



ESPAÑA

(16) ES	(17) NUMERO	(18) A1
	485.391	
(19)	(20) FECHA DE PRESENTACION	
	14-8-1979	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente declaración, en el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 28 36 470,7	21-8-1978	R.F.A.

(40) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D 491/04, A61K 31/44	

(60) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS HETEROCICLOS PIRANICOS"

(71) SOLICITANTE (ES)
HÖCHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 78/A 012)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Friedrich-Johannes Kämmerer, Dr. Ulrich Gebert y Dr. Hans Georg Alpermann

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DOM OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-72.437)

Jga

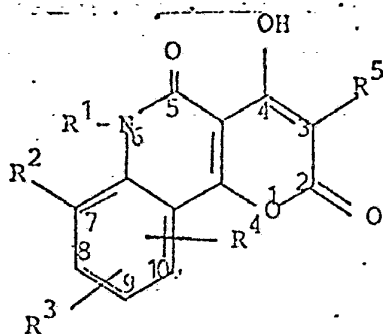
POOR QUALITY

Se ha informado ya acerca de la ciclización de anilinas y de la tetrahydroquinoleína con derivados del ácido malónico activados, en la proporción 1:2, con formación de pirano-quinolinonas o de la pirano-benzoquinolizina (véanse las citas bibliográficas abajo, junto a la fórmula IIa).

Se ha encontrado ahora que mediante la introducción de un grupo nitro adicional en el anillo de pirano, se llega a compuestos con propiedades farmacológicas valiosas. Estos manifiestan, por ejemplo, efectos contra determinadas reacciones inmunológicas, a saber, sobre todo, contra reacciones anafilácticas (Tipo I).

Estos compuestos poseen, especialmente, una acusada actividad antialérgica sistémica y, por ello, son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas.

Por lo tanto, son objeto de la invención nuevos heterociclos piránicos de la fórmula Ia



(Ia)

en donde

$R^1$  es hidrógeno o alcoholilo de hasta 4 átomos de carbono,

$R^2$  es hidrógeno, alcoholilo, alcoxi o halógenoalcoholilo en cada caso con hasta 3 átomos de carbono, o halógeno, siendo el halógeno, en cada caso, flúor, cloro o bromo, o

$R^1$  y  $R^2$  significan conjuntamente un grupo etileno o propileno y

$R^3$  y  $R^4$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alcoholilo o alcoxi, en cada caso con hasta 3 átomos de carbono, los cuales, en cada caso, pueden estar no substituidos o substituidos completa o-parcialmente con átomos de halógeno iguales o diferentes (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), o significan halógeno (tal como flúor, cloro, bromo o yodo), alcóxicarbonilo de hasta 3 átomos de carbono en el grupo alcoholilo, y

$R^5$  significa nitro o hidrógeno, con la condición de que, si  $R^5$  es hidrógeno,

a) uno de los radicales  $R^3$  y  $R^4$  sea diferente de hidrógeno cuando  $R^1$  y  $R^2$  representen conjuntamente un grupo propileno,

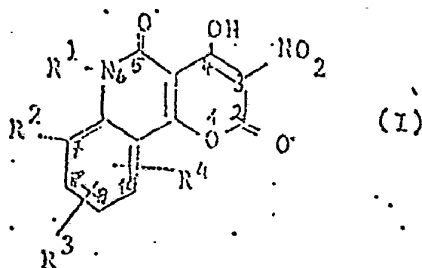
b)  $R^1$  sea diferente de hidrógeno y metilo, cuando  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  significan al mismo tiempo hidrógeno, y

c)  $R^2$  representa un substituyente distinto de metoxi, cuando  $R^1$  y  $R^3$  significan, en cada caso, hidrógeno y

25

13099

$R^4$  significa metoxi en posición 8 ó 9, así como las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos, preferentemente las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, así como las sales amónicas, incluidas las de bases orgánicas. Se prefieren los compuestos de la fórmula I



y sus sales, en donde  $R^1$  y  $R^2$  forman en común un grupo propileno, y  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcohol o alcoxi en cada caso con hasta 2 átomos de carbono, halógeno (tal como flúor, cloro o bromo), o el grupo  $CF_3$ .

Se prefieren además compuestos de la fórmula I y sus sales, en donde

$R^1$  es hidrógeno o alcohol de hasta 3 átomos de carbono,

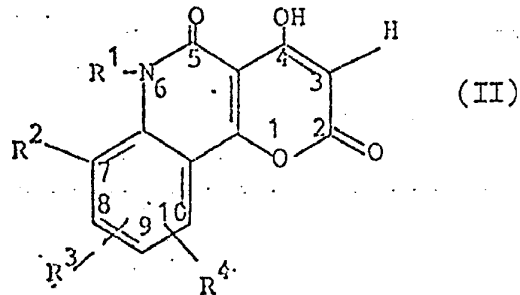
$R^2$  es hidrógeno y

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alcohol o alcoxi, en cada caso de hasta 2 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de hasta 3 átomos de carbono en el grupo alcohol, halógeno (tal como flúor, cloro o bromo) o el grupo  $CF_3$ .

