

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	480.580/1	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	14-5-79	



DIVISIONAL I

ah

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS	
	46765/77	ambas	10-11-77	Inglaterra
	46766/77			
	30766/77		22-7-78	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D249/22; A61K31/41	474.955 del 8-11-78

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 4,9-DIHI-DRO-4,9-DIOXO-1H-NAFTO / 2,3-d / TRIAZOLES

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex - GRAN BRETAÑA

72 INVENTOR (ES)
Derek Richard BUCKLE y Harry SMITH, ambos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

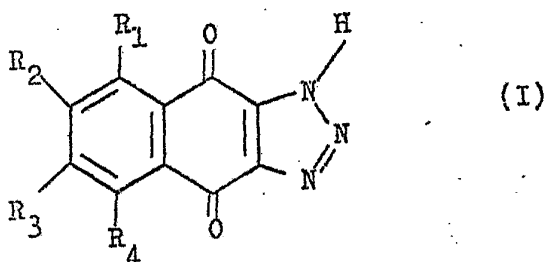
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

**POOR
QUALITY**

COMPUESTOS POLICICLICOS

Esta invención se refiere al uso de ciertos 4,9-dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto[2,3-d] triazoles para el tratamiento de enfermedades alérgicas, a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a ciertos compuestos nuevos dentro de esta clase y al procedimiento para su preparación.

Generalmente, se acepta que ciertas células, por ejemplo células mástil son activadas por combinaciones antígeno-antígeno y liberan sustancias como histamina y SRS-A, que ocasionan una respuesta alérgica. Hemos descubierto que los 4,9-dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto[2,3-d] triazoles, de fórmula (I)



y las sales correspondientes, farmacéuticamente aceptables, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior o dos grupos R_1 a R_4 adyacentes, tomados en conjunto, representan un grupo alquileo que consta de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno, inhiben este tipo de respuesta inducida por antígenos en mamíferos, y por ello son valiosos en la profilaxis de enfermedades en las que los síntomas son controlados por mediadores de la respuesta alérgica. Ejemplos de dichas enfermedades son asma bronquial, rinitis, fiebre de heno y eczema alérgico.

1 No todos los compuestos de esta clase son nuevos; el
4,9-dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto[2,3-d] triazol es conocido,
y a continuación se detallan un número de referencias bi-
bliográficas, cada una de las cuales describen un método di-
ferente para preparar el compuesto.

5 K:Fries, R.Walter y K.Schilling, Annalen 576 248
(1935). L.F.Fieser y E.L.Martin, J.Amer.Chem.Soc. 57 1844
(1935). W.L.Mosby y M.L.Silva, J.Chem.Soc. 1003 (1965).

Nunca se ha publicado o sugerido en la bibliografía
que el compuesto podría tener algún tipo de actividad farma-
cológica.

10 De acuerdo con su aspecto mas amplio, esta invención
describe el uso de un compuesto de fórmula (I), definido an-
teriormente, o una sal correspondiente, farmacéuticamente acep-
table, como un agente antialérgico.

15 Por alquilo inferior y alcoxi inferior, en esta memo-
ria descriptiva entendemos los grupos que contienen hasta
6 átomos de carbono.

En la fórmula (I), ejemplos de grupos alquilo infe-
rior adecuados son: metilo, etilo y n-propilo.

20 Ejemplos de grupos alcoxi inferior adecuados son:
metoxi, etoxi y n-propoxi.

Ejemplos de halógenos adecuados son: fluor y cloro.

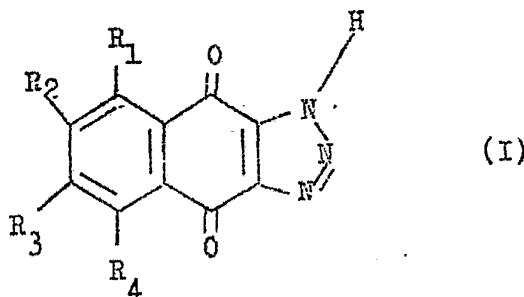
Los grupos alquilenos que pueden representar dos gru-
pos de R_1 a R_4 , tomados en conjunto, son propileno, butileno
y pentileno.

25 Cuando los compuestos de fórmula (I) están muy sus-
tituidos, es conveniente que los sustituyentes R_1 a R_4 sean
compatibles estéricamente.

30 El resto de triazol de los compuestos de fórmula (I)
tiene un hidrógeno ácido, y por lo tanto puede formar sales.
Ejemplos de sales, farmacéuticamente aceptables, que caen
dentro del alcance de esta invención son: sales de aluminio,

1 de metales alcalinos y metales alcalino terreos, como sales
de sodio, de potasio y de magnesio; y sales con bases orgá-
nicas como aminas o amino compuestos, que incluyen aminas
fisiologicamente activas, como (-)efedrina. Las sales prefe-
5 ridas son las de sodio y de (-)efedrina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a
los nuevos compuestos de fórmula general (I), en los que al
menos uno de R_1 a R_4 es distinto de hidrógeno.



15 y las sales correspondientes, farmacologicamente aceptables,
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes,
representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior, al-
coxi inferior o dos grupos R_1 a R_4 adyacentes, tomados en con-
junto, representan un grupo alquilenico que consta de 3 a 5
átomos de carbono o un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno, suponiendo
20 do que no todos los sustituyentes R_1 a R_4 representan hidró-
geno.

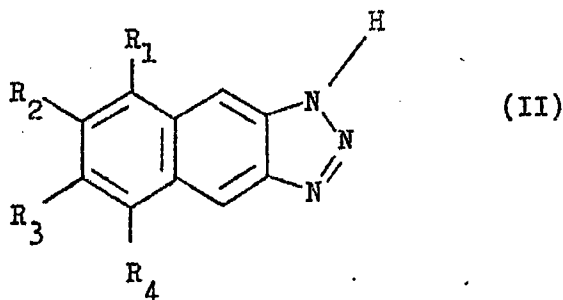
Dentro de este grupo de compuestos nuevos hay distin-
tos subgrupos. Un grupo es aquel en el que al menos uno de
 R_1 a R_4 representa hidrógeno y los otros conservan la signi-
ficación mencionada. Un ejemplo de tal compuesto es 4,9-
25 dihidro-6,7-dimetil-5-nitro-4,9-dioxo-1H-nafto[2,3-d] tria-
zol. Otro grupo es aquel en el que dos de R_1 a R_4 son hidró-
geno y los otros conservan la significación mencionada. Un
ejemplo de tal compuesto es 4,9-dihidro-5,6-dimetil-4,9-
dioxo-1H-nafto-[2,3-d] triazol. Un subgrupo preferido de
30 compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R_1 y R_4 repre-

1 sentan hidrógeno y R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan metilo, etilo o n-propilo.

