



ESPAÑA

ES

478485

A1

19

21

22

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION

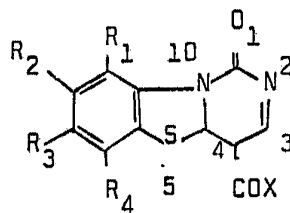
Concedido el Registro de patente con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

9-3-79

PATENTE DE INVENCION

⑩ PRIORIDADES: ⑪ NUMERO P 28 10 863.3		⑫ FECHA 13 marzo 1978	⑬ PAIS Alemania
⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 513 / 09 / C07D 239 / 59 / A61K 31 / 305		⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISION
⑰ TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparacion de 1-oxo-1H-pirrimido[6,1-b]benzotiazoles"			
⑱ SOLICITANTE (S) DOEHRINGER MANNHEIM GMBH.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mannheim-Waldhof (Alemania)			
⑲ INVENTOR (ES) Dr.rer.nat. Werner Winter, Dr.rer.nat. Herman Hindermayr, Dr.med. Egon Roesch, Frau Dr. med. Androniki Roesch geb.Apostolides y Dr.rer.nat. Otto-Henning Wilhelms			
⑳ TITULAR (ES)			
㉑ REPRESENTANTE Carlos Fernández Candelas			

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazoles de la fórmula general I



(I),

5 en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan en cada caso hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, nitro o trifluorometilo, un radical alcohilo, alcoxi o alcoholitio inferior, de cadena recta o ramificada, pudiendo representar R_2 y R_3 conjuntamente también un grupo alcoholendioxi; y

10

X significa un grupo hidroxilo, alcoxi o tetrazolil-5-amino; y

a sus sales farmacológicamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general I encuentran aplicación para la producción de preparados farmacéuticos, en donde, en el caso de que X signifique un grupo hidroxilo, encuentran utilización los compuestos de la fórmula I, eventualmente en la forma de sales inorgánicas, preferiblemente de sales metales alcalinos, o de sales orgánicas, preferiblemente de aminas orgánicas primarias, secundarias o terciarias.

20

Como un radical alcohilo, alcoxi o alcoholitio in-

ferior, de cadena recta o ramificada, en la definición de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X ha de entenderse un radical con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono se prefieren especialmente los grupos metilo, etilo, -
5 n-propilo, isopropilo o butilo terciario, así como los correspondientes radicales alcoxi y alcohilitio.

El grupo alcoholendioxi de los sustituyentes R_2 y R_3 debe contener preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, prefiriéndose en especial el grupo metilendioxi.

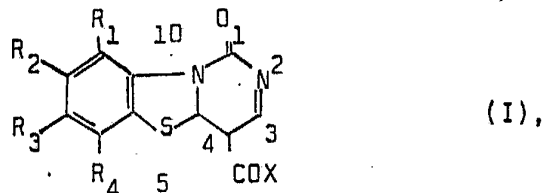
10 Como halógeno han de entenderse flúor, cloro y bromo, preferiblemente cloro.

Se ha encontrado ahora que los nuevos derivados de 1-oxo-1H-pirimido[6,1-b] benzotiazol de la fórmula I tienen en el caso de administración parenteral y también peroral un pronunciado efecto antialérgico, tal como se puede
15 comprobar en el caso de ratas en el ensayo farmacológico "in vivo" de la anafilaxia cutánea pasiva (ensayo ACP). La potencia inhibitoria de esta clase de sustancias puede ser representada convincentemente también "in vitro" con ayuda
20 de la desgranulación de células cebadas, inducida por antígenos. Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I pueden por lo tanto ser utilizados de modo especialmente ventajoso para combatir enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, fiebre o asma del heno y
25 urticaria. Poseen además propiedades antiedematosas y anti-flogísticas.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue

den ser transformados de diferentes modos en sustancias -
que también tienen actividad farmacológica. Por lo tanto,
constituyen también valiosos productos intermedios para la
preparación de sustancias farmacológicamente activas.

5 El procedimiento según el invento para la prepara
ción de los compuestos de la fórmula general I

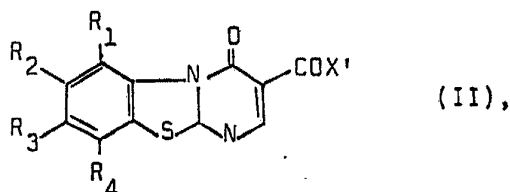


en la que

10 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan en cada caso hidrógeno
o halógeno, un grupo hidroxilo, nitro o trifluorometilo, un
radical alcohilo, alcoxi o alcoholtilio inferior de cadena -
recta o ramificada, en donde R_2 y R_3 pueden representar tam
bién conjuntamente un grupo alcoholendioxi y

15 X significa un grupo hidroxilo, alcoxi o tetrazolil
-5-amino,

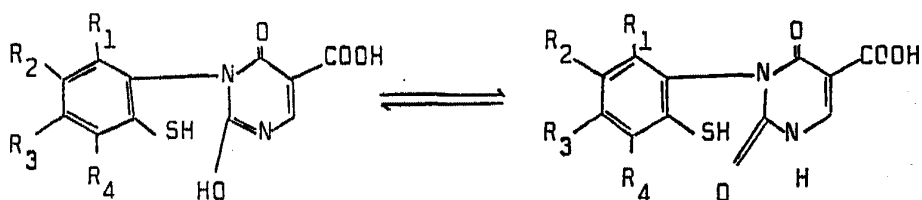
y sus sales farmacológicamente compatibles, está
caracterizado porque un 4-oxo-4H-pirimido [2,1-b]benzotiazol
de la fórmula general II