La invención incluye también las estructuras tau-

1 tómeras de los compuestos de acuerdo con la fórmula I.

Es objeto de la invención, además, un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales, en donde  $R^1$  significa hidrógeno o alcohol de hasta 4 átomos de carbono,  $R^2$  significa hidrógeno, alcohol, alcoxi o halogenoalcoholo, en cada caso de hasta 3 átomos de carbono, o halógeno, o  $R^1$  y  $R^2$  forman conjuntamente un grupo etileno o propileno, y  $R^3$  y  $R^4$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alcohol o alcoxi, en cada caso de hasta 3 átomos de carbono, y pudiendo estar sin substituir o substituidos total o parcialmente, con átomos de halógeno iguales o diferentes, o significan halógeno, alcóxicarbonilo con hasta 3 átomos de carbono en el grupo alcoholo, caracterizado porque se nitra un compuesto de pirano condensado con un heterociclo, de la fórmula II

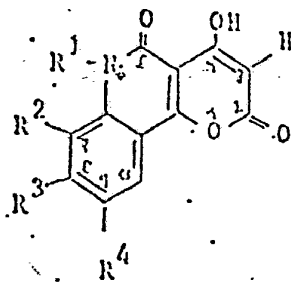


20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, y los compuestos nitrados obtenidos se transforman eventualmente en sus sales de metales alcalinos, alcalino-térreos o amónicas, fisiológicamente compatibles.

25 Reactivos básicos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, hidróxidos, hidruros, alcoholatos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, así como bases orgánicas especiales, tales como etanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)-aminometano y N-metilglucamina.

La nitración se realiza, convenientemente, en  
substancia o en un agente de reparto o disolvente, que se  
comporte de manera inerte frente a los participantes en la  
reacción, en las condiciones de reacción. Como tales entran  
5 en consideración, por ejemplo, ácido acético, o hidrocarburos  
halogenados, tales como cloroformo o tetracloruro de  
carbono. Como agentes de nitración hallan utilización, por  
ejemplo, los gases nitrosos producidos por acción de óxido  
de arsénico sobre ácido nítrico concentrado, una mezcla de  
10 ácido nítrico concentrado y ácido acético, y ácido nítrico  
fumante o concentrado. Se prefiere la nitración con una mez-  
cla de ácido nítrico concentrado y ácido acético glacial,  
en una proporción de 1:1 a 1:6, preferentemente de 1:2 a  
1:3, a una temperatura comprendida entre 0 y 110°C, prefe-  
15 rentemente entre 25 y 95°C. Los tiempos de reacción son, en  
general, de desde algunos minutos hasta dos horas.

Los productos de partida para la nitración cons-  
tituyen productos intermedios valiosos. Estos son nuevos,  
excepto los siguientes compuestos de la fórmula IIa, des-  
critos en la bibliografía



(IIa)

donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno (E. Ziegler y H. Junek, *Mh. Chem.* 90, 762-767 (1959)),

5  $R^1$  significa metilo,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno (R.E. Bowman, A. Campbell) y E. M. Tanner, *J. Chem. Soc.* 444-447 (1959)),

10  $R^1$  y  $R^4$  significan hidrógeno,  $R^2$  y  $R^3$  significan metoxi (R. Storer, D.W. Young, D. R. Taylor y J. M. Warner, *Tetrahedron* 29, 1721-1723 (1973)),  $R^1$  y  $R^3$  significan hidrógeno,  $R^2$  y  $R^4$  significan metoxi (P. Venturella, A. Bellino y F. Piozzi, *Gazz. Chim. Ital.* 104, 297-307 (1974)), y  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente significan propileno y  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno (E. Ziegler, H. Junek y H. Biemann, *Mh. Chem.* 92, 927-934 (1961)).

