 1,1'-carbonildiimidazol se pueden conseguir fácilmente comercialmente o pueden prepararse a partir de los procedimientos de la literatura. Los 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazoles se preparan de acuerdo con el procedimiento de Alaimo, J. Hetero. Chem., 10, 769 (1973).

El grupo 3-carboxi también puede activarse por

su conversión a un gran número de derivados reactivos. El cloruro y el bromuro de ácido preparados, respectivamente, a partir de cloruro o de bromuro de oxalilo de conformidad con el procedimiento de Adams, y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 42, 599 (1920) pueden copularse con 5-aminotetrazol para dar el producto deseado. La reacción se lleva a cabo en una forma similar a aquella de la imidazolida, conduciéndose dicha reacción en un solvente inerte a la reacción a temperaturas de la ambiente al baño de vapor.

Los ésteres de arilo tales como aquellos de fenol, 4-clorofenol, 4-nitrofenol, tiofenol, 4-clorotiofenol, 4-nitrotiofenol y 2-mercaptopiridina también activan al grupo 3-carboxi y facilitan la reacción de copulamiento. Estos ésteres activos se preparan por medio del método de Bodanzky y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 81, 5688 (1959), y se utilizan en el presente procedimiento bajo las condiciones mencionadas anteriormente para los derivados de imidazolida.

Ciertos compuestos de N-hidroxi tales como N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi ftalimida y N-hidroxi benzotriazol forman ésteres activos con la porción 3-carboxi y se preparan por medio del método de Wegler, y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 2.816,111. Las condiciones de reacción para la copulación con 5-aminotetrazol son similares a aquellas previamente expuestas.

Las diimididas también forman intermediarios activos

con el grupo 3-carboxi. Esta preparación comprende tratar el compuesto 3-carboxi apropiado con una *N,N'*-carbodiimida di sustituida requerida seguido por la acilación de 5-amino-tetrazol con la *O*-acilisourea formada. De nuevo, las condiciones de reacción son similares a aquellas para la copulación del 5-aminotetrazol con el compuesto activado de imidazolidina correspondiente. Los intermediarios se forman por medio del procedimiento mostrado por Sheekan y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 77, 1067 (1955).

El grupo 3-carboxi también puede activarse a través de un anhídrido mixto con un ácido orgánico o inorgánico. La reacción preferida comprende la formación de un anhídrido mixto con un cloroformato de alquilo de conformidad con el procedimiento de Fischer y colaboradores, Helv. Chem. Acta, 47, 564 (1964). El anhídrido mixto se copula con 5-aminotetrazol a temperaturas de la ambiente al baño de vapor en un solvente inerte a la reacción.

Como se ha observado anteriormente, un aspecto característico de los compuestos acídicos de la presente invención es su capacidad para formar sales básicas. Los congéneres de ácido de la presente invención se convierten en sales básicas por medio de la interacción de dicho ácido con una base apropiada en un medio acuoso o no acuoso. Dichos reactivos básicos que se emplean adecuadamente en la preparación de dichas sales pueden variar de naturaleza, y se pretende

que contemplen bases tales como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metal alcalino, así como hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metal alcalino-térreo. Representativas de tales bases son el amoníaco, las aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, benzilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas secundarias tales como dicitclohexilamina y aminas terciarias tales como dietilanilina, N-metilpirrolidina y N-metilmorfolina; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

Los agentes antialérgicos preferidos y sus sales básicas son la N-(5-tetrazolil)-7,8-dimetoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida, N-(5-tetrazolil)-7,8-dietoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida, N-(5-tetrazolil)-7-metoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida, N-(5-tetrazolil)-7-fluoro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida y N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida.

Los productos de esta invención y sus sales básicas farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes profilácticos para inhibir o prevenir la liberación de mediadores de anafilaxia (reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata) y la aparición de síntomas alérgicos en mamíferos,

y pueden administrarse para tales usos individualmente o como mezclas con otros agentes; por ejemplo, con teofilina o con aminas simpatomiméticas. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un portador farmacéutico seleccionado con base en la vía de administración seleccionada y con base en la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas, trociscos, dulces duros, polvos, aspersiones en aerosol, suspensiones o soluciones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos portadores incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta invención pueden endulzarse y aromatizarse adecuadamente por medio de varios agentes del tipo comúnmente utilizado para este fin.

El portador particular seleccionado y la proporción de ingrediente activo con respecto al portador son influenciados por la solubilidad y por la naturaleza química de los compuestos terapéuticos, la vía de administración seleccionada y las necesidades de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, cuando los compuestos de esta invención se administran oralmente en la forma de tableta, pueden utilizarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio. También pueden

utilizarse varios desintegradores tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos, junto con agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, en la producción de tabletas para la administración oral de estos compuestos. Para la administración oral en la forma de cápsula, la lactosa y los polietilenglicoles de elevado peso molecular se encuentran entre los materiales preferidos para usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando las suspensiones acuosas van a ser utilizadas para administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes emulsionantes o de suspensión. Pueden emplearse diluyentes tales como atanol, propilenglicol, glicerina y cloroformo y sus combinaciones, así como otros materiales.

