

P.- 38.681

Case 5/362 5

355 201

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

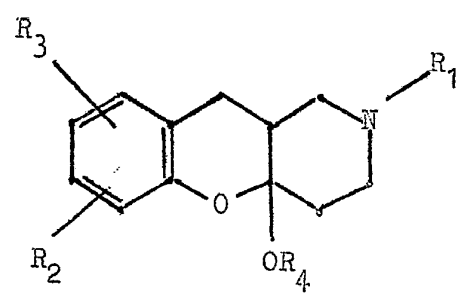
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,2,3,4,
4a, 10a-HEXANIDRO(10-H)-1-BENZOPIRANO- $\sqrt{3,2-c7}$ -PIRIDINAS"
(Clase Internacional C07c)



El presente invento concierne a procedimientos para la preparación de nuevas 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano-[3,2-c]-piridinas de la fórmula general

5



I

10

en la cual R₁ significa hidrógeno, un radical alqueno, alquínico, alcohilo, ciclopropilalcohilo, aralcohilo inferior de cadena recta o ramificada, o un radical acilo inferior alifático o aralifático; R₂ y R₃, que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, radicales alcohilo o alcoxi inferior; y R₄ significa un átomo de hidrógeno.

15

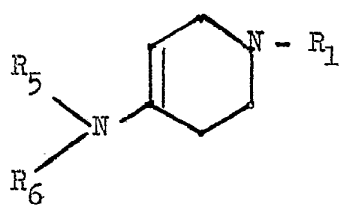
El radical acilo citado en R₁ puede ser por ejemplo un radical acetilo o beta-fenilacetilo.

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos según el siguiente procedimiento:

Reacción de una 1,2,3,6-tetrahidropiridina sustituida basicamente en la posición 4, es decir una enamina, de la fórmula general

25

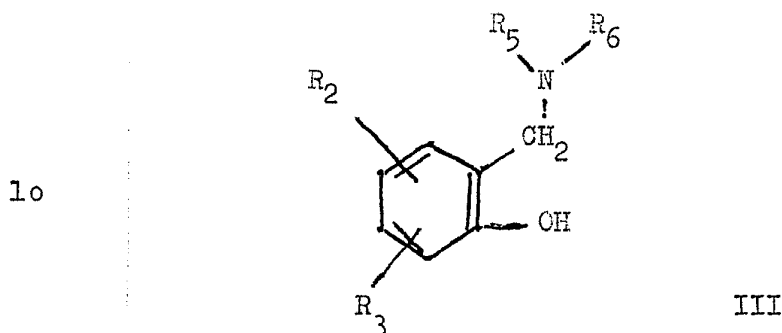


II

30



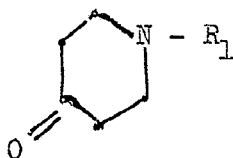
en la que el sustituyente R_1 posee los significados indi-
cados inicialmente y los sustituyentes R_5 y R_6 representan
cualesquiera radicales alifáticos, aralifáticos o aromáti-
cos, pudiendo formar los radicales R_5 y R_6 , junto con el
5 átomo de nitrógeno también un anillo heterocíclico cual-
quiera, con un orto-aminometilfenol de la fórmula general



en la cual los sustituyentes R_2 , R_3 , R_5 y R_6 muestran
15 los significados antes indicados.

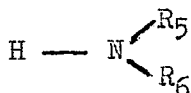
De la manera más conveniente, se hacen reaccionar
cantidades equimolares de los compuestos de las fórmulas
generales II y III preferiblemente en presencia de un di-
solvente orgánico inerte, y preferiblemente a temperatu-
ras entre 100 y 200°C y convenientemente bajo una atmos-
20 fera gaseosa inerte, y subsiguientemente se calienta con
un ácido orgánico o inorgánico, después de lo cual se se-
para el producto de reacción después de neutralizar la mezcla
de reacción. En calidad de disolventes sirven, por ejemplo,
25 benceno, clorobenceno, tolueno, éster de ácido acético y
éter dibutílico.