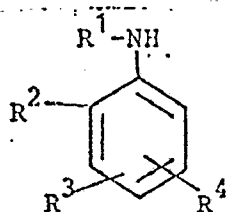
15 Otro objeto de la invención lo constituyen, por lo tanto, compuestos de la fórmula II, con la excepción de los compuestos de la fórmula IIa descritos en la bibliografía, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  poseen los significados indicados en el caso de la fórmula general I, pero con la condición de que

20 a) uno de los radicales  $R^3$  y  $R^4$  son diferentes de hidrógeno, cuando  $R^1$  y  $R^2$  representan conjuntamente un grupo propileno,

25 b)  $R^1$  es diferente de hidrógeno y de metilo, cuando  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  significan al mismo tiempo hidrógeno, y

c)  $R^2$  representa un sustituyente distinto de metoxi, cuando en la fórmula IIa,  $R^3$  o  $R^4$  significan metoxi y los otros dos radicales significan en cada caso hidrógeno.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser preparados, haciendo reaccionar una amina de la fórmula III



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados indicados en el caso de la fórmula general I, con por lo menos una cantidad doble de la equimolar de un derivado de ácido málico de la fórmula  $R'OOC-CH_2-COOR'$  (IV), en donde  $R'$  significa alcohol de hasta 3 átomos de carbono, o fenilo, el cual esté sustituido eventualmente hasta cinco veces con cloro y/o bromo.

La reacción se realiza, convenientemente, en sustancia o en un agente de reparto o disolvente, que se comporta de manera inerte frente a los participantes en la reacción, en las condiciones de reacción. Como tales entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos, tales como tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, naftaleno y parafinas,

pero también clorobenceno o bromobenceno. También pueden servir como medio de reacción un exceso de derivados del ácido malónico de la fórmula IV.

5 Los compuestos de la fórmula II son tricíclicos o, cuando  $R^1$  y  $R^2$  forman conjuntamente etileno o propileno, tetracíclicos. En este caso, los átomos de carbono de los grupos etileno y propileno se numeran como 7, 8 ó 9.

10 El procedimiento preferido para la preparación de los compuestos tetracíclicos de la fórmula II, donde  $R^1$  y  $R^2$  forman en común un puente alcoholeno, es la reacción de una tetrahidroquinoleína o indolina de la fórmula III con el éster dietílico de ácido malónico o el bis-éster 2,4-diclorofenílico de ácido malónico, preferentemente sin agente de reparto o disolvente, a temperaturas comprendidas entre 150 y 230°C, preferentemente entre 190 y 220°C. 15 Los tiempos de reacción son, en general, de desde algunos minutos hasta dos horas. Según la cantidad de la carga, la duración de la reacción puede ser aún más larga.

20 El procedimiento preferido para la preparación de los compuestos tricíclicos de la fórmula II es la reacción de una anilina de la fórmula III, con el bis-éster 2,4-diclorofenílico de ácido malónico, en presencia de un agente de reparto o disolvente, inerte frente a los participantes en la reacción en las condiciones de reacción, preferentemente en bromobenceno o tetrahidronaftaleno, a temperaturas 25

comprendidas entre 150°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción pertinente, preferentemente entre 180 y 220 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de desde algunos minutos hasta tres horas.

5 Entran en consideración, en particular, como radicales  $R^1$ , hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, y n-, iso- ó ter-butilo, representando  $R^1$ , preferentemente, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono. Como radicales  $R^2$  entran en consideración los mismos grupos, si contienen hasta 3 átomos de carbono.  $R^2$  puede ser también, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo, diclorometilo, 10 2,2,2-tricloroetilo, clorodifluorometilo. Sin embargo,  $R^2$  representa preferentemente, hidrógeno, metilo o etilo. Además de ello,  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, naturalmente, en común, como ya se ha dicho arriba, un grupo etileno o propileno. 15

Como radicales  $R^3$  y  $R^4$  entran en consideración, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n- ó iso-propilo, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, diclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, clorodifluorometilo, metoxi, etoxi, 20 trifluorometoxi, propoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, el grupo  $\text{CHClF-CF}_2\text{-O-}$ , teniendo los eventuales radicales alcoholo, alcoxi, halógenoalcoholo, halogenoalcoxi y alcoxycarbonilo, preferentemente, hasta 2 átomos de carbono. Preferentemente, uno de estos radicales es diferente de hidrógeno. Como compuestos en los que tanto  $R^3$  25

como también R<sup>4</sup> tienen un significado distinto de hidrógeno, entran en consideración, por ejemplo, los compuestos dihalogenados, tales como los compuestos diclorados y dibromados, los compuestos monohalógeno-monoalcohólicos ó monoalcoxílicos o -monohalogenoalcohólicos, tales como los compuestos clorometílicos, clorometoxílicos y clorotrifluorometílicos.

En la Tabla I se exponen los nuevos compuestos de la fórmula II.

Los compuestos nitrados de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, y sus sales fisiológicamente compatibles, pueden encontrar utilización como medicamentos, debido a sus propiedades farmacológicas, siendo administrados solos, por ejemplo en forma de microcápsulas, o mezclados con excipientes adecuados. Por lo tanto, son también objeto de la invención, medicamentos que consisten en por lo menos un compuesto de la fórmula I, eventualmente en forma de sus sales fisiológicamente compatibles, o que contienen esta substancia activa, además de los usuales excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los preparados pueden ser administrados por vía oral, rectal o parenteral, prefiriéndose la administración por vía oral. Sin embargo también constituye una forma de administración posible la inhalación de polvos finamente divididos. Formas de preparación galénicas sólidas o líquidas, adecuadas, son,

por ejemplo, granulados, polvos, tabletas, cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación retardada de la sustancia activa. Como excipientes frecuentemente utilizados, se pueden mencionar, por ejemplo, carbonato magnésico, diversos tipos de azúcares o de almidones, derivados de celulosa, gelatina, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes.