20 en la que

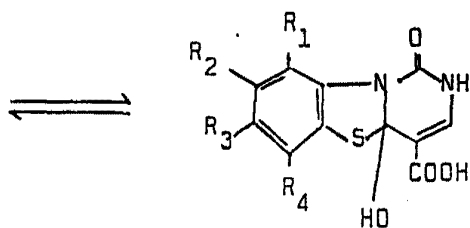
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba mencionados y

X^1 representa un radical alcoxi inferior o un grupo hidroxilo, se hace reaccionar con una base en exceso para formar las 1-(2-mercapto-fenil)-pirimidin-2,6-dionas que en solución están en equilibrio tautomérico de las fórmulas generales IIIA-III C,



(III A),

(III B),



(III C),

en las que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 tienen los significados más arriba indicados, o se hidrolizan sus sales de metales alcalinos, y éstas se ciclizan en condiciones de reacción ácidas por separación de agua para formar compuestos según el invento de la fórmula general I, en que X significa un grupo hidroxilo,

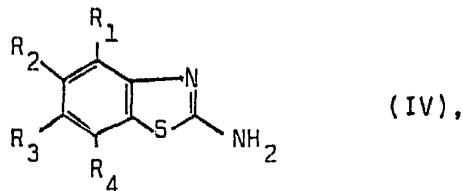
en donde eventualmente a continuación, en cualquier orden de sucesión,

se transforman los ácidos carboxílicos obtenidos de manera en sí conocida, en sus ésteres o tetrazolil-5-amidas de la fórmula general I, en que X representa un grupo alcoxi o tetrazolil-5-amino y

5 en el caso de que en compuestos de la fórmula general I, uno de los radicales R_1 , R_2 y R_4 signifique un grupo nitro, eventualmente éstos se introducen posteriormente, se convierte un determinado sustituyente R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ó X en otro distinto sustituyente R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ó X,

10 y/o se transforman los ácidos carboxílicos o las tetrazolilamidas de la fórmula I que se han obtenido en ag les farmacológicamente compatibles.

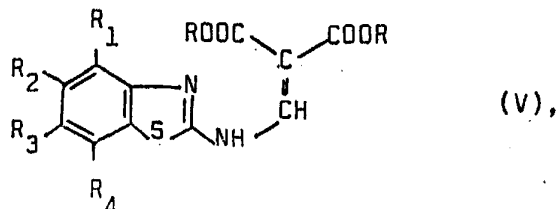
Los compuestos de partida de la fórmula general II son conocidos [véase por ejemplo D.W. Dunwell, D. Evans J. Chem. Soc. (C) 2094 (1971)], o pueden ser preparados por analogía a los procedimientos conocidos. Así se hacen reac
15 cionar 2-amino-benzotiazoles de la fórmula general IV



en la que

20 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba mencionados, con un éster de ácido etoximetilenmalónico, preferiblemente con éster dietílico de ácido etoximetilenmaló

nico, para formar derivados aminometilénicos de la fórmula general V



en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indi-
 5 cados y R representa un grupo alcohol inferior, preferible-
 mente metilo o etilo,

que de manera en sí conocida pueden ser ciclizados
 para formar los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula
 la general II ($X' = \text{alcoxi}$). De acuerdo con Alaimo J. Het.
 10 Chem. 10, 769 (1973) a partir de estos ésteres de ácidos
 carboxílicos de la fórmula general II ($X' = \text{alcoxi}$) se lle-
 ga a los ácidos carboxílicos de la fórmula general II -
 ($X' = \text{hidroxi}$) mediante saponificación ácida o alcalina.

Se ha encontrado ahora con sorpresa que en los ca-
 15 sos de los ácidos carboxílicos así como de los ésteres de
 ácidos carboxílicos de la fórmula general II, cuando és-
 tos son saponificados con álcali en exceso y a continua-
 ción son tratados de nuevo con un ácido, ya no se forma de
 nuevo el sistema de anillo original de la fórmula general
 20 II, sino que se efectúa una transposición para formar el
 nuevo sistema de anillo de los compuestos de acuerdo con

el invento de la fórmula general I.

El procedimiento de acuerdo con el invento es llevado a cabo ventajosamente mezclando compuestos de la fórmula general II con una base en exceso, preferiblemente con lejía de sosa o de potasa, a la que se puede añadir un disolvente orgánico apropiado, miscible con agua, por ejemplo metanol o etanol, y calentando la mezcla de reacción obtenida durante aproximadamente 0,5 a 2 horas. Por desdoblamiento del enlace azufre-carbono del benzotiazol resultan los nuevos productos intermedios de las fórmulas generales IIIA hasta IIIC, que se encuentran en equilibrio tautómero. Mediante cuidadosa neutralización de la solución de reacción con un ácido apropiado, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, se puede obtener sin dificultades el producto intermedio de la fórmula IIIB.