Un ejemplo de uno de tales compuestos es: 4,9-dihidro-
6,7-dimetil-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d] triazol, que junto
5 con su sal de sodio, consituyen los compuestos preferidos de
esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores y las sales
correspondientes, farmacéuticamente aceptables, se pueden
preparar por diferentes métodos:

10 El primer método comprende la oxidación de un nafto-
triazol de fórmula (II)



15

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido en la fórmu-
la (I), con un agente oxidante energético y, opcionalmente,
posterior conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal
20 farmacéuticamente aceptable.

20

Agentes oxidantes adecuados son: trióxido crómico y
ácido crómico. El procedimiento se lleva a cabo de manera
análoga a la descrita por K.Fries, R.Walter y K.Schilling,
Annalen 576, 248, (1935); para la preparación de 4,9-dihí-
dro-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d] triazol.

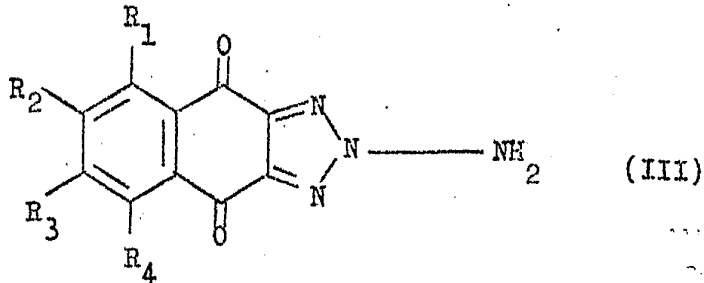
25

Un segundo método comprende la desaminación de un 2-
amino-nafto-triazol (III):

30

1

5



10

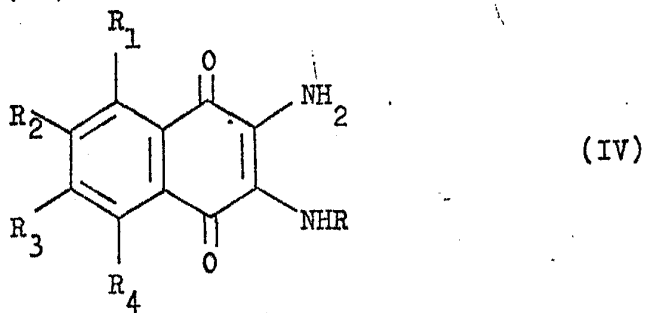
donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en la fórmula (I) anterior, con ácido nitroso y, opcionalmente, posterior conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal correspondiente, farmacéuticamente aceptable.

15

El procedimiento se lleva a cabo de manera analoga a la descrita por W.L.Mosby y M.L.Silva, J.Chem.Soc., 1003, (1965), para la preparación de 4,9-dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d] triazol.

Sin embargo, hemos encontrado que los compuestos de fórmula (I) anteriores se preparan mas convenientemente por un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)

20



25

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en la fórmula (I) y R representa hidrógeno o un grupo acilo, con ácido nitroso, y, opcionalmente, posterior conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal, farmacéuticamente aceptable.

30

Los grupos acilo adecuados incluyen benzoilo y alcanilo inferior. Ejemplos de grupos alcanilo inferior adecuados

1 son acetilo, propionilo y butirilo

La forma mas conveniente de generar el ácido nitroso es in situ a partir de un nitrito de metal alcalino y un ácido.

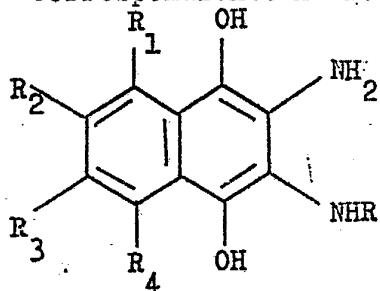
5 El nitrito de metal alcalino mas adecuado es nitrito sódico y el ácido es un ácido mineral como el ácido clorhídrico.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente que es inerte a los reactivos y a los productos. Ejemplos de tales disolventes son agua y ácido acético.

10 Hemos encontrado que el agua es el mas conveniente.

La reacción debería llevarse a cabo a una temperatura igual o inferior a la ambiente, por ejemplo, preferiblemente, entre 0°C y 25°C.

15 La preparación de los compuestos (I) a partir de las quinonas intermedias (IV) se facilita por reducción de la quinona a la correspondiente hidroquinona(IVa)



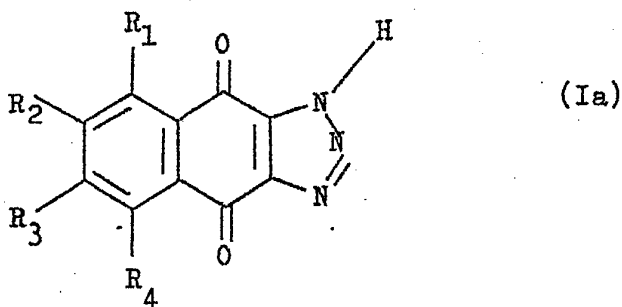
20

donde R y R₁ a R₄ son como se han definido en la fórmula (IV) anterior y reacción de la hidroquinona (IVa) con ácido nitroso. Estas son, generalmente, mas solubles en medio ácido que las quinonas. La reducción se puede llevar a cabo usando cualquier método standard para reducción de quinonas a hidroquinonas. Hemos encontrado que el ditionito sódico es el agente reductor mas conveniente para este propósito. Las hidroquinonas (IVa) se oxidan a la quinona de origen durante la reacción con ácido nitroso.

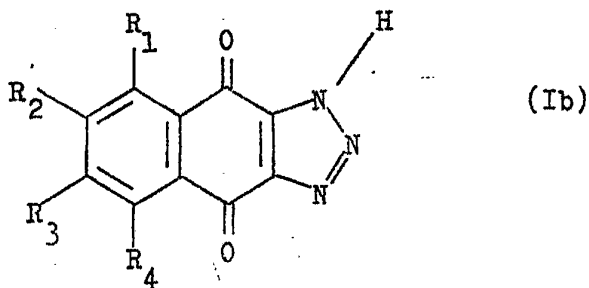
30

1 Los naftotriazoles de esta invención, que tienen, al
menos, un sustituyente nitro, se pueden preparar por nitra-
ción directa de un triazol apropiado.