Para el propósito de administración parenteral e inhalación, pueden emplearse soluciones o suspensiones de estos compuestos en aceite de ajonjolí o de cacahuete o soluciones acuosas de propilenglicol, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles farmacéuticamente aceptables descritas en la presente. Estas soluciones particulares son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intramuscular y subcutánea si se desea dicho método de administración. Las soluciones acuosas, incluyendo aquellas de las sales disueltas en agua pura destilada, también son útiles para propósitos de inyección intravenosa siempre que su

pH sea ajustado de antemano en forma apropiada. Dichas soluciones también deben ser amortiguadas adecuadamente, si fuera necesario, y el diluyente líquido primeramente se hace isotónico con una cantidad suficiente de solución salina o de glucosa.

Teniendo en cuenta los factores anteriores, se considera que una dosis oral o intraperitoneal diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en seres humanos de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1500 mg. por día, con una escala preferida de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 mg. por día en dosis individuales o divididas, o a de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 12 mg./kg. de peso de cuerpo, inhibirá o evitará en forma efectiva la liberación de mediadores de anafilaxis en seres humanos. Estos valores son ilustrativos y, por supuesto, pueden haber casos individuales en donde se ameriten dosis mayores o menores. Con una supervisión cuidadosa, el nivel de dosis puede variarse hasta a una cantidad tan elevada como de aproximadamente dos gramos por día.

Cuando se administran intravenosamente o por inhalación, la dosis diaria efectiva es de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 400 mg. por día, y de preferencia de aproximadamente 0.25 a 200 mg. por día, o a de aproximadamente 0.005 a 4 mg./kg. de peso de cuerpo en una dosis individual o dividida.

Cuando se utilizan como agentes profilácticos para prevenir la liberación de mediadores de anafilaxis, los compuestos pueden administrarse por inhalación. Las composiciones adecuadas para inhalación pueden comprender (1) una solución o suspensión del ingrediente activo en un medio líquido del tipo mencionado anteriormente para administración a través de un nebulizador; (2) una suspensión o solución del ingrediente activo en un propulsor líquido tal como diclorodifluorometano o clorotrifluoroetano para administración desde un recipiente a presión; o (3) una mezcla del ingrediente activo y un diluyente sólido (por ejemplo lactosa) para administración desde un dispositivo de inhalación de polvo. Las composiciones adecuadas para inhalación por medio de un nebulizador convencional comprenderán de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% de ingrediente activo y aquellas para usarse en recipientes a presión comprenderán de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% de ingrediente activo. Las composiciones para usarse como inhaladores de polvo pueden comprender relaciones de ingrediente activo a diluyente de desde aproximadamente 1:0.5 hasta aproximadamente 1:1.5.

Es necesario que el ingrediente activo forme una proporción de la composición de tal manera que se obtenga una forma de dosis adecuada. Obviamente, pueden administrarse casi al mismo tiempo varias formas de unidad de dosificación. Aunque en ciertos casos pueden utilizarse composicio-

nes con menos de 0.005% en peso de ingrediente activo, se prefiere usar composiciones que no contengan menos de 0.005% de ingrediente activo; de lo contrario, la cantidad de portador se vuelve excesivamente grande. La actividad aumenta con la concentración del ingrediente activo. La composición puede contener 10, 50, 75, 95 o aun un porcentaje en peso mayor del ingrediente activo.

La prueba PCA es una medida de la actividad anti-alérgica (especialmente antiasmática) de un compuesto. Los compuestos que inhiben una prueba PCA positiva inducida por la contraparte inmunoquímica de la rata de inmunoglobulina E humana (IgE), o reagina, son considerados como teniendo actividad antialérgica (C. Mota, Ann. N.Y. Acad. Sci., 103, 264 (1963). (La reagina es principalmente inmunoglobulina E (IgE) y es la inmunoglobulina principal responsable del asma alérgica, anafilaxis, fiebre de heno, sensibilidades a los alimentos y ciertas manifestaciones de sensibilidades a drogas, aunque evidencia reciente atribuye a la clase de anticuerpos de IgG un papel significativo en la mediación de enfermedades alérgicas). Dichos compuestos cuando se administran a un sujeto sensibilizado, ser humano o animal, antes del tiempo en que el sujeto se pone en contacto con antígenos o con sustancias a las cuales es alérgico, evitará la reacción alérgica que ocurriría de otra manera. Por lo tanto, proporcionan un método para el tratamiento profiláctico de

reacciones alérgicas o anafilácticas de una naturaleza mediada por reagina.