La ciclización de los compuestos de la fórmula general III precisa un medio de reacción separador de agua, fuertemente ácido, que se puede lograr de las más diferentes maneras. Por ejemplo, se pueden calentar las pirimidindionas de la fórmula III con ácido polifosfórico o con ésteres de ácido polifosfórico, preferiblemente a alrededor de 120°C. La ciclización se puede llevar a cabo también de buena manera por calentamiento en dioxano después de adición de ácido clorhídrico dioxánico o en ácido clorhídrico concentrado o al 20%. Es muy especialmente ventajosa la utilización de un intercambiador de iones fuertemente ácido, por ejemplo Amberlite IRC 120 o

Amberlyst 15, en presencia de un disolvente apropiado, -
tal como dioxano o dimetilformamida, a temperatura am-
biente o eventualmente a temperatura elevada.

5 Como medio separador de agua, fuertemente ácido -
se puede emplear también un complejo de trifluoruro de bo-
ro y ácido acético o también un ácido de Lewis, por ejem-
plo tricloruro de aluminio, en un disolvente orgánico, -
por ejemplo cloroformo.

10 Si se calientan a reflujo compuestos de la fórmula
general III en solución alcohólica de ácido clorhídrico,
además del cierre de anillo tiene lugar también una esterifi-
cación para formar ésteres de ácidos carboxílicos de la
fórmula general I en que X = alcoxi.

15 Como variante simplificada del procedimiento según
el invento se puede renunciar en algunos casos al aisla-
miento de los productos intermedios de la fórmula general
III. Para ello, inmediatamente después del desdoblamiento
alcalino de los compuestos de la fórmula general II, por
adición de un exceso de un ácido mineral, se completa y -
20 termina el cierre de anillo para formar los compuestos de
la fórmula I de acuerdo con el invento.

Se ha encontrado asimismo con sorpresa que también
se puede llegar a partir de los conocidos compuestos amino
metilénicos V directamente a los compuestos I de acuerdo
25 con el invento, si los primeros se tratan en las mismas
condiciones alcalinas que se exigen más arriba para los -
productos de partida de la fórmula general II. En tal ca-

so resultan los productos intermedios de la fórmula general III, que luego son transformados adicionalmente del modo arriba descrito, para formar los compuestos de la fórmula I.

5 Una variante muy especialmente ventajosa para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento - consiste en que, de manera en sí conocida, se condensan - 2-aminobenzotiazoles IV con ésteres de ácido etoximetileno malónico en un disolvente apropiado para formar las enami-
10 nas V, preferiblemente a 100-120°C, y después de ello se ciclizan a temperatura elevada, preferiblemente 200-240°C, para formar los 4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazoles de la fórmula II, a continuación, sin aislar los compuestos de la fórmula II, se lleva a cabo el desdoblamiento alcalino en una mezcla de reacción de dos fases, con formación
15 de los productos intermedios III de acuerdo con el invento, y éstos se transforman ulteriormente en los deseados productos finales de la fórmula I.

20 Esta variante del procedimiento puede ser modificada de manera ventajosa evaporando ampliamente tras efectuarse la ciclización, el disolvente apropiado para el cierre de anillo de los compuestos V, y a continuación, sin aislar los pirimido[2,1-b]benzotiazoles de la fórmula II llevando a cabo el desdoblamiento alcalino en una mezcla
25 de reacción de una sola fase, preferiblemente lejía alcalina alcohólica, con formación de los productos intermedios III de acuerdo con el invento.

La esterificación de un ácido carboxílico de la fórmula general I, obtenido según una de las variantes que anteceden, se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico o una resina intercambiadora de iones fuertemente ácida. También, se puede hacer reaccionar una sal de metal alcalino del ácido carboxílico, o una de sus sales con una base orgánica, con un halogenuro de alcoholo, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo hexametiltriamida de ácido fosfórico. Por el contrario, las transesterificaciones exigen la mayor parte de las veces la adición de una pequeña cantidad de una sustancia básica, por ejemplo de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino-térreo o de un alcoholato de metal alcalino.

Para la condensación de un ácido carboxílico de la fórmula general I con 5-amino-tetrazol se utilizan los métodos de la amidación, que se han conocido de la bibliografía, pasando a utilizarse preferiblemente 1,1'-carbonil-dimidazol o dicitclohexilcarbodiimida. No obstante, de manera en sí conocida, se puede transformar el grupo carboxilo en un derivado capaz de reaccionar, por ejemplo en un halogenuro de ácido, en un éster activo o en un anhídrido mixto, y éste se puede hacer reaccionar con 5-amino-tetrazol.

Para la preparación de sales con bases orgánicas o inorgánicas farmacológicamente compatibles, tales como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hi-

dróxido de calcio, hidróxido de amonio, metilglucamina, -
morfolina o etanolamina, se puede hacer reaccionar los áci
dos carboxílicos con las correspondientes bases. También
entran en consideración mezclas de los ácidos carboxíli-
5 cos con un apropiado carbonato o bicarbonato de metal alcali-
lino.