Los compuestos de la fórmula general II utiliza-
dos como sustancias de partida pueden ser preparados por
reacción de compuestos de piperidona-4 de la fórmula ge-
30 neral



IV

5 en la que R_1 posee los significados indicados inicialmente, con aminas secundarias de la fórmula general



V

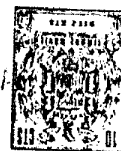
10 en la cual R_5 y R_6 , tienen los significados indicados anteriormente (Vease también J. SZMUSZKOVICZ en ADVANCES IN ORGANIC CHEMISTRY VOL. 4, INTERSCIENCE PUBL. NEW YORK/LONDON 1963).

15 Los orto-aminometilfenoles de la fórmula general III son conocidos en la bibliografía (Véase una recopilación en H. Hellmann " α -aminoalkilierung" Verlag Chemie Weinheim 1960).

20 Los compuestos poseen valiosas acciones farmacológicas, especialmente actúan como agentes antiflogísticos y sedantes.

25 La acción sedante fue determinada en ratones con ayuda de cámaras o recintos fotoeléctricos aplicando el método de Dews (Brit. J. Pharmacol. 8, 46 [1953]). En este caso se determinó la acción inhibidora de la motilidad espontánea. Para este ensayo se utilizaron ratones machos NMRI de cría propia con un peso medio de 20 g. Las sustancias o, en el caso de los testigos, las cantidades correspondientes del vehículo, fueron administradas 60 minutos antes del comienzo del registro de la motilidad espontánea, a colectividades de 10 animales cada una.

30



por sonda de garganta. Se vigiló, midiéndola, la motilidad de los ratones durante un espacio de tiempo de 30 minutos. De cada sustancia se ensayaron al menos 3 dosis. A partir de la disminución porcentual de la motilidad después de administrar las diferentes dosis en comparación con la de los animales testigo, se determinó, por extrapolación grafica para cada sustancia la dosis (DE_{50}) que producía una inhibición de 50% de la motilidad espontanea.

La acción antiflogística fue ensayada en forma de acción antiexudativa en comparación con el edema de carragenina o en comparación con el edema de caolín de la pata posterior de ratas, aplicando los datos metódicos de Hillebrecht (Arzneimittel - Forschung 4, 607 [1954]) y de Winter (Proc. Soc. exp. Biol: Med. 111, 544 [1962]). Para provocar el edema del caolín sirvió una inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de sal común, la provocación del edema de carragenina se realizó mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de sal común. La medición del grueso de la pata se realizó con ayuda de una técnica citada por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 [1958]). Se utilizaron ratas macho FW-49 de cría propia con un peso medio de 145 g. Las sustancias que habían de ser ensayadas en cuanto a su acción antiexudativa fueron aplicadas 30 minutos antes de la provocación del edema de caolín o 60 minutos antes de la provocación del edema de carragenina, en forma de trituración en tilcosa, por sonda de garganta. Por cada sustancia y dosis se emplearon al menos 10 animales. Los animales testigo recibieron



5 volúmenes correspondientes de la tilosa utilizada en cali-
dad de vehículo. Cada sustancia fue ensayada en al menos
3 dosis. 5 horas después de la provocación del edema de
caolín o 3 horas después de la provocación del edema de
carragenina, se realizó la medición que servía como base
para valorar una acción antiexudativa. Los valores deter-
minados de inflamación de los animales tratados con sus-
tancia fueron comparados con los de animales testigo tra-
tados simuladamente. Por extrapolación gráfica se determinó
10 a partir de los valores percentuales de inhibición logra-
dos con las diferentes dosis, la dosis que conducía a una
disminución de 35% de la inflamación (DE_{35}).

15 El ensayo de la toxicidad aguda se realizó des-
pués de administración oral a ratones machos MMRI de cría
propia con un peso medio de 20 g o a ratas machos FW-49
con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron aplica-
das en forma de trituración en tilosa por sonda de garga-
ta. Por cada dosis se emplearon 10 animales.

20 El cálculo de la dosis, después de cuya administra-
ción murieron el 50% de los animales en el espacio de 7
días (DL_{50}), se realizó de acuerdo con Litchfield y
Wilcoxon (J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 [1947]).