Una aplicación especial de los compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, reside en la combinación con otras sustancias activas adecuadas, por ejemplo, agentes bronquiospasmolíticos y antihistamínicos.

Los nuevos productos del procedimiento, de la fórmula I, y sus sales de metales alcalinos o sales amónicas, están recopilados en la Tabla 2. En los ejemplos, los datos de proporciones se refieren siempre al volumen. 2+ significa descomposición.

#### Ejemplos

la) 11-cloro-7,8-dihidro-2,5-dioxo-2H, 5H, 9H-benzo[*a*]pirano[2,3-*b*]quinolizín-4-ol, de la fórmula II.

1 mol de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína de la fórmula III (167,6 g) y 2 moles de bis-éster 2,4-diclorofenílico de ácido malónico (788,1 g) se calientan durante 15 minutos a reflujo (aproximadamente 220°C). Después del

enfriamiento de la mezcla de reacción, el 2,4-diclorofenol resultante se separa por destilación bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. La papilla cristalina, que queda como residuo, se recoge en tetrahidrofurano caliente y el precipitado cristalino resultante después de enfriar la solución, se filtra con succión, se lava con isopropanol y se seca. Se obtienen de este modo 185,3 g (61% de la teoría) de cristales; punto de fusión, después de recrystalizar en dioxano, 283 a 287°C (descomposición<sup>+</sup>)

5  
10 lb) Al mismo compuesto se llega por reacción de la tetrahidroquinoleína anterior con por lo menos 2 moles de éster dietílico de ácido malónico.

0,1 moles de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína de la fórmula III (16,8 g) y 0,7 moles de éster dietílico de ácido malónico (112,1 g) se calientan a ebullición con agitación, y el etanol resultante de este modo se separa por destilación. La temperatura interna de la mezcla se aumenta, de esta forma, lentamente a 200 hasta 202°C, de tal forma que la reacción se mantiene y únicamente pasa por destilación etanol. Después de terminada la reacción, se deja enfriar, se filtra con succión la papilla cristalina y se la lava con etanol y éter de petróleo. Después de secar, se obtienen, de esta forma, 27,5 g (90,5% de la teoría) de cristales; punto de fusión después de la recrystalización en dioxano: 283 a 287°C (descomposición).

13099

En el caso de emplear 0,22 moles de éster dietili

co de ácido malónico se obtienen 22,7 g (74,9% de la teoría) de un producto cristalino; punto de fusión después de recristalización en dioxano: 283 a 287°C (descomposición).<sup>†</sup>

5 2. 6-etil-8-cloro-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]-quinoleín-4-ol de la fórmula II.

0,5 moles de N-etil-3-cloroanilina de la fórmula III (77,8 g) y 1 mol de bis-éster 2,4-diclorofenílico del ácido malónico (394,1 g) se calientan a reflujo (aproximadamente 210°C) durante 15 minutos, en 150 ml de tetrahidro-  
10 naftaleno. Se añaden 3 g de carbón activo a la solución de reacción, y se agita ésta durante 10 minutos a 190-200°C. Seguidamente, se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad, bajo presión reducida, en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso, entremezclado con cristales (90,5 g), se  
15 extrae por ebullición con 2 litros de n-butanol. De este modo, una parte del residuo pasa a disolverse. Se filtra en caliente. El residuo del filtro se lava primero con isopropanol y, después, con éter de petróleo, y se seca. Se obtienen de este modo 59,2 g (40,6% de la teoría) de un polvo cris-  
20 talino de punto de fusión (después de recristalizar en n-butanol) de 276 a 278°C. La fase en n-butanol se deja en reposo durante la noche, a 5°C. El precipitado cristalino resultante de este modo, se filtra con succión, se lava y se seca. Se obtienen así otros 23,6 g (16,2% de la teoría) del  
25 polvo cristalino, de punto de fusión 276-278°C (después de

1 recristalización en n-butanol). De este modo, se obtienen en total 82,8 g (56,8% de la teoría) de polvo cristalino de punto de fusión (después de recristalización en n-butanol) 276-278°C.