Para la preparación de medicamentos, los compuestos
de la fórmula general I son mezclados de manera en sí com-
cida con sustancias excipientes, sustancias aromáticas,
10 saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y mol-
deándolos por ejemplo como tabletas o grageas, o suspen-
diéndolos o disolviéndolos en agua o en un aceite, tal co
mo por ejemplo aceite de oliva, con adición de sustancias
auxiliares adecuadas.

15 Las sustancias de la fórmula general I pueden ser
administradas por vía oral y parenteral, en forma líquida
o sólida. Como medio para inyección entra en utilización
preferiblemente agua, que contiene los agentes estabiliza
dores usuales en el caso de soluciones para inyección, in-
20 ductores de disolución y/o tampones. Tales aditivos son,
por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetil
sulfóxido, formadores de complejos (tales como ácido etilen
diamino-tetraacético), polímeros de alto peso molecular -
(tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de
25 regular la viscosidad, o derivados de polietileno tales co
mo hidruros de sorbitán.

Substancias excipientes sólidas son, por ejemplo,

almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico altamente disperso, polímeros de elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles).

Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias sapo-
 5 ríferas y edulcorantes. Para la administración externa las sustancias de la fórmula general I de acuerdo con el inven-
 to pueden ser utilizadas también en forma de polvos para espolvorear y pomadas, y para ello son mezcladas por ejem-
 10 plo con agentes diluyentes en forma de polvos fisiológicamente compatibles, o bases para pomadas usuales.

Aparte de las sustancias mencionadas en los siguientes ejemplos se prefieren, en el sentido de la presente solicitud, los siguientes compuestos:

- 15 Acido 7-ter-butyl-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico
- Acido 7-fluor-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico
- 20 Acido 8-trifluorometil-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico
- N-(5-tetrazolil)-7,8-dimetil-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7-metil-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- 25 N-(5-tetrazolil)-7-hidroxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7-etoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- 30 N-(5-tetrazolil)-7,8-metilendioxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7-cloro-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-8-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida

- N-(5-tetrazolil)-6,8-dimetil-7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido
/6,1-b/-benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7,8-dimetoxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/ben
zotiazol-4-carboxamida
- 5 N-(5-tetrazolil)-7-metilmercapto-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/
benzotiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7-isopropil-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzo
tiazol-4-carboxamida
- 10 N-(5-tetrazolil)-7-ter-butil-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzo
tiazol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-7-fluor-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotia
zol-4-carboxamida
- N-(5-tetrazolil)-8-trifluorometil-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/
benzotiazol-4-carboxamida
- 15 N-(5-tetrazolil)-8-nitro-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotia
zol-4-carboxamida.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento
con más detalle, pero sin limitarlo.

20 La estructura de los compuestos descritos en los
siguientes ejemplos ha sido confirmada mediante análisis
CHNS, y por espectros de IR, UV, RMN y de masas. Algunos
datos físicos característicos están expuestos en los ejem
plos siguientes.

25 Aunque en la mayor parte de los casos no parece ne
cesario aislar determinados productos intermedios, en los
siguientes ejemplos, para la caracterización adicional de
la estructura de los productos finales de la fórmula gene
ral I se publican tales compuestos con sus datos físicos.

14,7 g (70% de la teoría). El producto es idéntico, en cuanto al punto de fusión, y los espectros IR, UV y RMN, al compuesto preparado según la variante I.

5 B. Cierre de anillo para formar el compuesto del título ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

VARIANTE I

111,8 g de 1-(2-mercapto-4-metoxifenil)-5-carboxipirimidin-2,6-diona son ciclizados para formar el deseado compuesto del título mediante calentamiento durante cuatro horas a 130°C con 230 g de ácido polifosfórico con separación de agua. La mezcla de reacción es mezclada con hielo. El precipitado es filtrado con succión y recogido en lejía de sosa. A continuación se añade carbón activo a la solución. Después de ello se filtra con succión sobre un filtro Celite y se mezcla con ácido clorhídrico 2 N. Se filtra con succión el ácido precipitado y, después del secado, se obtienen 82,5 g (78,6% de la teoría) de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico. Punto de fusión 277-278°C (descomposición).

La estructura es confirmada por análisis C,H,N,S y por datos espectrales para los espectros de IR, UV, de masas y RMN, por ejemplo espectro de masas:

M^+ 276, $\frac{m}{e}$ 232, 205, 217, 190

25 Espectro UV: pH 7 λ_{max} : 359 m μ
 pH 1 λ_{max} : 361 m μ
 pH 13 λ_{max} : 359 m μ

VARIANTE II

29,4 g de 1-(2-mercapto-4-metoxifenil)-5-carboxi-
 pirimidin-2,6-diona son calentados a ebullición durante 6
 horas en 300 ml de ácido clorhídrico dioxánico semiconcen-
 trado. El ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico resultante en tal caso puede ser obtenido
 5 con rendimiento prácticamente cuantitativo mediante filtra-
 ción con succión de la solución caliente. Los datos físicos
 coinciden con el compuesto preparado según la variante I.