5 Otro aspecto de la presente invención consiste en un
procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia)



15 y las sales correspondientes, farmacéuticamente aceptables,
donde R₁, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes,
representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior y
alcoxi inferior, o cualquiera de los dos grupos R₁ a R₄ ad-
yacentes, tomados en conjunto, representan un grupo alquilé-
nico, que consta de 3 a 5 átomos de carbono o un grupo 1,4-
buta-1,3-dienileno, suponiendo que al menos uno de R₁ a
R₄ representa nitro, cuyo procedimiento comprende la nitra-
ción de un compuesto de fórmula (Ib)



25 donde R₁, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes,
representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior o
alcoxi inferior, o cualquiera de los dos grupos de R₁ a R₄,
adyacentes, tomados en conjunto, representan un grupo alqui-
lénico, que consta de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo

30

1 1,4-buta-1,3-dienileno, suponiendo que al menos uno de R_1 a R_4 representa hidrógeno.

La reacción se lleva a cabo con un agente nitrante convencional bajo condiciones de reacción convencionales.

5 Por conveniencia, elegimos llevar a cabo la reacción con ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado. Igualmente, el paso de la nitración también puede llevarse a cabo con otros reactivos standard.

10 La elección de la temperatura a la que la reacción se lleva a cabo depende de la reactividad y sensibilidad de los materiales de partida. Entonces, los compuestos que no se descomponen de forma significativa pueden ser nitrados rápidamente a altas temperaturas, por ejemplo, hasta 120°C, siendo, generalmente, conveniente 100°C. Los compuestos más sensibles requieren tiempos de reacción más prolongados y temperaturas inferiores. El tiempo que debe dejarse transcurrir una reacción depende de los materiales de partida, del agente nitrante y de la temperatura, pero se puede determinar por procedimientos de rutina, por ejemplo, siguiendo el curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina.

15 20 La ruta de síntesis de los intermedios (IV) está recogida en el siguiente esquema, en el que R , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido en la fórmula (IV) anterior, y X es cloro o bromo y R es un grupo acilo, como se discutió anteriormente para la fórmula (IV).

25 El intermedio (IV) se prepara sustituyendo un átomo de halógeno de una 2-acilamino-3-halonafto-1,4-quinona (V) con amoníaco y cuando se desea eliminándolo a continuación el grupo acilo.

30 La reacción se lleva a cabo pasando amoníaco seco a través de una disolución del compuesto (V) en un disolvente orgánico aprótico de alto punto de ebullición que es

1

5

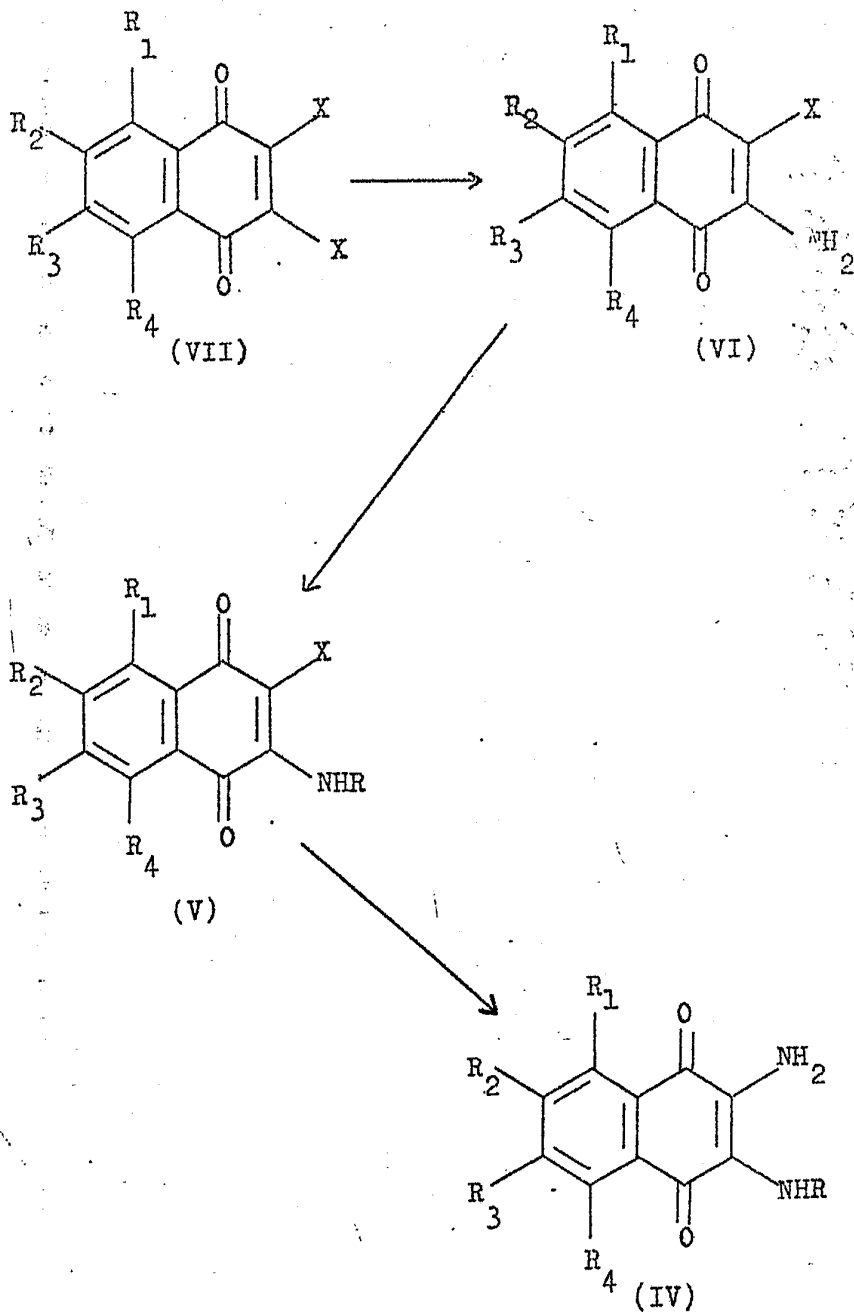
10

15

20

25

30



1 inerte al reactivo y a los productos. Ejemplos de tales di-
solventes son nitrobenzono, N,N-dimetilformamida y hexametil-
fosforamida. El disolvente es, preferiblemente, nitrobence-
no. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a elevadas tem-
5 peraturas (por ejemplo, 80-180°C).

Las 2-acilamino-3-halonafto-1,4-quinonas (V) se pre-
paran por reacción de un derivado N-acilante activo de ácido
benzoico o alcanoico inferior R-OH con una 2-amino-3-halo-
naftoquinona (VI). Los derivados N-acilantes adecuados inclu-
yen los haluros de ácido y anhídridos de ácido. Esta reacción
10 se lleva a cabo, generalmente, en ausencia de disolvente,
y en presencia de un exceso de derivado N-acilante. Si se
desea, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente or-
gánico polar que es inerte a los reactivos y a los productos.
Ejemplos de tales disolventes son piridina y ácido acético.