En la siguiente tabla están indicados los valores
encontrados en los anteriores ensayos.

Sustancia	Acción sedante en ratones DE ₅₀ en mg/kg por vía oral	Acción antiflogística Edema de carragenina en ratas DE ₃₅ en mg/kg por vía oral	Edema de carragenina en ratas DE ₃₅ en mg/kg por vía oral	Toxicidad aguda DL ₅₀ por vía oral en ratones mg/kg por vía oral
2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano[3,2-c]-piridina (Ejemplo 11)	15,6			550
2-(2-feniletil)-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano[3,2-c]-piridina (Ejemplo 4)	19,8			3980
2-etil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano[3,2-c]-piridina (Ejemplo 1)		39,0		
2-propargil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano[3,2-c]-piridina (Ejemplo 25)			90,0	536
4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano[3,2-c]-piridina (Ejemplo 2a)			56,0	





Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

5 Ejemplo 1.- 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-benzopirano- $\sqrt{3,2-c}$ piridina.- 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, preparada poniendo a ebullición en 100 ml de benceno, con separación de agua, 13,9 g (0,1 moles) de N-alil-piperidona-4 y 7,1 g (0,1 moles) de pirrolidina, es liberada de disolvente, es disuelta en 200 ml de clorobenceno, es mezclada con 19,3

10 de 2-metil-6-dietilaminometil-fenol y es calentada, bajo agitación y paso de nitrógeno por encima, durante 16 horas en baño de aceite (a 160-165°C). Después de eliminar el disolvente en vacío, el residuo es mezclado con 150 ml de ácido clorhídrico 2 N y es puesto a ebullición bajo reflujo durante 5 horas. Al neutralizar la solución enfriada, se separa un producto oleoso, que cristaliza lentamente al reposar. A partir de la fase acuosa se puede obtener más cantidad de producto por extracción con éter. Rendimiento: 14g (54%). P. de f. 99-101°C (en acetona).

20 Ejemplo 2.- 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c}$ piridina.- Por reacción, según el ejemplo 1, de 1-(beta-feniletíl)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletíl-piperidona-(4) y pirrolidina), con 4-metil-6-dimetilaminometil-fenol. Rendimiento: 38 % de la teoría. Recristalizado a partir de isopropanol, el p. de f. es de 131 - 133°C.



5 Ejemplo 3.- 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano-3,2-c7-piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 1-(beta-feniletíl)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletíl-piperidona-(4) y pirrolidina), con 3-metil-6-dimetilaminometil-fenol. Rendimiento: 39 % de la teoría; recristalizado a partir de etanol, el p. de f. es de 140-143° C.

10 Ejemplo 4.- 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano-3,2-c7-piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 2-metoxi-6-dimetilaminometil-fenol con 1-(beta-feniletíl)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletíl-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento 25 % de la teoría; recristalizado a partir de éster de ácido acético, p. de f. 85 - 87° C.

15 Ejemplo 5.- 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10a,-hexahidro-(10H)-1-benzopirano-3,2-c7-piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 4-metoxi-6-dimetilaminometil-fenol con 1-(beta-feniletíl)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletíl-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 29 % de la teoría, recristalizado a partir de éster de ácido acético, el p. de f. es de 127 - 129° C.

20 Ejemplo 6.- 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano-3,2,-c7-piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 2-metil-6-dietilaminometil-fenol con 1-(beta-feniletíl)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de



cantidades equimolares de beta-feniletilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 25 % de la teoría, recristalizado a partir de acetona, el p. de f. es de 122 - 124° C.

5 Ejemplo 7.- 2-(2-feniletil)-4a-hidroxi-8-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 4-cloro-5-dimetilaminometil-fenol con 1-(beta-feniletil)-4-pirrolidino-1,2,3,6,-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletil-piperidona-(4) y
10 pirrolidina). Rendimiento: 22 % de la teoría; recristalizado a partir de metil-etil-cetona, el p. de f. es de 152 - 154° C.