VARIANTE III

10 117,7 g de 1-(2-mercapto-4-metoxifenil)-5-carboxi-
 pi-
 xi-pirimidin-2,6-diona son disueltos en 2,3 litros de dimetilformamida y mezclados con 25 ml de Amberlyst 15. Después
 de agitar durante cinco horas a temperatura ambiente se añaden a la mezcla de reacción nuevamente 25 ml de Amberlyst
 15 y se hace reaccionar totalmente durante la noche. El precipitado es separado por filtración y tratado con lejía
 15 de potasa 2 N. Se filtra con succión el intercambiador de
 iones y el ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico se precipita por adición de ácido clorhídrico.
 20 Rendimiento: 102,8 g (93% de la teoría); punto de fusión: 276-278°C (descomposición).

De manera análoga discurre el cierre de anillo con el intercambiador de iones Amberlite JRC 120.

C Preparación de una sal.

25 El ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico, obtenido por reacción de cierre de anillo, es mezclado con un pequeño déficit de lejía de sosa

acuosa. Se filtra y, mediante liofilización, se obtiene -
la sal sódica de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico con rendimiento prácticamente cuan-
titativo. Contenido de agua: 10,5%; punto de fusión > 300°C.

5 EJEMPLO 2

Ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

36 g de 6-metoxi-2-aminobenzotiazol (0,2 moles) son reunidos con 43,3 g (0,2 moles) de éster dietílico de ácido etoximetilen-malónico. A una temperatura del baño de 110°C resulta una solución. Se calienta lentamente a 180°C y simultáneamente se separa por destilación el alcohol resultante. Después de 20 minutos se mezcla la masa fundida enfriada con 320 ml de etanol y con una solución de 100 g de hidróxido de sodio en 1000 ml de agua, y la mezcla se calienta durante 1 hora a reflujo. En vacío se elimina la mayor parte del alcohol y se mezcla la solución acuosa del producto intermedio con 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se separa el agua por destilación, hasta que se alcanza la temperatura de destilación 108°C (ácido clorhídrico al 20%), se enfría y se aísla el precipitado separado, que es lavado posteriormente con agua y secado a 70°C. El deseado ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico es obtenido con un rendimiento de 47,9 g (86,7% de la teoría). El punto de fusión de 278-280°C y el espectro de IR atestiguan la identidad con el compuesto obtenido según el procedimiento del Ejemplo 1B.

EJEMPLO 3

Acido 8-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

5 Ester dietílico de ácido N-(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-aminometilen-malónico es calentado, como en el Ejemplo 1A, variante II, en una mezcla de lejía de sosa al 10% y etanol. La mezcla de reacción es acidificada fuertemente, sin aislar la 1-(2-mercapto-5-metoxifenil)-5-carboxi-pirimi-
10 cipita el ácido 8-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico. El precipitado es agitado posteriormente en medio ácido durante aproximadamente 1 hora. Punto de fusión 277-278°C.

Espectro de masas: M^+ 276, $\frac{m}{e}$ 232, 205, 190

15 Espectro UV : pH 1 λ_{max} : 368 m μ
pH 13 λ_{max} : 365 m μ

EJEMPLO 4

Ester etílico de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

20 20 g de la sal sódica de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico, preparada según el Ejemplo 1C, son suspendidos en 200 ml de Hexametapol y son mezclados a la temperatura ambiente con 23,45 g de yoduro de etilo. Se agita durante 80 minutos y la solución resultante se vierte en 3 litros de agua. El precipitado, to-
25 davía en estado húmedo, es puesto en ebullición con 500 ml de etanol y es llevado a disolución por adición de algo de nitrometano. Después del enfriamiento cristalizan 12,9 g -

(63,3 % de la teoría) de éster etílico de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico con un punto de fusión de 231-232°C.

De manera análoga, a partir de la sal sódica de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico y yoduro de metilo se obtiene éster metílico de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico; punto de fusión 253-254°C.

EJEMPLO 5

10 Acido 1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

A. 1-(2-mercapto-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona

Según el Ejemplo 1A, variante I, a partir de ácido 4-oxo-4-H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-carboxílico se obtiene la 1-(2-mercapto-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona con un rendimiento de 77,7%. Punto de fusión 254-255°C.

Según la variante II del Ejemplo 1A se obtiene el mismo compuesto, con un rendimiento de 52%, a partir de éster dietílico de ácido benzotiazol-2-il-aminometilen-malónico. Punto de fusión: 254-255°C.

20 Espectro de masas: M^+ 264, $\frac{m}{e}$ 231, 187, 151

UV (Cloroformo/MeOH): λ_{max} : 277 m μ

pH 1 λ_{max} : 274 m μ

pH 13 λ_{max} : 292 m μ

B. Acido 1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico

25 Según el Ejemplo 1 B, variante III, se agitan a temperatura ambiente durante 12 horas 31,7 g de 1-(2-mercapto-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona en 310 ml de dimetilformamida, tras haber añadido en total 40 ml de Amberlite

Amberlyst 15. Después del tratamiento que se señala en el Ejemplo 1B, variante III, se obtienen 20,8 g de ácido 1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (70,4% de la teoría) de punto de fusión 278-279°C (descomposición).