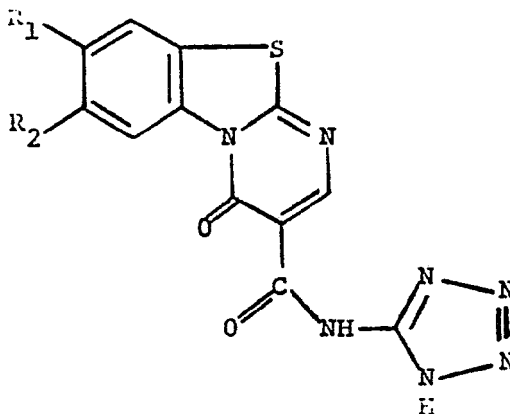
Para ponerlo en otra forma, dichos compuestos bloquean la liberación de mediadores que resultan de la reacción de antígeno-anticuerpo (alérgica) como se ilustra en la prueba PCA utilizando anticuerpo homocitotrópico de rata -- un correlato conocido de anticuerpo reagínico humano. La inhibición de las reacciones de antígeno-anticuerpo reagínicas en ratas, el animal de prueba de la prueba PCA, es considerada como representativa de la inhibición de las reacciones de antígeno-anticuerpo reagínicas en humanos que ocurren durante episodios alérgicos.

El procedimiento de la prueba de reacción PCA que se emplea para evaluar los compuestos de la presente invención demuestra una correlación excelente entre la actividad de los compuestos en esta prueba y su utilidad en el tratamiento de asma alérgica. La capacidad de los agentes para interferir con las reacciones de PCA se mide en ratas macho Charles River Wistar, con peso de 170 a 210 gramos. El antisuero reagínico, rico en anticuerpos de IgE, se prepara de conformidad con Petillo y colaboradores, Int. Arch. Allergy, 44, 309 (1973). El antisuero hiperinmune rico en anticuerpos de IgG en albúmina de huevo de gallina se prepara de conformidad con Orange y colaboradores, J. Exptl. Med., 127, 767 (1968). Cuarenta y ocho horas antes de la estimulación

con antígeno, el antisuero reagínico se inyecta intradermalmente (i.d.) en la piel afeitada del lomo de una rata normal; cinco horas antes de la estimulación los antisueros hiperinmunes se inyectan en forma similar. En un tercer sitio se inyectan i.d. 60 mcg. de diclorhidrato de histamina y 0.5 mcg. de sulfato de creatinina de serotonina justamente antes de la estimulación con el antígeno como una comprobación de los tipos de bloqueo antihistamínico, antiserotónico y no específico; los compuestos de la presente invención o la solución salina luego se administran i.v. e inmediatamente después la estimulación de 5 mg. de albúmina de huevo y 2.5 mg. de tinte Azul de Evans en solución salina. En el caso de administración oral el tinte Azul de Evans y la albúmina de huevo se administran cinco minutos después de la administración de la droga. Treinta minutos más tarde los animales son asfixiados utilizando cloroformo y la piel del lomo se separa y se invierte para observación. Se asigna una puntuación a cada sitio de inyección igual al producto del diámetro del sitio en mm. y un grado de 0.1, 0.5, 1, 2, 3 ó 4 proporcional a la intensidad de la coloración de tinte. Las puntuaciones para un sitio de inyección determinado se suman para cada grupo de 5 animales y se comparan con los controles tratados con solución salina. La diferencia se expresa como porcentaje de bloqueo debido al compuesto empleado.

Los compuestos representativos de aquellos de la presente invención se prueban con respecto a la actividad antialérgica por medio del procedimiento descrito en lo que antecede y las actividades resultantes se reportan como el grado (%) de protección. Intal, cromoglicato de disodio, un agente antialérgico comercial, se incluye con fines de comparación.

Los compuestos que se prueban tienen la fórmula:



La actividad de los compuestos administrados oral o intravenosamente se indica en las Tablas I y II, respectivamente.

TABLE I

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>IgE I.V. mg./kg.</u>					<u>IgG I.V. mg./kg.</u>				
		<u>0.01</u>	<u>0.03</u>	<u>0.1</u>	<u>0.3</u>	<u>3.0</u>	<u>0.01</u>	<u>0.03</u>	<u>0.1</u>	<u>0.3</u>	<u>3.0</u>
CH ₃ -	CH ₃ -					80					34
CH ₃ O-	H-		100					55			
H-	H-		53					41			
Cl-	H-				78	100			23		84
CH ₃ -	H-				90				60		
CH ₃ O-	CH ₃ O-			100					85		
C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-			100					87		
H-	H-	48								54	
	<u>Intal</u>				29	78					

TABLA II

		<u>IgE P.O. mg./kg.</u>			<u>IgG P.O. mg./kg.</u>		
<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>0.1</u>	<u>1.0</u>	<u>3.0</u>	<u>0.1</u>	<u>1.0</u>	<u>3.0</u>
CH ₃ O-	H-	85			57		
Cl-	H-			100			84
CH ₃ O-	CH ₃ O-		79			45	
H-	H-	72			59		

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con el propósito de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, muchas variaciones de los cuales son posibles sin apartarse del espíritu o alcance de la misma.