La reacción también se lleva a cabo adecuadamente a
15 una temperatura moderada, por ejemplo, menos de 100°C, siendo
más conveniente a temperatura ambiente. Con vistas a facili-
tar la reacción, se puede añadir una pequeña cantidad de áci-
do mineral como catalizador.

Las 2-aminó-3-halo-1,4-naftoquinonas (VI) se prepa-
ran por reacción de la correspondiente 2,3-dihalo-1,4-nafto-
20 quinona (VII) con amoníaco. Esta reacción se realiza pasando
amoníaco seco a través de una disolución del compuesto (VII)
e un disolvente orgánico aprótico de alto punto de ebulli-
ción, que es inerte a los reactivos y a los productos, como
se describe anteriormente para la conversión de (V) a (IV).

25 El disolvente es, preferiblemente, nitrobenzono. La
reacción se lleva a cabo adecuadamente a elevadas temperatu-
ras, por ejemplo, 80-180°C.

Las 2,3-dihalo-1,4-naftoquinonas (VII) se preparan
a partir de las correspondientes naftoquinonas por una reac-
30 ción de halogenación convencional.

1 Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) o las sales correspondientes para propósitos médicos, se han formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica standard como composiciones farmacéuticas.

5 La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) anterior, o una sal correspondiente, farmacéuticamente aceptable, junto con una sustancia transportadora farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar tópica o sistémicamente. De acuerdo con el procedimiento farmacéutico usual, el material activo se purifica hasta contener cantidades mínimas de subproductos u otras impurezas.

15 Las formulaciones tópicas para administración en la piel incluyen lociones y cremas. Las formulaciones tópicas para administración al tracto respiratorio incluyen disoluciones para aplicación mediante nebulizador o como aerosol, rapés y polvos insuflables microfinos. Los ingredientes activos en un polvo insuflable tienen un tamaño de partículas pequeño, por ejemplo, menos de 50 micras, y preferiblemente, menos de 10 micras. El material activo se presenta junto con una sustancia transportadora sólida, como lactosa, que tiene un tamaño de partícula de menos de 50 micras. Las composiciones insuflables, en particular, se suministran, sustancialmente, libres de contaminante microbiano.

25 La administración sistémica puede lograrse por administración rectal, oral o parenteral. Una formulación de supositorio típica comprende el compuesto activo con un agente aglutinante y/o lubricante como gelatina o manteca de coco u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión.

30 Las composiciones parenterales típicas comprenden una disolución o suspensión del material activo en una sus-

1 tancia transportadora acuosa estéril o un aceite parenteral-
mente aceptable.

5 Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando
se dan oralmente, pueden componerse en forma de jarabes, ta-
bletas, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe con-
sistirá, generalmente, en una suspensión o disolución del
compuesto en una sustancia transportadora líquida adecuada,
como alcohol etílico, glicerina o agua con un agente sabo-
rante o colorante. Cuando la composición es en forma de cáp-
sula, el sólido, opcionalmente, en forma granular con un
10 agente aglutinante se encapsula en una cubierta comestible,
por ejemplo, de gelatina. Cuando la composición es en for-
ma de tableta puede usarse cualquier sustancia transporta-
dora, farmacéuticamente aceptable, usada normalmente para
preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales sustancias
15 transportadoras son estearato magnésico, almidón, lactosa,
glucosa, sacarosa, harina de arroz y yeso. La composición es,
preferiblemente, en forma de dosis unidad, tal como una pí-
lora, cápsula o aerosol con medida, de tal forma que el pa-
ciente pueda administrarse a si mismo una dosis.

20 Cuando resulta conveniente, se pueden incluir peque-
ñas cantidades de antiasmáticos y broncodilatadores, por
ejemplo, aminas simpaticomiméticas, como isoprenalina, iso-
etarina, salbutamol, fenilefrina y efedrina; derivados de
xantina, como teofilina y aminofilina; y corticosteroides,
como prednisolona y estimulantes adrenales, como ACTH. Como
es común en la práctica, las composiciones se acompañarán,
25 normalmente, por instrucciones escritas o impresas para su
uso en el tratamiento médico correspondiente, en este caso
como agente antialérgico de, por ejemplo, asma, fiebre de
heno o rinitis.

30 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no li-
mitativos de la presente invención:

1 Ejemplo 1

a) 2-Amino-3-bromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona

5 Se pasó amoniaco seco a través de una disolución calentada a reflujo de 2,3-dibromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (10 mg., p.f. 237-238°C) en nitrobenceno seco (65 ml.) durante 30 minutos, y el sólido naranja que se separó al enfriar se filtró y lavó con eter de petroleo. Después de la eliminación de bromuro amonico con agua, se obtuvieron 6,96 g. (86%) de un material de p.f. 228°C. Por recristalización de ácido acético glacial se obtuvo un material analíticamente puro del mismo punto de fusión. ν max(mull) 3400, 3300, 1680, 1610, 1585, 1570 cm^{-1} . δ (DMSO) 2,35 (5H,s); 7,35 (2H, singlete ancho intercambiable); 7,74 (2H,s). (Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: C 51,45; H 3,60; N 5,00%. Encontrado: C 51,50; H 3,38; N 4,79).

15 b) 2-Acetamido-3-bromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona

20 Se disolvieron 10 g. de 2-amino-3-bromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona en anhídrido acético (100 ml.) conteniendo unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado y el acetyl derivado amarillo que se separó se filtró y secó para dar 9,0 g. de un producto bruto. Por recristalización de cloroformo-petroleo se obtuvieron 7,75 gr. (67%) de un material de p.f. 252°C. ν max (mull) 3210, 1685, 1665, 1600 cm^{-1} ; δ (DMSO) 2,11(3H,s); 2,38(6H,s); 7,80(1H,s); 7,85(1H,s), un protón a campo bajo intercambiable. (Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: C 52,03; H 3,74; N 4,33. Encontrado: C 50,98; H 3,76; N 4,30)

25 c) 2-Acetamido-3-amino-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona

30 Se pasó amoniaco seco a través de una disolución, agitada y calentada a reflujo, de 2-acetamido-3-bromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (7,5 g.) en nitrobenceno (50 ml.) durante una hora, y la mezcla se enfrió. El sólido rojo que

1 se separó, se filtró, se lavó bien con eter-petroleo y después con agua para dar 4,46 g. (77%) de un material de p.f. 212-216°C. Por recristalización de etanol, el p.f. se elevó a 216°C. ν max (mull), 3400, 3270, 1675, 1665, 1630 cm^{-1} .