5 Espectro de masas: M^+ 246, $\frac{m}{e}$ 202, 175, 160

RMN (DDMSO): 3 H, 8.86 ppm

Espectro UV: pH 7 λ_{max} : 356 m μ

pH 13 λ_{max} : 358 m μ

10 El cierre de anillo se puede llevar a cabo también mediante calentamiento con ácido clorhídrico al 20%.

C. Según el Ejemplo 1 C se prepara una sal sódica (conteni- de agua 8 %); punto de fusión: > 300°C.

De manera análoga:

15 a) a partir de éster etílico de ácido 8-etoxi-4-oxo-4H-piri- mido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1- (2-mercapto-4-etoxifenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona, (rendimiento: 86,9 % de la teoría; punto de fusión 273- 275°C), se obtiene el ácido 7-etoxi-1-oxo-1H-pirimido [2,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento: 74,5% de 20 la teoría; punto de fusión 264-265°C).

Espectro UV : pH 7 λ_{max} : 359 m μ

pH 1 λ_{max} : 361 m μ

pH 13 λ_{max} : 359 m μ

Espectro de masas: M^+ 290, $\frac{m}{e}$ 246, 219, 204

25 Tras adición de lejía de potasa 1 N en pequeño dé- ficit y mediante subsiguiente liofilización, se obtiene la

sal potásica de ácido 7-etoxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-bbenzotiazol-4-carboxílico (contenido de agua 5,6 %). Punto de fusión $> 300^{\circ}\text{C}$.

5 b) a partir de éster de ácido 8-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido /2,1-bbenzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4-hidroxifenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento 60,7 % de la teoría; punto de fusión $230-232^{\circ}\text{C}$), se obtiene el ácido 7-hidroxi-1-oxo-pirimido/6,1-bbenzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 51,1 % de la teoría; punto de fusión: $280-281^{\circ}\text{C}$).

10 Espectro de masas: Derivado trimetilsilílico, M^+ 406,

$\frac{m}{z}$ 391, 364, 263, 188, 153

Espectro UV: pH 7 λ_{max} : 360 m μ

pH 1 λ_{max} : 364 m μ

15 pH 13 λ_{max} : 376 m μ

Para la preparación de la sal potásica, el ácido es mezclado con un pequeño déficit de solución acuosa de bicarbonato de potasio. Se filtra y aísla la sal potásica mediante liofilización; punto de fusión $> 300^{\circ}\text{C}$.

20 c) a partir de éster étilico de ácido 7,8-metilendioxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-bbenzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4,5-metilendioxi-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento 70,3% de la teoría); punto de fusión: $273-275^{\circ}\text{C}$) se obtiene el ácido 7,8-metilendioxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-bbenzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 71,7 % de la teoría; punto de fusión $283-284^{\circ}\text{C}$ (descomposición)).

Espectro de masas: M^+ 290, $\frac{m}{e}$ 246, 219, 204

d) a partir de éster etílico de ácido 7,8-dimetil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4,5-dimetil-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento 89,7% de la teoría; punto de fusión: 258-259°C (descomposición);

Espectro de masas: M^+ 292, $\frac{m}{e}$ 259, 215, 179, 151

se obtiene el ácido 7,8-dimetil-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento: 56,2% de la teoría; punto de fusión: 280-281°C)

Espectro de masas: M^+ 274, $\frac{m}{e}$ 230, 203, 188

RMN (DDMSO): 3 H, 8.81 ppm

Espectro UV pH 1 λ_{max} : 363 m μ

pH 13 λ_{max} : 361 m μ

e) a partir de éster etílico de ácido 8-metil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4-metilfenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento 77,7% de la teoría; punto de fusión: 258-260°C) se obtiene el ácido 7-metil-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento: 63% de la teoría); punto de fusión 263-264°C).

Espectro de masas: M^+ 260, $\frac{m}{e}$ 216, 189, 174

RMN (DDMSO): 3 H, 8.83 ppm

UV (DMF + MeOH): λ_{\max} : 360 m/ μ

pH 7 λ_{\max} : 360 m/ μ

pH 1 λ_{\max} : 354 m/ μ

pH 13 λ_{\max} : 359 m/ μ

f) a partir de éster etílico de ácido 8-cloro-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4-clorofenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona se obtiene el ácido 7-cloro-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 60% de la teoría; punto de fusión 264-265°C).

Espectro de masas: M^+ 280, $\frac{m}{e}$ 236, 209, 194

g) a partir de éster metílico de ácido 7,9-dimetil-8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxílico - (punto de fusión 146-148°C), pasando por la 1-(2-mercapto-3,5-dimetil-4-metoxo-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento cuantitativo, punto de fusión 149-150°C;

UV (MeOH: λ_{\max} : 273 m/ μ ; pH 1 λ_{\max} : 271 m/ μ ; pH 13 λ_{\max} : 291 m/ μ se obtiene el ácido 6,8-dimetil-7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 58,8% de la teoría; punto de fusión 269-272°C).