EJEMPLO 1

N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

A una solución de 360 mg. de 1,1-carbonildimidazol en 6 ml. de tetrahydrofurano seco a una temperatura de 140°C., se agregan gota a gota 500 mg. de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol en 6 ml. de dimetilformamida seca. Después de calentarse durante 3 horas, se agregan 186 mg. de 5-aminotetrazol y el calentamiento se mantiene durante un período adicional de 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría y el producto precipitado se filtra. La recristalización en dimetilformamida proporciona 200 mg. del producto deseado, con punto de fusión de 330-332°C.

Análisis Calculado para $C_{12}H_7O_2N_7S$:

C, 46.0; H, 2.3; N, 31.3.

Encontrado: C, 45.9; H, 2.4; N, 31.6.

1

EJEMPLO 2

N-(5-tetrazolil)-8-metil-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

5

10

15

Una suspensión de 1,2 gramos de 3-carboxi-8-metil-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol y 827 mg de 1,1-carbonil-diimidazol, se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. Sin remover la solución clara de la fuente de calor, se agregan 434 mg. de 5-aminotetrazol, y el calentamiento se continúa durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría y el precipitado resultante se filtra y se lava con una pequeña cantidad de agua. El secado proporciona 1,2 gramos del producto deseado en forma de un sólido de color blando, con punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.

Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_7\text{S}$:

C, 47,7; H, 2,8; N, 30,0.

Encontrado C, 48,1; H, 3,0; N, 29,8

20

EJEMPLO 3

N-(5-tetrazolil)-8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

25

A una suspensión de 829 mg de 3-carboxi-8-metoxi-

05127

4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol se agregan 535 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol y la suspensión se calienta a una temperatura de 90°C. en un baño de vapor. Después de calentarse durante 15 minutos se agregan 281 mg. de 5-aminotetrazol y el calentamiento se continúa durante 20 minutos. La mezcla se enfría y el sólido precipitado, que se comienza a formar durante el período de calentamiento, se filtra, 750 mg., con punto de fusión de > 300°C. La recrystalización en dimetilformamida da 590 mg. del producto purificado, con punto de fusión de > 300°C.

Análisis Calculado para $C_{13}H_9O_3N_7S$:

C, 45.5; H, 2.6; N, 28.6.

Encontrado: C, 45.6; H, 2.7; N, 28.4.

Comenzando con 5-aminotetrazol y el 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol apropiadamente sustituido, y empleando el procedimiento de los Ejemplos 1 a 3, se sintetizan las siguientes amidas: N-(5-tetrazolil)-7-etoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-n-propoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-i-propoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-etil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-i-propil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-n-propoxi-4-oxo-

1 4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
8-etil-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida; y
N-(5-tetrazolil)-8-i-propil-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzo-
tiazol-3-carboxamida.

5

EJEMPLO 4

N-(5-tetrazolil)-8-fluoro-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

10

A una solución de 1,3 gramos de 3-carboxi-8-fluoro-
4-oxo-4H-pirimido-2,1-b/benzotiazol en 50 ml. de dimetil-
formamida se agregan 892 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol y la
mezcla de reacción se calienta a la temperatura de un baño
de vapor durante 15 minutos. Sin separar la solución resul-
tante del baño de vapor, se agregan 468 mg. de 5-aminotetra-
zol y el calentamiento se continúa durante 20 minutos. La
mezcla se enfría y el producto precipitado se filtra, se la-
va con agua y se seca, 1,06 gramos, con punto de fusión de
> 300°C.

20

Análisis Calculado para $C_{12}H_6O_2N_7ES$:

C, 43,5; H, 1,8; N, 29,6.

Encontrado: C, 43,5; H, 2,1; N, 29,3.

25

05127

EJEMPLO 5

N-(5-tetrazolil)-8-cloro-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

En una forma similar al Ejemplo 4, 1,4 gramos de 3-carboxi-8-cloro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol se hacen reaccionar con 892 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol en 60 ml. de dimetilformamida a temperaturas de un baño de vapor durante 15 minutos. Se agrega 5-aminotetrazol (468 mg.) y la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría y se filtra, 1,5 gramos, con punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.

Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_7\text{ClS}$:

C, 41,4; H, 1,7; N, 28,2.

Encontrado: C, 41,7; H, 2,1; N, 27,8.

EJEMPLO 6

Se repite el procedimiento general de los Ejemplos 4 y 5, partiendo con el 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol, el 5-amino-tetrazol y el 1,1'-carbonildiimidazol requeridos, para proporcionar los siguientes productos:

N-(5-tetrazolil)-8-trifluorometil-4-oxo-4H-pirimi-
do/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7,8-di-

05127

1 cloro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida;
N-(5-tetrazolil)-7,8-difluoro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzo-
tiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-fluoro-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
5 8-cloro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida;
N-(5-tetrazolil)-8-trifluorometil-8-fluoro-4-oxo-4H-pirimi-
do[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-
fluoro-8-cloro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carbo-
xamida; y N-(5-tetrazolil)-7-cloro-8-fluoro-4-oxo-4H-pirimi-
10 do[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida.