5 Los compuestos obtenidos análogamente a los ejemplos descritos precedentemente están recopilados en la Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos de la fórmula II

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Punto de fusión °C.
10 1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		H	11-Cl	283-287 (Z+)
2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	8-Cl	H	276-278
3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		H	11-CH <sub>3</sub>	274-277 (Z+)
4	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		H	11-O-CH <sub>3</sub>	296-301
5 15 5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		11-Cl	12-Cl	> 300 (Z+)
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-Cl	239-245
7	-CH <sub>3</sub>	H	H	9-Cl	282-286
8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-F	214-216
9	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-CF <sub>3</sub>	208-212
10 20 10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	221-225
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	8-Cl	9-Cl	245-248

Leyendas de la Tabla 1.

1. 11-cloro-7,8-dihidro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol.
2. 6-etil-8-cloro-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.

25

19079

- 1 3. 7,8-dihidro-11-metil-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol.
4. 7,8-dihidro-11-metoxi-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol.
- 5 5. 11,12-dicloro-7,8-dihidro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol.
6. 6-etil-9-cloro-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
7. 9-cloro-5,6-dihidro-6-metil-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
- 10 8. 6-etil-9-fluoro-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
9. 6-etil-5,6-dihidro-2,5-dioxo-9-trifluorometil-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
- 15 10. 9-etoxi carbonil-6-etil-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
11. 6-etil-8,9-dicloro-5,6-dihidro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-*c*]quinoleín-4-ol.
- 20 12. 11-cloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol de la fórmula I.
- 0,02 moles de 11-cloro-7,8-dihidro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[*i*]pirano[2,3-*b*]quinolizin-4-ol del Ejemplo 1 (6,1 g) se ponen en suspensión en 12 ml de ácido acético glacial.
- 25 Se calienta la suspensión a 55°C y se añaden gota a gota,

1 con agitación, 4 ml de ácido nítrico (densidad : 1,40), de tal manera que la temperatura interior no exceda de 65°C.

5 Después de la adición del ácido nítrico, se agita durante otros 5 minutos, a 65°C, y se enfría después la carga de reacción en forma de papilla, hasta 0-10°C. Durante el enfriamiento, se añaden 10 ml de agua y se filtra con succión el precipitado, se le lava primeramente con una mezcla de agua e isopropanol (1:1) y, después, con isopropanol y, finalmente, con éter de petróleo. Después de secar, se obtienen 6,4 g (91,8 % de la teoría) de un residuo en forma de polvo. Este residuo se disuelve en 500 ml de acetonitrilo. Los cristales precipitados después del enfriamiento se filtran con succión, se lavan y se secan. Se obtienen 4,4 g (63,1 % de la teoría) de cristales que funden (después de recrystalizar en dioxano) a 242-244°C (con descomposición). Después de concentrar la fase en acetonitrilo, se pueden aislar otros 1,4 g (20,1 % de la teoría) de cristales que funden (después de recrystalización en dioxano) a 242-244°C (con descomposición).

15 20 13. 9-cloro-5,6-dihidro-6-metil-3-nitro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol de la fórmula I.

25 0,02 moles de 9-cloro-5,6-dihidro-6-metil-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol del Ejemplo 7 (5,6 g) se ponen en suspensión en 25 ml de ácido acético glacial. Se añaden gota a gota, a 25°C y con agitación, 4 ml de ácido

1 nítrico (densidad 1,40) y se calienta después la masa de  
reacción en forma de papilla, durante 60 minutos, a 95°C.  
Después de ello se enfría hasta 20°C. Durante el enfriamien  
5 to, se añaden 36 ml de una mezcla de agua e isopropanol  
(1:1). Se filtra. El residuo del filtro se lava con agua  
hasta neutralidad y, después de lavar con isopropanol y  
éter de petróleo, se seca. Se obtienen así 5,5 g (85% de la  
teoría) de un residuo cristalino, cuyos cristales, después  
10 de recristalizar en una mezcla de isobutanol-dimetilforma-  
mida (1:1), tienen un punto de fusión de 241 a 243°C (con des  
composición).

Los compuestos (Ejemplos 12 a 23) preparados de  
acuerdo con los Ejemplos 12 y 13, están recopilados en la  
Tabla 2 y, asimismo, también las sales preparadas a partir  
15 de ellos (Ejemplos 24 a 35), cuya preparación se describe  
con detalle para los Ejemplos 24, 29, 31 y 34.