5 δ (DMSO) 2,05 (3H,s); 2,35 (6H,s); 6,64(2H, singlete intercambiabile); 7,71(2H,s); 9,00(1H, s. intercambiabile). (Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65,10; H 5,46; N 10,85%. Encontrado: C 65,07; H 5,43; N 10,66).

d) 4,9-Dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d] triazol

10 Una mezcla de ditionito sódico (2,5 g.) en agua (10 ml.) se añadió a una mezcla de 2-acetamido-3-amino-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (1,68 g.) en agua (150 ml.) y la suspensión agitada se dejó durante una hora. La hidroquinona blanca que se formó, se filtró y añadió a HCl 2N (50 ml.). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió una disolución de nitrito sódico (2 g.) en agua (20 ml.) durante 2 horas. La suspensión que se formó, se agitó durante la noche, a temperatura ambiente y el producto blanco se filtró para dar 1,34 g. (84%) de un material de p.f. 262°C (desc.) que resultó ser un monohidrato, ν max (mull) 3590, 3420, 1700, 1665, 1595 cm^{-1} . Después de recristalización de acetona-agua y secado a vacío a 107°C, se aisló el material anhidro, ν max (mull) 3120, 1695, 1675, 1595 cm^{-1} . δ (DMSO) 2,22(6H,s); 7,56(2H,s); 1 protón ancho a campo bajo intercambiabile. (Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: C 63,44; H 3,99; N 18,50%. Encontrado: C 63,20; H 3,96; N 18,33).

25 Ejemplo 2

a) 2-Amino-3-bromo-6(7)-metil-1,4-naftoquinona

30 Se pasó amoniaco seco a través de una disolución agitada y calentada a reflujo, de 2,3-dibromo-6-metil-1,4-naftoquinona (12,3 g., p.f. 192°C) en nitrobenzono seco (75 ml.)

1 durante una hora. El sólido rojo que se separó al enfriar,
se filtró, se lavó bien con eter de petroleo. (p.e. 40-60)
y agua y se recristalizó de ácido acético glacial para dar
7,5 g. (75%) de un material de p.f. 173°C. (Calculado para
5 $C_{11}H_8BrNO_2$: C 49,65; H 3,03; N 5,26%. Encontrado: C 49,78;
H 3,23; N 5,08).

b) 2-Acetamido-3-bromo-6(7)-metil-1,4-naftoquinona

La acetilación de 2-amino-3-bromo-6(7)-metil-1,4-nafto-
quinona (7,5 g.), tal como se describió en el ejemplo 1b,
proporcionó 6,0 g. (70%) del derivado 2-acetamido de p.f.
10 192-193°C. (Calculado para $C_{13}H_{10}BrNO_3$: C 50,67; H 3,27; Br
25,93; N 4,54%. Encont. C 49,51; H 3,23; Br 25,59; N 4,16).

c) 2-Acetamido-3-amino-6(7)-metil-1,4-naftoquinona

Se pasó amoniaco seco a través de una disolución, agi-
tada y calentada a reflujo, de 2-acetamido-3-bromo-6(7)-me-
15 til-1,4-naftoquinona (6 g.) en nitrobenceno (50 ml.) duran-
te una hora, y el producto se aisló como en el ejemplo 1c
para dar 1,7 g. (40%) del compuesto buscado, de p.f. 200-
201°C (EtOH). (Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_3$: C 63,93; H 4,95;
N 11,47%. Encontrado: C 63,80; H 4,92; N 11,16).

20 d) 4,9-Dihidro-4,9-dioxo-6-metil-1H-nafto[2,3-d] triazol

1,6 g. de 2-acetamido-3-amino-6(7)-metil-1,4-naftoqui-
nona se transformó en el triazol buscado por el procedimien-
to señalado en el ejemplo 1d. Rendimiento 0,75 g. (51%)
p.f. (acetona acuosa) 235°C (desc.). (Calculado para
25 $C_{11}H_7N_3O_2 \cdot H_2O$: C 57,07; H 3,92; N 18,27%. Encontrado: C 57,25
H 3,77; N 18,00).

Ejemplo 3

a) 2,3-Dibromo-6-metoxinafto-1,4-quinona

Se añadieron 25,4 g. de bromo a una mezcla agitada de
30 6-metoxinafto-1,4-quinona (15,1 g., 0,08 moles) y acetato

1 sódico anhidro (13,3 g.) en cloroformo (125 ml.) y la mez-
cla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después
de filtrar, el líquido resultante se evaporó para dar un sólido oscuro 23,2 g. (84%), que después de recristalización
5 de eter de petróleo (p.e. 60-80°C) tuvo un p.f. 146-148°C.
(Calculado para $C_{11}H_6Br_2O_3$: C 38,19; H 1,75; Br 46,19%. En-
contrado: C 38,33; H 1,70; Br 46,72).

b) 2-Amino-3-bromo-6(7)-metoxinafto-1,4-quinona

Se pasó amoníaco seco a través de una disolución, agi-
tada y calentada a reflujo, de 2,3-dibromo-6-metoxinafto-
1,4-quinona (9,7 g., 0,028 moles) en N,N-dimetilformamida
10 (80 ml.) durante 14 minutos, y la mezcla enfriada se vertió
en agua. El sólido rojo que se separó se filtró, se lavó
bien con agua y se secó para dar 7,34 g. (93%) de un pro-
ducto de p.f. 184°C (EtOH/H₂O) (desc.).

15 c) 2-Acetamido-3-bromo-6(7)-metoxinafto-1,4-quinona

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a una
suspensión de 2-amino-3-bromo-6(7)-metoxi-nafto-1,4-quino-
na (3,6 g., 0,0125 moles) en anhídrido acético (30 ml.) y
la mezcla oscura se agitó durante 15 minutos. Después de
verterlo en agua se separó un sólido verde oliva, que se
20 filtró y recristalizó de un etanol, que contenía carbón,
para dar 3,4 g. (84%) de un sólido amarillo de p.f. 229°C.
(Calculado para $C_{13}H_{10}BrNO_4$: C 48,17; H 3,11; N 4,32%. En-
contrado: C 48,76; H 2,90; N 4,46).

d) 2-Acetamido-3-amino-6(7)-metoxinafto-1,4-quinona

25 Se pasó amoníaco seco, durante una hora, a través de
una disolución, agitada y calentada a reflujo, de 2-acetami-
do-3-bromo-6(7)-metoxinafto-1,4-quinona (5,1 g., 0,0158 mo-
les) en nitrobenceno (50 ml.) y la disolución enfriada se
filtró para eliminar el material inorgánico y se concentró
30 a vacío. El sólido rojo que se separó, se filtró y lavó con