EJEMPLO 7

15 N-(5-tetrazolil)-7,8-dimetil-4-oxo-4H-pirimido-
[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

20 A una suspensión de 2,0 gramos de 3-carboxi-4-
oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol en 125 ml. de dimetilfor-
mamida se agregan 1,3 gramos de 1,1'-carbonildiimidazol y la
solución resultante se calienta en un baño de vapor hasta
que cesa el desprendimiento de gas (20 minutos). Se agrega
5-aminotetrazol (680 mg.) y el calentamiento se continúa du-
rante una hora. La suspensión resultante se enfría y se fil-
tra, 1,8 gramos, con punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.

25

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_7\text{S}$:

05127

C, 49.3; H, 3.3; N, 28.7.

Encontrado: C, 49.8; H, 3.3; N, 28.0.

EJEMPLO 8

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, comenzando con los reactivos apropiados, para proporcionar los siguientes análogos:

N-(5-tetrazolil)-7,8-dietil-4-oxo-4H-pirimido-[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7,8-din-propil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7,8-di-i-propil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-metil-8-n-propil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; y N-(5-tetrazolil)-7-n-propil-8-metil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]-benzotiazol-3-carboxamida.

EJEMPLO 9

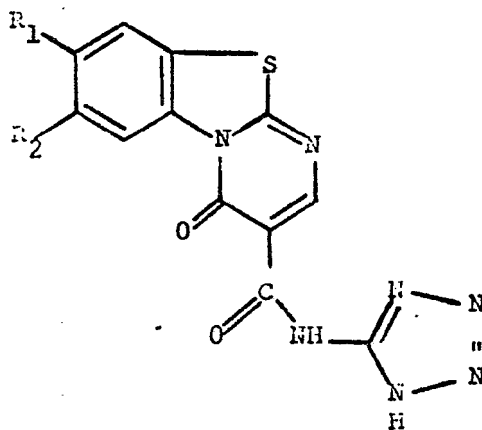
N-(5-tetrazolil)-7-metil-8-cloro-4-oxo-4H-pirimido-
[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

A 115 ml. de dimetilacetamida se agregan 1.8 gramos de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol seguido por 1.3 gramos de 1,1'-carbonildiimidazol y la mezcla resul-

tante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. Se agrega 5-aminotetrazol (680 mg.) y el calentamiento se continúa durante 35 minutos. La suspensión se enfría, se filtra y los sólidos se lavan con agua. Una muestra analítica del producto deseado se recrystaliza en un gran volumen de dimetilformamida.

EJEMPLO 10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, y empleando los reactivos de partida requeridos, se preparan los compuestos que se indican.



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃	F-
C ₂ H ₅ -	Cl-
C ₂ H ₅ -	F-

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
n-C ₃ H ₇ -	Cl-
CF ₃	CH ₃ -
CF ₃	i-C ₃ H ₇ -
Cl-	CH ₃ -
F-	C ₂ H ₅ -
Cl-	n-C ₃ H ₇ -

EJEMPLO 11

N-(5-tetrazolil)-7,8-dimetoxi-4-oxo-4H-pirimido-
[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

Una suspensión de 1.5 gramos de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol y 892 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol en 60 ml. de dimetilformamida, se calienta a temperaturas de baño de vapor durante 10 minutos. Se agrega 5-aminotetrazol (468 mg.), y el calentamiento se continúa durante 15 minutos. La suspensión resultante se enfría y se filtra. Los sólidos se recristalizan en dimetilformamida, 970 mg., con punto de fusión de > 300°C.

Análisis Calculado para C₁₄H₁₁O₄N₇S:

C, 45.0; H, 3.0; N, 26.3.

Encontrado: C, 45.0; H, 3.1; N, 25.6.

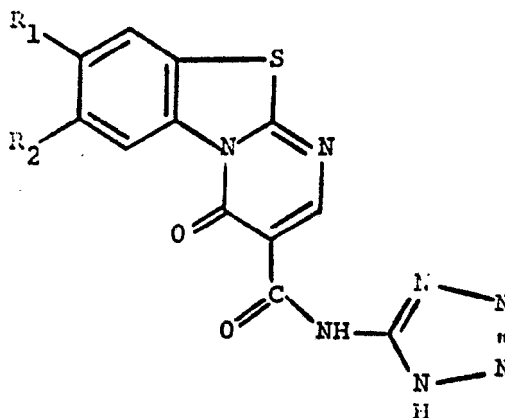
EJEMPLO 12

N-(5-tetrazolil)-7-metiltio-4-oxo-4H-pirimido-
[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

Una suspensión conteniendo 1.34 gramos de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol y 827 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol en 50 ml. de dimetilformamida, se calienta en un baño de vapor durante 20 minutos. La solución resultante se trata con 434 mg. de 5-aminotetrazol y el calentamiento se continúa durante 20 minutos. La suspensión se enfría y se filtra. El producto deseado puede purificarse adicionalmente mediante recristalización en dimetilformamida.