20

25

19079

Tabla 2.- Compuestos de la fórmula I (Ejemplos 12 a 23) y sus sales.  
(Ejemplos 24 a 35)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Punto de fusión °C	Ejemplo	Tipo de sal	Punto de fusión °C
12	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H	11-Cl	242-244(Z+)	24	Sal sódica	> 330 (Z+)
13	-CH <sub>3</sub>	H	H	9-Cl	241-243(Z+)	24a	Sal potásica	260-265°C (Z+)
14	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	> 300(Z+)	24b	Sal etanolamínica	212-215°C
15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H	11-CH <sub>3</sub>	240-243(Z+)	24c	Sal dietanolamínica	220-222°C(Z+)
16	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H	11-O-CH <sub>3</sub>	246-248(Z+)	24d	Sal trietanolamínica	200-205°C
17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	11-Cl	11-Cl	12-Cl	322-325(Z+)	24e	Sal de tris(hidroxi- metil)aminometano	222-224°C
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-Cl	230-232(Z+)	25	Sal sódica	> 330
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-F	204-206	26	Sal sódica	> 340 (Z+)
20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-CF <sub>3</sub>	196-199	27	Sal sódica	> 305 (Z+)
21	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	215-217(Z+)	28	Sal sódica	> 260 (Z+)
22	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	8-Cl	242-244(Z+)	29	Sal etanolamínica	205 - 207
23	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	8-Cl	247-248(Z+)	30	Sal sódica	> 330
						31	Sal sódica	274-276
						32	Sal sódica	> 320
						33	Sal sódica	285-288
						34	Sal sódica	238-241
						35	Sal etanolamínica	212-214

1 Leyendas de la Tabla 2

- 12 + 24 11-cloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-  
-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizin-4-ol y su sal  
sódica
- 5 13 + 25 9-cloro-5,6-dihidro-6-metil-3-nitro-2,5-dioxo-2H-  
-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal sódica
- 14 + 26 7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[1j]-  
pirano[2,3-b]quinolizin-4-ol y su sal sódica
- 15 + 27 7,8-dihidro-11-metil-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-  
-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizin-4-ol y su sal  
sódica
- 10 16 + 28 7,8-dihidro-11-metoxi-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-  
-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizin-4-ol y su sal  
sódica
- 15 17 + 29 11,12-dicloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,-  
5H,9H-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizin-4-ol y su  
sal etanolamínica
- 18 + 30 6-etil-9-cloro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-  
-pirano[2,3-c]quinoleín-4-ol y su sal sódica
- 20 19 + 31 6-etil-9-fluoro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-  
-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal sódica
- 20 + 32 6-etil-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-9-trifluorome  
til-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal sódica
- 21 + 33 9-etoxicarbonil-6-etil-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-  
-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal

1

sódica

22 + 34 6-etil-8-cloro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal sódica

5

23 + 35 6-etil-8,9-dicloro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol y su sal etanolamínica.

Preparación de las sales.

24. 11-cloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizín-4-ol, sal sódica.

10

0,1 moles de 11-cloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizín-4-ol del Ejemplo 12 (34,9 g) se ponen en suspensión en 1100 ml de agua. Agitando, se añaden primeramente 20 ml de acetona y, seguidamente, tanta cantidad de una lejía de sosa 1 N, que el pH de la solución sea de 7,0. Se calienta la carga de reacción a 85°C, y se filtra. Los cristales que precipitan a partir del filtrado al enfriar, se filtran con succión, se lavan con etanol y con éter de petróleo, y se secan. Se obtienen así 30,2 g (81% de la teoría) de cristales que funden (después de recrystalizar en agua) a >330°C (con descomposición).

15

20

29. 11,12-dicloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[1j]pirano[2,3-b]quinolizín-4-ol, sal etanolamínica.

A una suspensión de 0,05 moles de 11,12-dicloro-7,8-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H,5H,9H-benzo[1j]pirano-

25

19079

1  $\overline{2,3-b}$ quinolizín-4-ol del Ejemplo 17 (19,2 g) en 900 ml  
de etanol, se añaden, gota a gota, 0,05 moles de etanolami-  
na (3,05 g) a la temperatura de ebullición. Se continúa hir-  
5 viendo a reflujo durante 15 minutos más, y se enfría a la  
temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra  
con succión, se lava con etanol y se recristaliza en metanol.  
Se obtienen así 17,2 g (77,5% de la teoría) de un polvo  
cristalino de color pardo claro, con un punto de fusión  
(después de recristalizar en dimetilacetamida/metanol) de  
10 205 a 207°C (descomposición).

31. 6-etil-9-fluoro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-pirano  
 $\overline{3,2-c}$ quinoleín-4-ol, sal sódica.

0,05 moles de 6-etil-9-fluoro-5,6-dihidro-3-ni-  
tro-2,5-dioxo-2H-pirano  $\overline{3,2-c}$ quinoleín-4-ol del Ejemplo 19  
15 (16 g), se ponen en suspensión en 250 ml de agua. Se añaden  
a esto 15 ml de acetona y, seguidamente, tanta cantidad de  
una solución de bicarbonato sódico 1 N, que el pH de la so-  
lución sea de 7,0 a 7,5. Hacia el final de la formación de  
sal, se calienta hasta 70-80°C, se filtra y se filtran con  
20 succión los cristales que precipitan al enfriar. Se lavan  
con agua y se secan. Se obtienen así 14,6 g (85% de la teo-  
ría) de cristales, que funden (después de recristalizar en  
agua) a 274-276°C.