Ejemplo 8: 2-(2-feniletil)-4a-hidroxi-7,9-dimetil-1,2,3,4,4a-10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.
15 na.- Por reacción, según el Ejemplo 1, de 3,5-dimetil-6-dietil-aminometil-fenol con 1-(beta-fenil-etil)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de beta-feniletilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 12 % de la teoría. Recrista-
20 lizado a partir de isopropanol, el p. de f. es de 206 - 209° C.

Ejemplo 9: 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2,-c7}$ -piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 4-metil-6-dimetilaminometil-
25 fenol con 1-metil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina, (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-metilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 49 % de la teoría, recristalizado a partir de metil etil cetona, el p. de f. es de 155 - 157° C.



Ejemplo 10.- 2,7-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 3-metil-6-dimetilaminometil-fenol con 1-metil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-metilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 23 % de la teoría, recristalizado a partir de metil etil cetona, el p. de f. es de 139 - 141° C.

Ejemplo 11.- 2-metil-4a-hidroxi-8-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 4-cloro-6-dimetilaminometil-fenol con 1-metil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-metilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 11 % de la teoría, recristalizado a partir de éster de ácido acético, el p. de f. es de 176 - 178° C.

Ejemplo 12.- 2-metil-4a-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina. Por reacción, según el Ejemplo 1, de 4-metoxi-6-dimetilaminometil-fenol con 1-metil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-metilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 26 % de la teoría, recristalizado a partir de metil etil cetona, el p. de f. es de 145 - 147° C.

Ejemplo 13.- 2,7,9-trimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 3,5-dimetil-6-diethylaminometil-fenol con 1-metil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-metilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento:



35 % de la teoría, recristalizado a partir de metanol, el p. de f. es de 206 - 208° C.

Ejemplo 14.- 2-alil-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3}$,2-c7-piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 4-metil-6-dimetilaminometilfenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 27 % de la teoría, recristalizado a partir de metil etil cetona, el p. de f. es de 115 - 116° C.

Ejemplo 15.- 2-alil-4a-hidroxi-7-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3}$,2-c7-piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 3-metil-6-dimetilaminometilfenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 27 % p. de f. 111 - 113° C. (en ester de ácido acético).

Ejemplo 16.- 2-alil-4a-hidroxi-8-cloro-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3}$,2-c7-piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 4-cloro-6-dimetilaminometilfenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona (4) y pirrolidina). Rendimiento: 25% p. de f. 205 - 208° C (en metanol).

Ejemplo 17.- 2-alil-4a-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3}$,2-c7-piridina. Por reacción, según el ejemplo 1, de 2-metoxi-6-dimetilaminometilfenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alilpiperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 16 %.



p. de f. 200 - 202° C. (en isopropanol).

Ejemplo 18.- 2-alil-4a-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.

5 Por reacción, según el ejemplo 1, de 4-metoxi-6-dimetilaminometil-fenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona- (4) y pirrolidina). Rendimiento: 13 %, p. de f. 209 - 211° C. (en isopropanol).

10 Ejemplo 19.- 2-alil-4a-hidroxi-7,9-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.

15 Por reacción, según el ejemplo 1, de 3,5-dimetil-6-dietilaminometil-fenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 16 %, p. de f. 192 - 194° C (en etanol).

20 Ejemplo 20.- 2-alil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.- Por reacción, según el ejemplo 1, de 6-dimetilaminometil-fenol con 1-alil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de N-alil-piperidona-(4) y pirrolidina).

Rendimiento: 50 %, p. de f. 212 - 214° C. (en metanol).

25 Ejemplo 21.- 2-(gamma, gamma-dimetilalil)-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/ $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.- Por reacción, según el ejemplo 1, de 2-metil-6-dietilaminometil-fenol con 1-(gamma-gamma-dimetil-alil)-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de gamma-gamma-dimetilalil-piperidona-(4) y pirrolidina).

30



Rendimiento: 8%, p. de f. 118-120°C (en metil etil cetona)

Ejemplo 22.- 2-ciclopropilmetil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hesahidro-(10H)-1-benzopirano(3,2-c)piridina.