EJEMPLO 13

Empleando el procedimiento del Ejemplo 12 y comenzando con los reactivos apropiados, se preparan los siguientes compuestos:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃ S-	CH ₃ S-
CH ₃ S-	Cl-
CH ₃ O-	F-
CH ₃ S-	CH ₃ -
CH ₃ S-	n-C ₃ H ₇ -
CH ₃ S-	CH ₃ O-
CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-

EJEMPLO 14

De nuevo se repite el procedimiento del Ejemplo 12, partiendo con los reactivos requeridos, para proporcionar los siguientes productos:

N-(5-tetrazolil)-7-metil-8-metiltio-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-

1 etil-8-metiltio-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-car-
boxamida; N-(5-tetrazolil)-7-metoxi-8-metiltio-4-oxo-4H-pi-
rimido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-
n-propoxi-8-metiltio-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-
5 carboxamida; N-(5-tetrazolil)-7-cloro-8-metiltio-4-oxo-4H-
pirimido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
7-fluoro-8-metiltio-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-
carboxamida; y N-(5-tetrazolil)-7-trifluorometil-8-metiltio-
4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida.

10

EJEMPLO 15

N-(5-tetrazolil)-8-nitro-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-benzotiazol-3-carboxamida

15

20

3-carboxi-8-nitro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzo-
tiazol (1,34 gramos) y 827 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol
se agregan a 60 ml de dimetilacetamida y la suspensión se
calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. A la solu-
ción resultante se agregan 434 mg. de 5-aminotetrazol y el
calentamiento se continúa durante 20 minutos. La suspensión
se enfría y se filtra. El producto deseado puede purificar-
se adicional en dimetilformamida

25

05127

EJEMPLO 16

1

Partiendo con el 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido-
[2,1-b]benzotiazol apropiadamente sustituido, el 5-amino-
5 tetrazol y el carbonildiimidazol y empleando el procedi-
miento del Ejemplo 15, se preparan los siguientes com-
puestos:

N-(5-tetrazolil)-8-nitro-7-metiltio-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
10 8-nitro-7-metil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-
carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-nitro-7-n-propil-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
8-nitro-7-metoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-
carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-nitro-7-etoxi-4-oxo-4H-
15 pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-
8-nitro-7-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-
carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-nitro-7-cloro-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida; y N-(5-tetrazo-
lil)-8-nitro-7-fluoro-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-
20 3-carboxamida.

25

05127

EJEMPLO 17

N-(5-tetrazolil)-8-amino-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

5

A una suspensión de 4,5 gramos de N-(5-tetrazolil)-8-nitro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida en 50 ml. de agua y 25 ml. de dimetilformamida se agrega una cantidad suficiente de hidróxido de sodio acuoso 1N para efectuar una solución. Se agrega óxido de platino (300mg.) y la suspensión se agita en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 2.109 kg./cm². Cuando se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno se filtra el catalizador agotado y el filtrado se trata con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico 6N para registrar el ácido en papel rojo Congo. El filtrado acidificado se diluye adicionalmente con 25 ml. de agua y se enfría en un baño de hielo, El producto deseado se filtra y se recristaliza en dimetilformamida.

10

15

20

EJEMPLO 18

Partiendo con el pirimido/2,1-b/benzotiazol apropiado del Ejemplo 16, y empleando el procedimiento del Ejemplo 17, se preparan los siguientes compuestos:

25

N-(5-tetrazolil)-8-amino-7-metiltio-4-oxo-4H-piri-

05127

1 mido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-
amino-7-metil-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-carbo-
xamida; N-(5-tetrazolil)-8-amino-7-n-propil-4-oxo-4H-piri-
mido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-
5 amino-7-metoxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-carbo-
xamida; N-(5-tetrazolil)-8-amino-7-etoxi-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-benzotiazol-3-carboxamida; N-(5-tetrazolil)-8-amino-
7-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida;
N-(5-tetrazolil)-8-amino-7-cloro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b-
10 benzotiazol-3-carboxamida; y N-(5-tetrazolil)-8-amino-7-fluo-
ro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-benzotiazol-3-carboxamida.