34. 6-etil-8-cloro-5,6-dihidro-3-nitro-2,5-dioxo-2H-pira-  
no  $\overline{3,2-c}$ quinoleín-4-ol, sal sódica.

1                    0,05 moles de 6-etil-8-cloro-5,6-dihidro-3-nitro-  
-2,5-dioxo-2H-pirano[3,2-c]quinoleín-4-ol del Ejemplo 22  
5                    (16,8 g) se disuelven en 75 ml de dimetilacetamida. Esta  
solución se añade gota a gota, con agitación, en una suspen-  
sión de 1,5 g de una suspensión de hidruro sódico y aceite  
blanco (Merck) al 80%, en 25 ml de dimetilacetamida. Una  
vez que ha terminado el desprendimiento de hidrógeno, se  
continúa agitando durante 15 minutos más a 40-50°C. Se de-  
ja enfriar, se filtra a 25°C y el filtrado se mezcla, agi-  
tando, con 750 ml de una mezcla de metiletilcetona y meta-  
nol (2:1). Se calienta brevemente a reflujo y se enfría. De  
este modo precipita la sal sódica, en una forma cristalina  
y con pureza analítica. Los cristales se filtran con succión,  
se lavan y se secan. Se obtienen así 15,4 g (86% de la teo-  
ría) de cristales de punto de fusión 238-241°C.

15

#### Ensayo farmacológico y resultados

Los compuestos de acuerdo con la invención, de la  
fórmula I, así como sus sales, muestran, además de una buena  
compatibilidad, intensas propiedades antialérgicas, tanto  
por administración intravenosa como también por adminis-  
tración oral, en los modelos de la anafilaxis cutánea pasiva  
(A C P) en ratas.

20

Según el método de J. Goose y A. M. J. N. Blair,  
*Immunology* 16, 749 (1969), se prepara una A C A en ratas  
Sprague-Dawley, mediante la aplicación intradérmica de an-

25

19079

1        tisuero homólogo, 0,1 ml de una dilución de 1:16 o 1:32, en  
ambos flancos. El antisuero está dirigido contra ovoalbúmi-  
na y se prepara en ratas, mediante la administración combi-  
5        nada de ovoalbúmina con Bordetella pertussis como coadyu-  
vante, y activación con larvas de Nippostrongylus. 72 ho-  
ras después de la administración intradérmica de antisuero,  
se efectúa, para desencadenar la reacción anafiláctica cu-  
tánea, la inyección intravenosa del antígeno, que consiste  
10        en una mezcla de 25 mg/kg de ovoalbúmina y 25 mg/kg de azul  
Evans. Los compuestos de la fórmula I o sus sales, se admi-  
nistran, mediante aplicación intravenosa, inmediatamente an-  
tes de la mezcla de ovoalbúmina y colorante, y en el ensayo  
por vía oral, 30 minutos antes. 10 minutos después de la  
15        inyección de ovoalbúmina y colorante, se sacrifican los ani-  
males y se mide el diámetro de la propagación del colorante  
en el tejido subcutáneo.

      Como sustancia de comparación sirve el prepara-  
do patrón o testigo denominado cromoglicato disódico (CGDS).

20        En las siguientes Tablas 3 y 4 se recopilan los  
resultados del ensayo de anafilaxis cutánea pasiva (A P C).

1 Tabla 3: Inhibición de la APC en ratas, por tratamiento intravenoso.

Compuesto del Ejemplo	n	Dosis en mg/kg	% de inhibición en comparación con el testigo (dilución 1:16)
5 24 (12)	6	0,1 0,3 1,0 3,0	12 50 89 100
25 (13)	5	0,01 0,03 0,1	44 67 100
10 30 (18)	5	0,03 0,1 0,3	50 88 100
31 (19)	5	0,01 0,03 0,1 0,3 3,0	27 60 80 87 100
15 32 (20)	5	0,03 0,1 0,3 3,0	19 69 75 100
35 (23)	5	0,1 0,3 1,0 30,0	20 53 73 100
20 CGDS como comparación	6	0,1 0,3 1,0	9 34 71

n significa el número de animales por dosis. Las cifras entre paréntesis de la primera columna designan los números de los ejemplos del compuesto fundamental correspondiente a cada caso.

25

19079

1 Tabla 4: Inhibición de la APC en ratas, mediante trata-  
miento por vía oral

5

Compuesto del Ejemplo	n	Dosis en mg/kg	% de inhibición en comparación con el testigo, con una dilución del antisue- ro de:	
			1:16	1:32
24	6	0,3	22	27
	6	1,0	50	73
	6	3,0	44	73
	6	10,0	44	73
CGDS como comparación	6	10,0	0	0
	6	30,0	5	0

10

n significa el número de animales por dosis.