5 Por reacción, según el ejemplo 1, de 2-metil-6-dietilaminometil-fenol con 1-ciclopropilmetil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (preparada por reacción de cantidades equimolares de ciclopropilmetil-piperidona-(4) y pirrolidina). Rendimiento: 39%, p. de f. 240-242°C (en metanol).

10 Ejemplo 23.- 4-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hesahidro-(10H)-1-benzopirano-(3,2-c)-piridina. 19,4 g

(0,1 moles) de 1-acetil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 19,3 g (0,1 moles) de 2-metil-6-dietilaminometil-fenol son calentados durante 8 horas bajo nitrógeno en baño de aceite a 150-160°C. Se mezcla con 90 ml de ácido clorídico 10N y se calienta durante 5 horas bajo nitrógeno. La solución enfriada es alcalinizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La extracción con cloroformo proporciona, después de secar el extracto con sulfato de sodio y de evaporar el disolvente, un residuo oleoso, que cristaliza al tratarlo con éter de petróleo. Rendimiento: 5 g (23%): P. de f. 130 - 132°C (éster de ácido acético).

25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en los preparados farmacéuticos usuales para la aplicación farmacéutica. Los siguientes ejemplos describen la preparación de dichas formas de aplicación farmacéutica, la dosis individual para adultos es 50 a 300 mg y para niños es la mitad de esta dosis.



Ejemplo I: tabletas.

Composición: Una tableta contiene:

5	2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina	250,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	230,0 mg
	Fécula de maiz	200,0 mg
	Gelatina	10,0 mg
	Carboximetilcelulosa muy viscosa	5,0 mg
10	Estearato de magnesio	5,0 mg
		<hr/> 700,0 mg

Procedimiento de preparación.- La mezcla intensa de la sustancia activa con fosfato de calcio y fécula de maiz es granulada con una solución acuosa al 7,5% de gelatina, a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada de nuevo a través del anterior tamiz. El granulado obtenido de esta manera es mezclado con carboximetilcelulosa y estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas.

20 Peso de las tabletas: 700 mg; molde macho: 13 mm, plano.

Ejemplo II: Grageas con 250 mg de 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.- El granulado descrito en el Ejemplo I es moldeado por compresión para formar núcleos de grageas.

25 Peso de los núcleos: 700 mg; molde macho: 11 x 16 mm, ovalado y abovedado.

Los núcleos para grageas así preparados son revestidos, según procedimientos conocidos, con una envoltura, que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las gra-

30



geas acabadas son barnizadas con ayuda de cera de abejas.
Peso de las grageas 1,0 g.

Ejemplo III.- Grageas con 100 mg de 2-propargil-4a-
hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopi-
5 rano/3,2-c7-piridina y 100 mg de piramidón. Una gragea
contiene:

	4a-hidroxi-6-metil-2-propargil-1,2,3,4,4a,10a-	
	hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\left[\begin{array}{l} 3,2,c7 \end{array} \right]$ -piridi-	
	na	100,0 mg
10	Piramidón	100,0 mg
	Lactosa	128,0 mg
	Celulosa microcristalina	60,0 mg
	Poli(vinil-pirrolidona)	8,0 mg
	Estearato de magnesio	4,0 mg
15		<hr/>
		400,0 mg

Procedimiento de preparación. La mezcla de las
sustancias activas con lactosa y celulosa es granulada
con una solución al 7,5% de la polivinilpirrolidona en
20 agua a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5 mm,
es secada a 45°C y es triturada de nuevo a través del an-
terior tamiz. El granulado es mezclado con estearato de
magnesio y es moldeado por compresión para formar nucleos
de gragea.

25 Peso de los nucleos: 400 mg; molde macho: 11 mm,
abovedado.

Los nucleos para grageas, así obtenidos, son reve-
tidos, según un procedimiento conocido, con una envolven-
te que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las gra-
30 geas acabadas son barnizadas con ayuda de cera de abejas.



Peso de las grageas: 600 mg.