Espectro de masas: M^+ 304, $\frac{m}{e}$ 260, 245, 233, 218, 203

UV (MeOH + DMF): λ_{\max} : 366 m μ

pH 1 λ_{\max} : 365 m μ

pH 13 λ_{\max} : 364 m μ

- 5 h) a partir de éster etílico de ácido 7,8-dimetoxi-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4,5-dimetoxi-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento cuantitativo), se obtiene el ácido 7,8-dimetoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 53,9% de la teoría; punto de fusión, 260-261°C (descomposición)).

Espectro de masas: M^+ 306

Sal potásica:

UV (H₂O): λ_{\max} : 371 m μ

15 pH 1 λ_{\max} : 388 m μ

pH 13 λ_{\max} : 369 m μ

pH 7 λ_{\max} : 371 m μ

- 20 i) a partir de éster etílico de ácido 8-metilmercapto-4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-3-carboxílico, pasando por la 1-(2-mercapto-4-metilmercapto-fenil)-5-carboxi-pirimidin-2,6-diona (rendimiento cuantitativo).

Espectro de masas: M^+ 310, 292
 UV (MeOH): λ_{\max} : 262 m μ
 pH 1 λ_{\max} : 265 m μ
 pH 13 λ_{\max} : 276 m μ

5 se obtiene el ácido 7-metilmercapto-1-oxo-1H-pirimido
/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (rendimiento 73% de la
 teoría; punto de fusión: 260-261°C).

Espectro de masas: M^+ 292
 Espectro UV: pH 13 λ_{\max} : 363 m μ
 10 pH 1 λ_{\max} : 369 m μ

j) a partir de éster etílico de ácido 8-isopropil-4-oxo-
 4H-pirimido/2,1-b/benzotiazol-3-carboxílico, pasando por
 la 1-(2-mercapto-4-isopropilfenil)-5-carboxi-pirimidin-
 2,6-diona, se obtiene el ácido 7-isopropil-1-oxo-1H-pi
 15 rimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico punto de fusión:
 240-241°C.

EJEMPLO 6

Acido 8-nitro-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico

5,52 g de ácido 1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (preparado según el Ejemplo 5) son añadidos a una mezcla de 27,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y 27,5 ml de ácido nítrico al 96%, a 0-5°C. Se agita durante una hora a 0°C y durante 15 minutos a temperatura ambiente y se vierte la carga sobre hielo. El precipitado separado es recristalizado seguidamente en una mezcla de etanol/dimetilformamida. Quedan 3,6 g de ácido 8-nitro-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (62,1% de la teoría) de punto de fusión 277-278°C.

Según el Ejemplo 1C se neutraliza con lejía de potasa 1 N y mediante liofilización se aísla la correspondiente sal potásica (contenido de agua 6%).

EJEMPLO 7

N-(5-tetrazolil)-7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxemida

5,52 g de ácido 7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido/6,1-b/benzotiazol-4-carboxílico (preparado según el Ejemplo 1) son reunidos en 150 ml de dimetilformamida con 7,14 g de N,N'-carbonildiimidazol. A continuación la mezcla se agita durante 90 minutos a 100°C y durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se mezcla con 2,26 g de 5-aminotetrazol monohidratado y se calienta de nuevo durante 3 horas a 100°C. El disolvente se elimina ampliamente en vacío y el residuo se extrae por agitación con agua. El pre

cipitado consiste en 5,2 g de N-(5-tetrazolil)-7-metoxi-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida (75,7% de la teoría); punto de fusión 234-235°C (en nitrometano).

5 Valoración en dimetilformamida con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N : peso equivalente 343.

Por neutralización con lejía de potasa 1 N y sub-
siguiente liofilización se aísla la correspondiente sal
potásica.

UV (H ₂ O):		λ_{\max} : 346 m μ
10	pH 1	λ_{\max} : 357 m μ
	pH 13	λ_{\max} : 346 m μ

EJEMPLO 8

N-(5-tetrazolil)-1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida

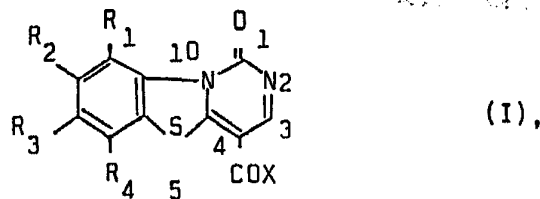
15 De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 7, a partir de ácido 1-oxo-1H-pirimido[6,1-b]benzotiazol-4-carboxílico (preparado según el Ejemplo 5) (4,9 g), N,N'-carbonildiimidazol (3,6 g) y aminotetrazol anhidro (1,9 g), se obtiene la N-(5-tetrazolil)-1-oxo-1H-pirimi-
20 do[6,1-b]benzotiazol-4-carboxamida.

Rendimiento: 80,3% de la teoría; punto de fusión 243-244°C.

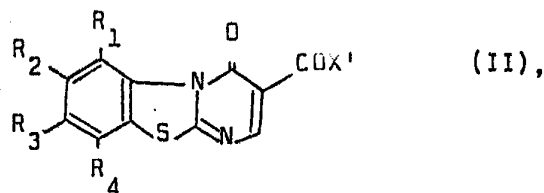
Por valoración con lejía de potasa 1 N y subsiguien-
te liofilización de la solución acuosa, se prepara la co-
rrespondiente sal potásica.