15 Como se deduce de las Tablas 3 y 4, los compuestos de acuerdo con la invención muestran, por administración parenteral, un efecto antianafiláctico esencialmente mayor que el preparado de comparación CGDS. Una ventaja de los compuestos de acuerdo con la invención, especialmente im-  
20 portante para la terapia, en comparación con el CGDS inactivo administrado por vía oral, consiste en que aquellos son también altamente eficaces incluso administrados por vía oral.

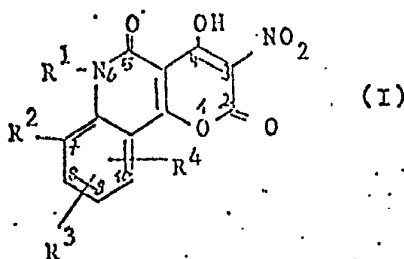
REIVINDICACIONES

5

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.- Procedimiento para la preparación de nuevos heterociclos pirrónicos de la fórmula



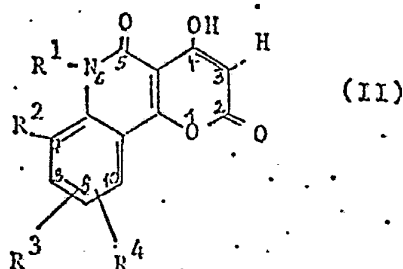
15

y sus sales en donde  $R^1$  es hidrógeno o alcoholo de hasta 4 átomos de carbono,  $R^2$  es hidrógeno, alcoholo, alcoxi o halogenoalcoholo en cada caso con hasta 3 átomos de carbono, o halógeno o  $R^1$  y  $R^2$  significan conjuntamente un grupo etileno o propileno y  $R^3$  y  $R^4$ , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alcoholo o alcoxi, en cada caso con hasta 3 átomos de carbono, los cuales, en cada caso, pueden estar no substituidos o substituidos completa o parcialmen-

25

13099

te con átomos de halógeno iguales o diferentes, halógeno, alcoxycarbonilo con hasta 3 átomos de carbono en la parte alcoholo, caracterizado porque se nitra de modo en sí conocido un compuesto de la fórmula

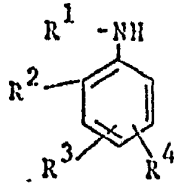


10 en que R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> tienen los significados indicados anteriormente, y el compuesto nitro así obtenido de la fórmula I se transforma eventualmente con bases en sales fisiológicamente compatibles.

15 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se realiza la nitración de los compuestos de la fórmula I en una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido acético glacial en una proporción en volumen de 1:1 a 1:6 a una temperatura comprendida entre 0 y 110°C.

20

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se obtiene de manera en sí conocida el compuesto de partida de la fórmula (II) mediante reacción de una amina de la fórmula



(III)

5 con por lo menos una cantidad doble de la equimolar de un derivado de ácido malónico de la fórmula  $R'OOC-CH_2-COOR'$  (IV) teniendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en las fórmulas III y IV, los significados arriba mencionados, y representando  $R'$  alcohol de hasta 3 átomos de carbono, o fenilo, que puede estar substituído hasta cinco veces con cloro y/o bromo.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque, para la preparación de los compuestos tetracíclicos de acuerdo con la fórmula II, en los que  $R^1$  y  $R^2$  forman en común un puente alcoholeno y  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª se trabaja preferentemente sin agente de reparto o disolvente, a temperaturas comprendidas entre 150 y 230°C, preferiblemente, entre 190 y 220°C.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque en el caso de la preparación de los compuestos tricíclicos o tetracíclicos, de acuerdo con la fórmula II, se trabaja preferentemente en presencia de un disolvente o agente de reparto, inerte frente a los participantes de la reacción, en las condiciones de reacción, a 20 temperaturas comprendidas entre 150°C y el punto de ebullición.

1 ción de la mezcla de reacción pertinente, preferentemente a  
temperaturas comprendidas entre 180 y 220°C.

5 6ª.- Procedimiento según una o varias de las  
reivindicaciones 1ª a 5ª, para la preparación de sales de  
los compuestos de acuerdo con la fórmula I, caracterizado  
porque se forman las sales de metales alcalinos, alcalino-  
-térreos o amónicas fisiológicamente compatibles.

7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-  
VOS HETEROCICLOS PIRANICOS".


10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de VEINTINUEVE hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

15

17.OCT.1979  
Madrid,

P.A.

**Oscar de Eizobart**  
Por Poder.  


20

25

11109  
(MLF)

VAL