Ejemplo IV: Supositorios con 300 mg de 2-ciclopropilmetil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.-

5

Un supositorio contiene:

2-ciclopropilmetil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina	300,0 mg
Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45, marca comercial registrada)	1460,0 mg
	<hr/>
	1760,0 mg

10

Procedimiento de preparación.- La sustancia activa finamente pulverizada es introducida con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada a 37°C en moldes ligeramente enfriados de forma previa.

15

Peso de los supositorios: 1,76 g.

Ejemplo V.- Suspensión con 200 mg de 1-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina, por 5 ml.

20

Composición: 100 ml de suspensión contienen:

1-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina	4,0 g
Metil-celulosa	1,0 g
Aerosil (marca comercial registrada)	0,5 g
Sorbita	10,0 g
Ciclarato de sodio	0,2 g
Monooleato de polietilensorbitano	0,1 g
Acido benzoico	0,1 g
Aroma de caramelo	0,1 g

30



Agua destilada	89,0 g
	105,0 g

15 Procedimiento de preparación: En aproximadamente una tercera parte de la cantidad dada de agua se disuelve bajo intensa agitación, la metil-celulosa. El agua restante es calentada hasta 70° y se disuelven en ella ácido benzóico, sorbita así como el monooleato de polietilén-sorbitano. Se enfría hasta la temperatura ambiente, se disuelve ciclamato de sodio, y se suspenden, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, sucesivamente la sustancia activa y el Aerosil. La suspensión es añadida bajo agitación a la solución de metil celulosa y el conjunto es homogeneizado de nuevo. Finalmente, se añade el aroma de caramelo.

5ml de suspensión contienen 200 mg de 1-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano/3,2-c7-piridina.

20 Ejemplo VI.- Ampollas con 100 mg de 1-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano-3,2-c7-piridina.

Una ampolla contiene:

1-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano/3,2-c7-piridina	100,0 mg
HCl 1-n hasta pH 2,7	0,4 ml
Sorbita	100,0 mg
Agua destilada, hasta	5,0 mg

30 Procedimiento de preparación. En el agua acidificada con el ácido clorhídrico se disuelven, bajo agitación, sucesivamente la sustancia activa y la sorbita. Segui-



damente se completa hasta el volumen dado y se filtra de forma esteril.

Llenado: en ampollas blancas hasta 5 ml.; esterilización de las ampollas: durante 20 minutos a 120°C.

5 Ejemplo VII: Tabletado con 100 mg de 2-(2-fenilet-
til)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-
benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.

Una tableta contiene:

10	2-(2-fenilet-til)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina	100,0 mg
	Lactosa	85,0 mg
	Fécula de patata	40,0 mg
	Poli(vinilpirrolidona)	3,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
15		<hr/> 230,0 mg

Procedimiento de preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de patata es granulada con una solución al 7,5% de la poli(vinilpirrolidona) en agua a través de un tamiz de anchura de mallas de 20 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada nuevamente a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,0 mm. El granulado es mezclado con estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas. Paso de las table-
25 tas : 230 mg; molde macho: 9 mm, plano.

Ejemplo VIII.- Grageas con 50 mg de 2-(2-fenilet-til)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.

30 La masa para tabletas descrita en el Ejemplo VII es dividida por la mitad y es moldeada por compresión pa-



ra formar nucleos de grageas. Peso de los nucleos: 115 mg. Molde macho: 7 mm, abovedado.

5 Los nucleos para grageas asi preparados son revestidos, segun metodos conocidos, con una envoltente que consiste esencialmente en azucar y talco. Las grageas acabadas son barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas: 160 mg.

10 Ejemplo IX: Supositorios con 200 mg de 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina.

Un supositorio contiene:

2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina	200,0 mg
Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45, marca comercial registrada)	1550,0 mg
	<hr/>
	1750,0 mg

20 Procedimiento de preparaci3n:- La sustancia activa finamente pulverizada es introducida con ayuda de un homogeneizador de inmersi3n en la masa para supositorios fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada a 37°C en moldes ligeramente enfriados de forma previa. Peso de los supositorios: 1,75 g.