1 eter para dar 2,5 g. (61%) de un material de p.f. 97°C
(desc.)

e) 4,9-Dihidro-4,9-dioxo-6-metoxi-1H-nafto [2,3-d] triazol

5 A una suspensión agitada de 2-acetamido-3-amino-6(7)-
metoxinafto-1,4-quinona (2,5 g., 0,0097 moles) en agua
(200 ml.) se le añadió, de una vez, una disolución de ditio-
nito sódico (4 g.) en agua (20 ml.). Después de una hora
más, la hidroquinona precipitada se filtró y suspendió en
ácido clorhídrico 2N (70 ml.) a 0°C. Se añadió una disolu-
ción de nitrito sódico (3 g.) en agua (20 ml.) durante 90
10 minutos, y la mezcla se agitó durante la noche. El triazol
precipitado se filtró y recristalizó de acetona/agua, para
dar 0,88 g. (38%) de un derivado, de p.f. 238°C (desc.).
(Calculado para $C_{11}H_7N_3O_3 \cdot H_2O$: C 53,38; H 3,67; N 17,10%.
Encontrado: C 53,40; H 3,75; N 17,01).

15

Ejemplo 4

4,9-Dihidro-4,9-dioxo-5-nitro-1H-nafto [2,3-d] triazol

4,9-Dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d] triazol (5g.,
0,025 moles) se disolvió en una mezcla de ácido sulfúrico
concentrado (25 ml.) y ácido nítrico fumante (50 ml.). La
20 disolución resultante se calentó en un baño de vapor duran-
te 10-15 minutos y entonces se vertió sobre hielo (250 g.).
Cuando todo el hielo se hubo derretido, el sólido se fil-
tró, se lavó con agua (3x20 ml.) y se secó para dar un só-
lido amarillo brillante (4,46 g., 74%), p.f. 227-35°C (desc.)
25 Mediante espectroscopia de RMN de C^{13} se observó que este
era una mezcla de los isómeros 5- y 6- en una razón apro-
ximada de 9:1. Por múltiples recristalizaciones de aceto-
na y acetato de etilo se obtuvo un sólido amarillo, p.f.
244-6° (desc.) (0,640g., 10,4%) formado por el compuesto
buscado y menos de un 5% del isómero sustituido en 6.

30

1 (Calculado para $C_{10}H_4N_4O_4$: C 49,20; H 1,64; N 22,95. Encontrado: C 49,47; H 1,48; N 22,86).

Ejemplo 5

5 a) 2-Bromo-6-fluoro-3-hidroxinafto-1,4-quinona

Una disolución de bromo (12,5 g.) en cloroformo (50 ml.) se añadió a una suspensión agitada de 6-fluoro-3-hidroxinafto-1,4-quinona (12,5 g., 0,065 moles) en cloroformo (50 ml.) durante 15 minutos. Durante la adición, la mezcla se convirtió en una disolución transparente rojo oscuro. La agitación continuó durante 4 horas más y el sólido amarillo que se había depositado como cristales, se filtró, se lavó con cloroformo enfriado con hielo y se secó. Rendimiento 13,95 g. (80%), p.f. 183°C ($CHCl_3$)

15 b) 2-Amino-3-cloro-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona

Una disolución de 2-bromo-6-fluoro-3-hidroxinafto-1,4-quinona (13,93 g., 0,052 moles) en benceno seco (200 ml.) se calentó a reflujo con cloruro de ticonilo (6,8 g., 0,057 moles) y DMF (3 gotas) durante 3 horas. La disolución rojo oscuro producida se enfrió y evaporó para dar un sólido naranja que se recrystalizó de cloroformo. El análisis mostró que este sólido era una mezcla de 2,3-dicloro-6-fluoronafto-1,4-quinona y 2-bromo-3-cloro-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona.

25 Se pasó amoniaco seco a través de una disolución agitada de la mezcla anterior (5,8 g.) en nitrobenceno (75 ml.) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado rojo oscuro se diluyó con eter anhidro. Se depositaron cristales rojo oscuro. Los cristales se recogieron, se lavaron con eter anhidro y se secaron. Rendimiento 3,5 g., p.f. 167°(desc.). Espectrometria de masas: M^+ 224.9991 correspondiente a $C_{10}H_5ClNO_2$.

30

1 c) 2-Acetamido-3-cloro-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a una suspensión de 2-amino-3-cloro-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona (3,5 g., 0,0155 moles) en anhídrido acético (25 ml.). La reacción se produjo inmediatamente y se formó un producto cristalino amarillo que se recristalizó de acetato de etilo. Rendimiento 2,1 g. (51%); p.f. 225-7°C (EtOAc).

5

d) 2-Acetamido-3-amino-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona

Se pasó amoniaco seco durante 75 minutos a través de una disolución agitada de 2-acetamido-3-cloro-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona (2 g., 0,0079 moles) en nitrobenzono (20 ml.) a 110°C. De la mezcla cristalizó un sólido rojo oscuro. Este se filtró, se extrajo con cloroformo, los extractos se combinaron y el disolvente se evaporó para dar un sólido rojo que se lavó con eter seco. Se obtuvo un producto de p.f. 218-220°C.

10

15

e) 4,9-Dihidro-4,9-dioxo-6-fluoro-1H-nafto [2,3-d] triazol

A una suspensión agitada de 2-acetamido-3-amino-6(7)-fluoronafto-1,4-quinona (1,0 g., 0,004 moles) en agua (150 ml.) se añadió, de una vez, una disolución de ditionito sódico (2,5 g.) en agua (10 ml.). Después de una hora más, la hidroquinona precipitada se filtró y suspendió en HCl 2N (50 ml.) a 5°C. Se añadió una disolución de nitrito sódico (1,5 g.) en agua (15 ml.) durante 30 minutos, y la mezcla se agitó durante la noche. El triazol precipitado se filtró y recristalizó de acetona/agua para dar 0,55 g. (63%) de un derivado de p.f. 233°C (desc.), ν_{\max} (mull) 1690, 1600 cm^{-1} ; M^+ 217.0296, $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{FN}_3\text{O}_2$.