EJEMPLO 19

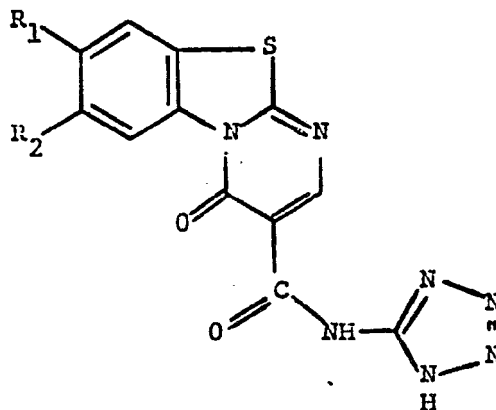
15 N-(5-tetrazolil)-7-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-benzotiazol-3-carboxamida

A una suspensión de 3-carboxi-7-hidroxi-4-oxo-4H-
benzo/2,1-benzotiazol (1,2 gramos) en 50 ml. de dimetil-
20 formamida se agregan 827 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol y la
mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 35°C.,
hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se agrega 5-amino-
tetrazol (434 mg.) y la mezcla se calienta a temperaturas de
baño de vapor durante 20 minutos. La suspensión se enfría,
25 se filtra y los sólidos se recristalizan en dimetilformamida.

05127

EJEMPLO 20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19, empleando los reactivos de partida apropiados, para proporcionar los siguientes compuestos:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
HO-	HO-
HO-	CH ₃ -
HO-	C ₂ H ₅ -
HO-	F-
HO-	Cl-
HO-	CH ₃ O-
HO-	n-C ₃ H ₇ O-
HO-	CH ₃ S-
CH ₃ -	HO-

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
i-C ₃ H ₇ -	HO-
CH ₃ O-	HO-
C ₂ H ₅ O-	HO-
Cl-	HO-
F-	HO-
CH ₃ S-	HO-
CF ₃	HO-

EJEMPLO 21

N-(5-tetrazolil)-7,8-dietoxi-4-oxo-4H-pirimidoc-
[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

Una suspensión de 1.7 gramos de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol y 892 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol en 70 ml. de dimetilformamida, se calienta a temperaturas de baño de vapor durante 10 minutos. A la mezcla de reacción caliente se agregan 468 mg. de 5-aminotetrazol y el calentamiento en el baño de vapor se continúa durante 20 minutos. La suspensión se enfría, se filtra y los sólidos se recristalizan en dimetilformamida, 1.1 gramos, con punto de fusión de >300°C.

Análisis calculado para C₁₆H₁₅O₄N₇S:

C, 47.9; H, 3.8; N, 24.4.

Encontrado: C, 48.0; H, 3.8; N, 24.5.

EJEMPLO 22

N-(5-tetrazolil)-7,8-metilendioxi-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

En una forma similar al Ejemplo 21, 840 mg. de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol, 535 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol y 281 mg. de 5-aminotetrazol en 35 ml. de dimetilformamida proporcionan el producto deseado, el cual puede purificarse mediante recristalización en dimetilformamida.

EJEMPLO 23

N-(5-tetrazolil)-7,8-etilendioxi-4-oxo-4H-
pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

De nuevo, en una forma similar al Ejemplo 21, el producto deseado se prepara a partir de 880 mg. de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol, 535 mg. de 1,1'-carbonildiimidazol y 281 mg. de 5-aminotetrazol en 40 ml. de dimetilformamida.

EJEMPLO 24

N-(5-tetrazol)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

Una suspensión de 360 mg. de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol en 6 ml. de tetrahidrofurano se trata con una cantidad equimolar de trietilamina y la mezcla se enfría a una temperatura de -5°C . Se agrega gota a gota una cantidad equimolar de cloroformato de etilo y la mezcla se deja agitar en frío durante 15 minutos. Se agrega todo a la vez una cantidad equimolar de 5-aminotetrazol y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante la noche, el solvente se separa al vacío y el residuo se trata con agua. El producto, que se filtra, se seca y se recristaliza en dimetilformamida, es idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 25

N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

A una mezcla de cantidades equimolares de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol y 5-aminotetrazol suspendido en cloroformo, se agrega una cantidad equimolar de dici-

clohexilcarbodiimida y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. El producto se filtra, se lava con agua y se recristaliza en dimetilformamida. Es indistinguible del producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 26

N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamida

Una mezcla de cantidades equimolares de 3-carboxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol y cloruro de oxalilo en benceno, se calienta durante una hora. El benceno se separa bajo presión reducida y el residuo se recoge en dimetilformamida. Se agrega a la dimetilformamida una cantidad equimolar de 5-aminotetrazol y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtran, se lavan con agua y se recristalizan en dimetilformamida para dar un producto idéntico al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 27

N-(5-tetrazolil)-8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido-
/2,1-b/benzotiazol-3-carboxamida

A una suspensión de 1,4 g de 3-carboxi-8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol en 25 ml de cloruro de metileno se añaden 556 mg de trietilamina. La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se trata con cloroformiato de etilo en 5 ml de cloruro de metileno durante un período de 10 minutos. Después se deja en agitación la mezcla de reacción a temperaturas de baño de hielo durante 20 minutos adicionales, se retira el baño y se añaden 468 mg de 5-aminotetrazol en 25 ml de dimetilformamida. El precipitado que se forma durante las 1,5 horas siguientes se filtra y seca dando 1,3 g del producto deseado. Este material es indistinguible del producto del ejemplo 3 por espectroscopía infrarroja.