25 Ejemplo X.- Zumo o jarabe con 75 mg de 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3,2-c7}$ -piridina, por 5 ml. 100ml(115 g) contienen:



	2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-	
	(10H)-1-benzopirano- Δ 3,2-c Δ -piridina	1,5 g
	Acido tartárico	1,0 g
	Acido benzoico	0,2 g
5	Poli(vinilpirrolidona)	2,0 g
	Glicerina	10,0 g
	Sorbita	30,0 g
	Amarillo comestible	0,002g
	Aroma de naranja	0,1 g
10	Agua destilada	70,198g
		<hr/>
		115,0 g

Procedimiento de preparación.- En el agua destilada, calentada hasta 70°C, se disuelven sucesivamente

15 ácido benzoico, ácido tartárico, la sustancia activa, el colorante, la poli(vinilpirrolidona) y la sorbita. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade glicerina, así como el aroma de naranja.

5 ml de jarabe contiene 75 mg de 2,8-dimetil-4a-

20 hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano Δ 3,2-c Δ -piridina.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 21 de Junio de 1.967, con el número T 34142 IVd/12p (parcial), se acoge

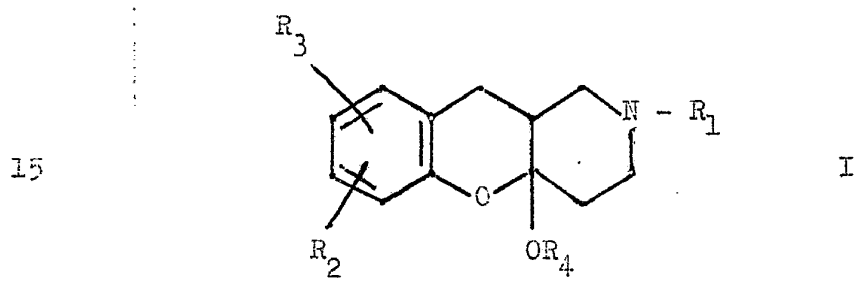
25 a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

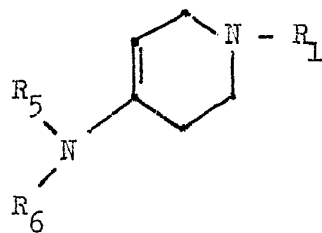
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10 1º.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,2,3,4,4a,10a,-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-[3,2-c]-piridinas de la fórmula general I:



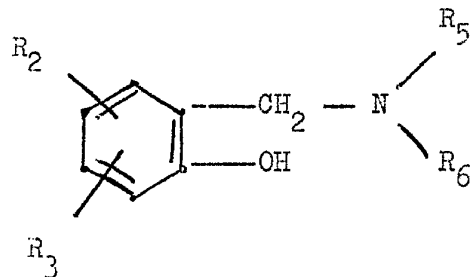
20 en la que el radical R_1 significa hidrógeno un radical alqueno, alquino, alcohilo, ciclopropilalcohilo, aralcohilo inferior de cadena recta o ramificada, o un radical acilo inferior alifático o aralifático; R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, radicales alcohilo o alcoxi inferior; y R_4 significa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar una enamina de la fórmula general II

25



II

en la que el radical R_1 posee los significados indicados inicialmente, y los radicales R_5 y R_6 representan radicales alifáticos, aralifáticos o aromáticos cualesquiera, pudiendo formar los radicales R_5 y R_6 juntamente con el átomo de nitrógeno también un radical heterocíclico cualquiera, con un orto-aminometilfenol de la fórmula general III



III

20 en la que los radicales R_2 , R_3 , R_5 y R_6 tienen los significados indicados, y subsiguientemente se trata con un ácido orgánico o inorgánico.

25 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte a temperaturas entre 100 y 200°C y bajo una atmosfera de gas inerte.

3º.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10-H)-1-benzopirano- $\langle 3,2-c \rangle$ -piridinas.

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



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

Madrid, 29 AGO. 1968

P.A.

[Handwritten signature]
Director General de Estudios
de Planeación