20

25

Ejemplo 6

4,9-Dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxo-5-nitronafto [2,3-d] triazol

30

1 4,9-Dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxonaftotriazol (0,4 g.
0,0018 moles) se disolvió en una mezcla de ácido sulfúrico
concentrado (4 ml.) y ácido nítrico fumante (8 ml.). La di-
5 solución se calentó en un baño de vapor durante 2 horas y
entonces se vertió sobre hielo (200 g.). La mezcla helada
asi obtenida se dejó estar durante la noche. El sólido re-
sultante se filtró, se lavó con agua (2x50 ml.) y se secó
para dar un sólido amarillo pálido (380 mg., 80%) de p.f.
260-3°C. Este se recristalizó de etanol para dar cristales
10 amarillo pálido de p.f. 263-266°C (desc.), ν_{max} (mull) 3500,
3430, 1690 cm^{-1} , δ (DMSO) 2,24(3H,s); 2,55(3H,s); 8,18(1H,s),
1 un protón ancho a campo medio intercambiable. (Calculado
para $C_{12}H_8N_4O_4$: C 52,95; H 2,96; N 20,58%. Encontrado:
C 53,10; H 2,59; N 20,56).

15 Ejemplo 7

Sal de (-)-efedrina de 4,9-dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxo-
nafto[2,3-d] ν -triazol

20 Una disolución de 4,9-dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxo-
nafto [2,3-d] ν -triazol (454 mg., 0,002 moles) en metanol
(20 ml.) se añadió, de una vez, a una disolución de (-)efe-
drina (330 mg., 0,002 moles) en metanol (10 ml.). Se dejó
durante 15 minutos y después la disolución continuó trans-
parente a pesar de que el color se había oscurecido. El di-
solvente se eliminó a vacío y el sólido marrón se recrista-
lizó de cloroformo/petroleo (60-80°) para dar 550 mg. (63%)
25 de la sal nombrada anteriormente, p.f. 252°C, ν_{max} (mull)
3350-2400 ancho, 1665, 1600, 1390, 1260, 980 cm^{-1} . δ (DMSO)
0,97 (3H,d); 2,36(6H,s); 2,54(1H, cuartete); 2,70(3H,s); 5,14
(1H,d); 7,42(5H,s); 7,88(3H,s) e intercambiables. (Calcula-
do para $C_{22}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$: C 64,45; H 6,39; N 13,65%. Encontra-
do: C 64,18; H 6,46; N 13,28).

30

1 Ejemplo 8

4,9-Dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto[2,3-d] triazol

Una disolución de ditionito sódico (2,5 g.) en agua (10 ml.) se añadió a una suspensión agitada de 2-acetilamino-3-amino-1,4-naftoquinona (1,5 g.) en agua (150 ml.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el sólido se decoloró (1 hora). El sólido se filtró, se disolvió en agua (25 ml.), que contenía ácido clorhídrico concentrado (3 ml.), se decoloró con carbón y se diluyó a 50 ml. por adición de agua. Una disolución de nitrito sódico (10 ml. al 10%) se añadió a la disolución anterior agitada y enfriada a 0°C y después de una hora a 0°C, seguida de 2 horas a temperatura ambiente, el sólido blanco proecipitado se filtró. Por recristalización de acetona-agua se obtuvieron 0,62 g. (44%) del compuesto buscado, de p.f. 250°C (desc.) (Lit., p.f. 240-245°C Fieser y Martin, obra citada), ν_{\max} (mull) 1690 cm^{-1} . (Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$: C 60,30; H 2,53; N 21,91. Encontrado: C 60,05; H 2,81; N 20,90).

Ejemplo 9

20 Sal de amoniaco de 4,9-dihidro-4,9-dioxo-5-nitro-nafto[2,3-d] triazol

4,9-Dihidro-4,9-dioxo-5-nitronaftotriazol (0,244 g., 0,001 moles) se suspendió en una disolución de amoniaco (1:1 agua/880 amoniaco) y se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos. La mezcla se puso rojiza y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido insoluble, se filtró y secó para dar 0,21 g. (80%) de un sólido rosa, cuyo espectro RMN demostró que se trataba del compuesto buscado (δ^6 . DMSO, multiplete típico de 5-sustitución δ 8,0-8,5; pico ancho intercambiable 5,7 4H). El compuesto no tuvo punto de fusión, pero se carbonizó a 235°C, aproximadamente. (Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_4$: C 45,98; H 2,70; N 26,81. Encontrado:

1 C 45,51; H 2,44; N 26,18).

Ejemplo 10

5 Sal sódica de 4,9-dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxonafto[2,3-d]
triazol

10 a) Una suspensión del triazol de origen (1,33 g.): en agua (50 ml.) se trató con una disolución de hidróxido sódico 2,5N hasta que el pH de la disolución fué 6,5. La disolución amarilla resultante se filtró y evaporó a sequedad. El sólido residual amarillento se recristalizó de etanol para dar un sólido de color amarillo claro que al secarse se volvió amarillo. Rendimiento 1,433 g., p.f. 360°C. El material anhidro se obtuvo por secado a vacío a 110°C sobre pentóxido de fósforo y el material perdió su estado cristalino (Calculado para $C_{12}H_8N_3O_2Na$: Na 9,23. Encontrado: Na 8,89).

15 b) 4,9-Dihidro-6,7-dimetil-4,9-dioxonafto[2,3-d]triazol (1,0 g.) se suspendió en agua (50 ml.) y el pH se llevó a 6,8 por adición de una disolución de hidróxido sódico 5N. La disolución resultante se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se agitó con etanol (20 ml.) y se evaporó otra vez a sequedad, este tratamiento con etanol se repitió. El sólido se disolvió ahora en una cantidad mínima de etanol a ebullición y la disolución resultante se enfrió a 5°C. Se formaron despacio unas pocas agujas, estas se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron para dar 0,21 g. de agujas amarillas brillantes. El espectro de RMN de este material (en d^6 DMSO) dió un pico correspondiente a 10H (después de eliminar la contribución del disolvente que intercambió con D_2O). El microanálisis fué también consistente con la presencia de un pentahidrato (Calculado para $C_{12}H_8N_3O_2Na \cdot 5H_2O$: C 42,48; H 5,35; N 12,39. Encontrado: C 42,91; H 4,15; N 12,41).

20

25

30

1 c) Una sal sódica bruta de 4,9-dihidro-6,7-dimetil-
4,9-dioxonafto 2,3-d triazol se preparó, según se indica
en b) anterior. El residuo resultante después de evaporar la
5 disolución tres veces se secó a 0,2 mm/Hg durante 5 minutos,
aproximadamente, y entonces se disolvió en una cantidad míni-
ma de metanol a ebullición. Al enfriarse se depositaron
agujas amarillo brillante, estas se filtraron y se secaron.
El espectro de RMN sugiere que se trata de un producto anhi-
dro.