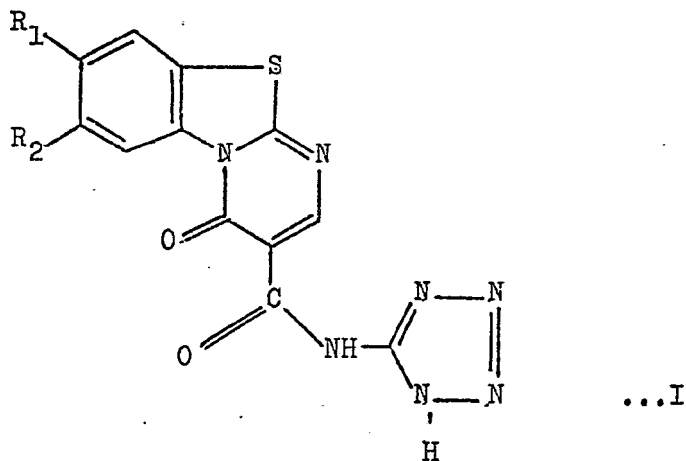
25

05127

1
5
REIVINDICACIONES

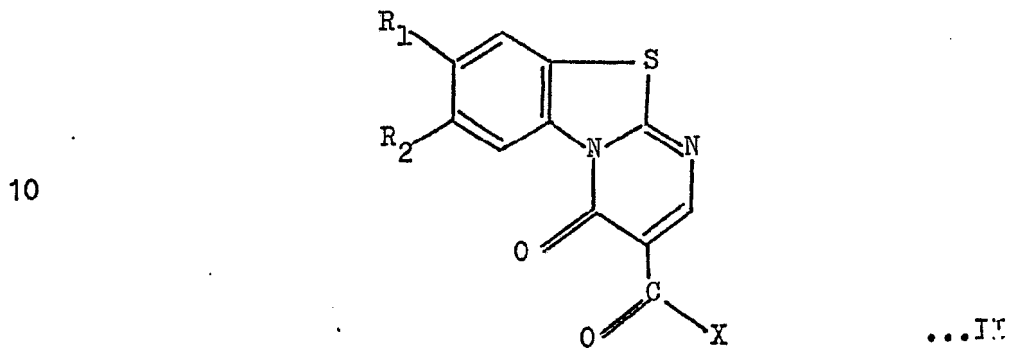
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de N-(5-tetrazolil)-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxamidas de la fórmula



y la sal básica farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro,

1 amino o metiltio; R₂ es hidrógeno, alquilo que tiene de
 2 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 3 áto-
 3 mos de carbono, hidroxilo, cloro, flúor o metiltio; y R₁ y
 4 R₂ cuando se toman juntos son metilendioxi o etilendioxi,
 5 caracterizado por acilar 5-aminotetrazol con un compues-
 to de la fórmula



15 en donde R₁ y R₂ son como se define anteriormente y en donde
 representa un grupo 3-carboxi activado

20 2ª.- Un procedimiento de conformidad con las rei-
 vindicación. 1ª, caracterizado por el hecho de que X es Cl,
 Br, fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-nitrofenoxi, feniltio, 4-clo-
 rofeniltio, 4-nitrofeniltio, 2-piridiltio, 1-imidazol, N-
 ftalimidoxi, N-succinimidoxi, 1-benzotriazoloxi, -O-C-NHR₃,
 O

25 en donde R₃ y R₄ son cada uno ciclohexilo o N-morfolinoe-
 tilo, o R₅-C-O- en donde R₅ es alcoxi de uno a cuatro áto-
 0

1 mos de carbono.

3ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que la acilación se lleva a cabo en presencia de un solvente aprótico sumamente polar.

4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que dicho solvente es hexametilfosforamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo, benceno o dimetilacetamida.

5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que X es 1-imidazol.

6ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que la acilación se realiza en presencia de un disolvente aprótico altamente polar.

7ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 6ª, caracterizado por el hecho de que dicho disolvente es hexametilfosforamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o dimetilacetamida.

8ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(5-TETRAZOLIL)-4-OXO-4H-PIRIMIDO/2,1-b/BENZOTIAZOL-3-CARBOXAMIDAS".

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

1 cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

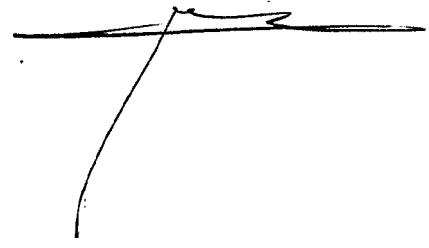
21/DIC.1977

5

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

10



15

20

25

05127

VAL