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de 1-oxo-1H-pirimido[2,1-b]benzotiazoles de la fórmula general I

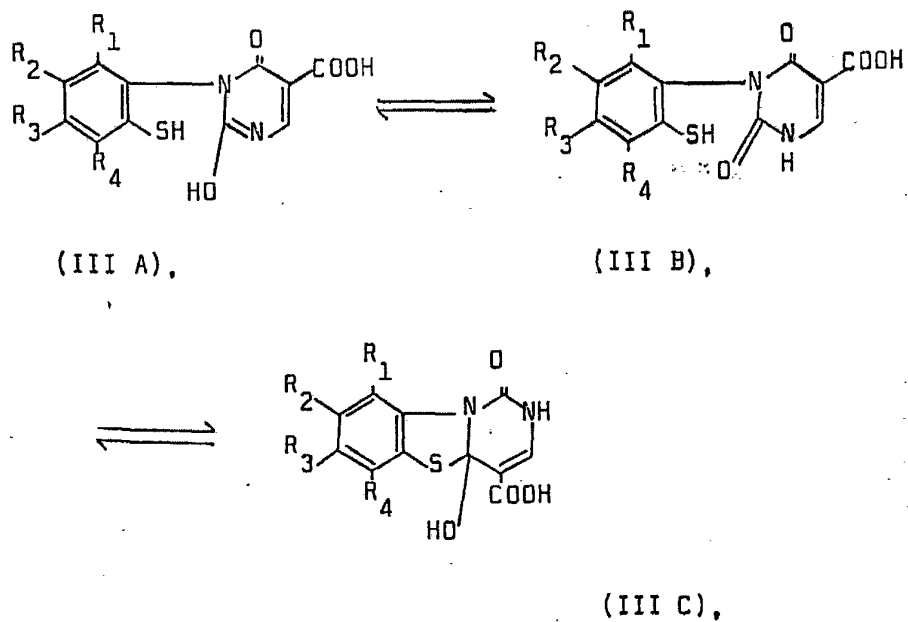


5 en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan en cada caso hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, nitro o trifluorometilo, un radical alcohilo, alcoxi o alcohilitio inferior de cadena recta o ramificado, pudiendo representar R_2 y R_3 también conjuntamente un grupo alcohilendioxi, y X significa un grupo hidroxilo, alcoxi o tetrazolil-5-amino, y de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque se hidroliza un 4-oxo-4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol de la fórmula general II



15 en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 tienen los significados arriba mencionados y X' representa un radical alcoxi inferior o un grupo hidroxilo, con una base en exceso, para formar las 1-(2-mercapto-fenil)-pirimidin-2,6-dionas que en solución están en equilibrio tautómero de las fórmulas generales IIIA-IIIC

mle

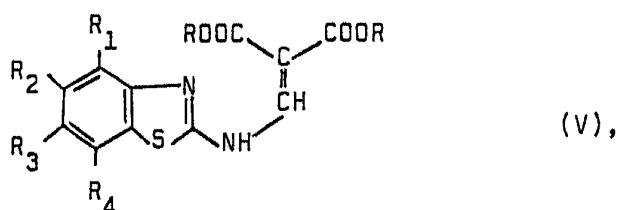


en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indi-
 cados, o sus sales de metales alcalinos, y éstas se ciclizan
 5 en condiciones de reacción ácidas mediante separación de -
 agua para formar compuestos de la fórmula general I según -
 el invento en que X significa un grupo hidroxilo, en donde -
 eventualmente a continuación en cualquier orden de sucesión
 los ácidos carboxílicos obtenidos, se transforman de manera
 10 en sí conocida, en sus ésteres o tetrazolil-5-amidas de la
 fórmula general I, en que X representa un grupo alcoxi o -
 tetrazolil-5-amino, y en el caso de que en compuestos de la
 fórmula general I uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sig-
 nifique un grupo nitro, se introduce éste eventualmente de
 15 modo posterior, se transforma un determinado sustituyente
 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ó X en otro sustituyente R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ó
 X, y/o se transforman los ácidos carboxílicos o las tetra-

ante

zolilamidas de la fórmula I obtenidos en sales farmacológicamente compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque para formar las 1-(2-mercapto-fenil)-pirimidin-2,6-dionas que en solución están en equilibrio tautómero de las fórmulas generales IIIA - IIIC, se hacen reaccionar
5
compuestos aminometilénicos de la fórmula general V



en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R representa un grupo alcohol inferior, en bases en exceso, y los compuestos resultantes se
10
ciclizan en condiciones de reacción ácidas mediante separación de agua para formar compuestos de la fórmula general I.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-OXO-1H-PIRIMIDO[6,1-b]BENZOTIAZOLES".

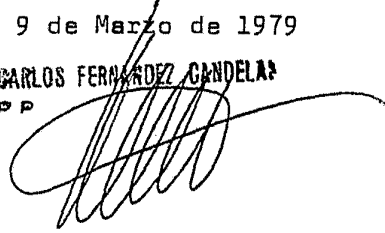
15 Tal como se describe y reivindica en la presente

mle

Memoria Descriptiva que consta de treinta y una hojas escritas a máquina.

Madrid, 9 de Marzo de 1979

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA
P P



mle