10 Anafilaxis Pasiva Cutanea (APC)

Suero conteniendo anticuerpos homocitotrópicos lábi-
les al calor se cultivó en ratas a ovoalbúmina cristaliza-
da XOA mediante el método de Mota (I.Mota, Immunology, 7,
681 [1964]) utilizando como adyuvante vacuna para la
15 tos Bordettela.

La anafilaxis pasiva cutanea (APC) se llevó a cabo
mediante un método basado en el de Ovary y Bier, (A.Ovary y
O.G.Bier, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 81, 584, [1952]) y modifi-
cado por Boose y Blair (Immunology 16, 749 (1969)).

20 A machos de ratas wistar de 250-300 g. se les admi-
nistraron 0,1 ml. de cada una de seis disoluciones seriadas
dobles de antisuero combinado en 0,9% de disolución salina
inyectada por via subcutanea en sitios separados de sus tra-
seras afeitadas. Después (72 horas) a los animales se les
administró por inyección intravenosa 0,3 ml. de una disolu-
ción al 1% de oxoalbúmina en una disolución isotónica de sa-
25 lina tamponada con tampón de Sorensen (PBS), 0,05 M, pH 7,2
mezclada con 0,2 ml. de una disolución al 5% de Pntamine
Sky Blue (6BX C.I. 24410, Raymond A.Lamb, Londres) en sali-
na isotónica. Las ratas se mataron después de 20 minutos y
se midió el diámetro de los círculos azules en los sitios
30 de la inyección del anticuerpo sobre la superficie de la

1 piel. La dilución de partida del suero, se ajustó hasta que
no hubo respuesta, después de la inyección de ovoalbúmina,
en los sitios de inyección de la mas alta dilución y has-
ta que la respuesta fué maxima para las menores diluciones.

5 Normalmente, se utilizaron seis diluciones seriadas
dobles del suero, desde 1/4 hasta 1/28.

Los compuestos se probaron por su capacidad para
reducir el diámetro de los círculos en aquellos sitios sub-
cutaneos que en los animales de control dieron una respuesta
menor que la máxima. Cada dosis del compuesto se administró
10 a seis ratas a un tiempo determinado anterior a la inyección
intravenosa de ovoalbúmina. A los grupos de control de seis
ratas se les administró el mismo volumen de fluido transporta-
dor (0,2 ml., 100g.⁻¹) al mismo tiempo, antes de dicha in-
yección.

15 Los resultados se calcularon como sigue: % de inhi-
bición de APC = $100(1 - a/b)$, en donde a = a la suma de
los diámetros de los círculos producidos en el animal de
prueba en los sitios de las diluciones de anticuerpos, tal
como se utiliza en los grupos de control, y b = suma media
de los diámetros de los círculos producidos en el grupo
20 de animales de control en aquellos sitios de anticuerpo en
los que al menos cinco de cada seis animales dió una res-
puesta menor que la máxima. La variación típica en el grupo
de animales de control fúe SEM \pm 6%.

25

30

	Ejemplo	Via	Fluido transportador	Tiempo* (min.)	Dosis mg/kg	% Inhib. APC
1	1(d)	S.C.	PBS con NaHCO ₃	5	0,1	30
5				5	0,2	54
				5	0,4	61
				5	0,8	86
	2(d)	S.C.	PBS con NaHCO ₃	10	20	73
				30	20	57
10	3(e)	S.C.	PBS con NaHCO ₃	10	20	61
				30	20	34
	4	S.C.	PBS con NaHCO ₃	10	10	44
				30	10	19
15	5(e)	S.C.	PBS con NaHCO ₃	10	20	90
				30	20	27
	6	S.C.	PBS con NaCHO ₃	10	1	66
				30	1	28
20	8	S.C.	PBS con NaCHO ₃	5	1	39
				5	2	82

*Tiempo entre administración del compuesto e inyección de antígeno.

25 Toxicidad aguda: no se observaron síntomas tóxicos con ninguno de los compuestos, mientras se realizó la prueba descrita anteriormente.

Toxicidad: DL₅₀ oral del compuesto del ejemplo 1(d) en ratas macho de la raza Charles River Sprage Dawley CD: 980 mgkg⁻¹.

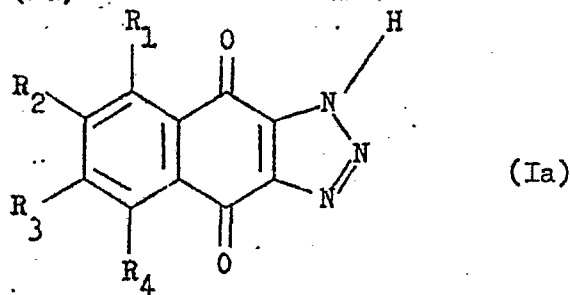
Límite de confianza de los datos DL₅₀: 95%, 548-1413 mgkg⁻¹.

30

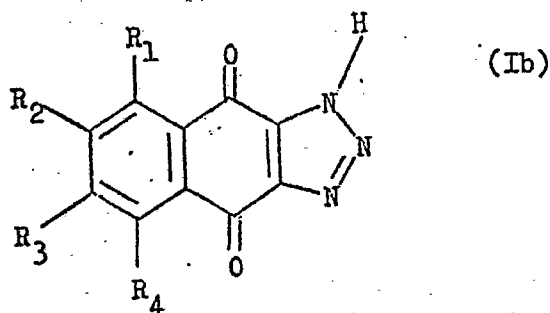
1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de un com-
puestos 4,9-dihidro-4,9-dioxo-1H-nafto [2,3-d]triazoles, de
de fórmula (Ia):



o una sal correspondiente, farmacéuticamente aceptable,
15 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes,
representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior o
alcoxi inferior, o dos grupos R_1 a R_4 , adyacentes, tomados
en conjunto, representan un grupo alquilénico que consta
de 3 a 5 átomos de carbono o un grupo 1,4-buta-1,3-dienile-
no, suponiendo que al menos uno de R_1 a R_4 representa nitro,
20 cuyo procedimiento comprende la nitración de un compuesto
de fórmula (Ib)



30 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes,
representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior o
alcoxi inferior, o dos grupos R_1 a R_4 , adyacentes, tomados

1 en conjunto, representan un grupo alquilénico, que consta
de 3 a 5 átomos de carbono o un grupo 1,4-buta-1,3-dienile-
no, suponiendo que al menos uno de R_1 a R_4 representa hidró-
5 geno y posterior conversión del compuesto de fórmula (Ia)
en una sal, farmacéuticamente aceptable.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 4,9-DIHI-
DRO-4,9-DIOXO-1H-NAFTO /2,3-d/TRIAZOLES.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiocho pági-
nas mecanografiadas.

15 Madrid, 14 mayo 1.979

BERNARDO UNGRIA

D/p.



20

25

30