

19 4 MAY 1972

402382

Int. Cl. C07D/A61K

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,
BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

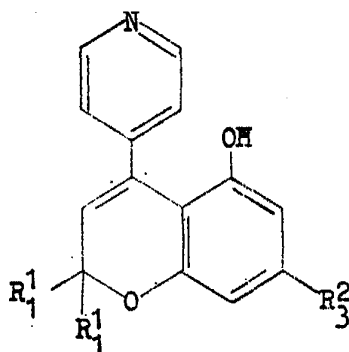
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE BENZOPIRANOS SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente Británica n.º 14226/71 del 11-5-71
MP.



1 Esta invención se refiere a benzopiranos sustitui-
dos con un grupo fenilo opcionalmente sustituido en la po-
sición 4 del núcleo de benzopirano, a un procedimiento de
5 manufactura de dichos benzopiranos y a las composiciones
que los contienen.

En nuestra patente inglesa nº 1.169.784 se descri-
ben, entre otros, los benzopiranos de fórmula (I)



(I)

10
15 donde R₁¹ es un grupo alquilo inferior y R₃² es un grupo hi-
drocarburo no aromático de 1 a 20 átomos de carbono. Los com-
puestos afines que contienen en lugar del grupo piridilo
otros grupos heterocíclicos están descritos en nuestra soli-
citud de patente española nº 394.979. Se ha demostrado que
20 estos compuestos presentan actividad sobre el sistema nervio
so central.

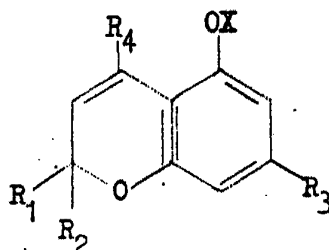
25 Inicialmente se creía que la presencia de un ani-
llo heterocíclico en la posición 4 del núcleo de benzopira-
no era necesaria para poseer actividad farmacéutica. Ahora
se ha descubierto que el anillo heterocíclico puede ser sus-
tituido por un grupo aromático carbocíclico, conservándose
la actividad. Además, el espectro farmacéutico de actividad
difiere hasta cierto punto del de los compuestos previamente
30 descritos de forma que los compuestos aquí descritos pueden
tener aplicación en el tratamiento de estados no aliviados



1 adecuadamente por los compuestos conocidos.

Por consiguiente, esta invención proporciona compuestos de fórmula (II):

5



(II)

10 donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono; R₃ es un grupo hidrocarburo no aromático de 1 a 12 átomos de carbono; R₄ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido y X es un átomo de hidrógeno, un ión salino, un grupo acilo o un grupo éster inorgánico.

15 Los grupos R₁ y R₂ adecuados son los grupos metilo, isopropilo, butilo, alilo y fenilo.

Preferiblemente ambos grupos R₁ y R₂ son grupos metilo.

20 Los grupos R₃ adecuados son metilo, etilo, alilo, pentilo, heptilo, nonilo, dodecilo, ciclohexilo, metilciclo-pentilo, ciclopentilmetilo y similares.

25 Los grupos R₃ preferidos son los grupos alquilo de 5 a 9 átomos de carbono, todavía mejor los ramificados en el átomo de carbono unido al núcleo, por ejemplo el grupo 2-octilo, 3-metil-2-octilo y similares.

30 Los grupos R₄ adecuados son el grupo fenilo, el grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo ciano, amino, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, carboxi, alcoxi, aciloxi, acilamino, carboalcoxi o dialquilamino o el grupo fenilo sustituido por más de un grupo seleccionado en-

402382



1 tre átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi.

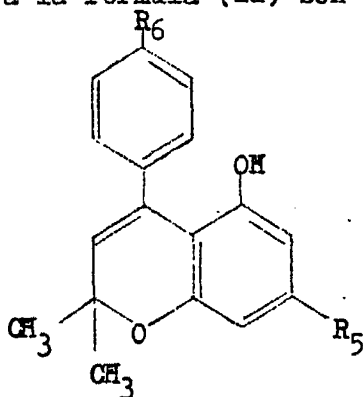
Los grupos R₄ preferidos son fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, bromofenilo, toliilo, metoxifenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, carboxifenilo, dimetilaminofenilo, hidroxifenilo o similares.

Adecuadamente X es hidrógeno, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio o un ión similar o un grupo acetilo, benzofilo, propionilo, 3-dietilaminopropionilo, 4-dimetilaminobutirilo o similar o un grupo fosfato o similar.

10 Preferiblemente X es hidrógeno o un ión de metal alcalino.

Un grupo especialmente preferido de compuestos que responden a la fórmula (II) son los de fórmula (III):

15



(III)

20

y sales de los mismos, donde R₅ es un grupo alquilo de 5 a 9 átomos de carbono y R₆ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo hidroxilo, metoxi, metilo, hidroximetilo, carboxi o dimetilamino.

25

Los compuestos de fórmula general (II) pueden ser preparados por uno cualquiera de dos procedimientos, estando ambos incluidos dentro de esta invención.

Procedimiento A

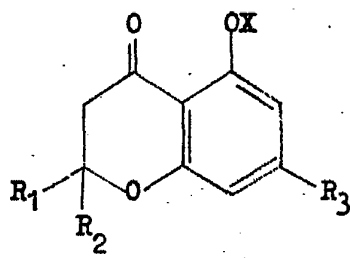
30

Los compuestos de fórmula (II) donde R₁, R₂, R₃ y X son los definidos anteriormente en relación con la fórmula

402382

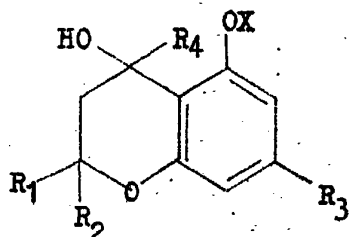


1 (II), pueden ser preparados por reacción de una cromanona
de fórmula general (IV)



(IV)

5 o sales de la misma, con un compuesto organometálico de fórmula R_4Y donde Y es un metal alcalino o un grupo magnesio-halógeno, tratando con una fuente de protones para liberar
10 un compuesto de fórmula (V):



(V)

15 y permitiendo o produciendo la deshidratación de este compuesto para dar un compuesto de fórmula (II) y a continuación, si es necesario, convirtiendo un grupo R_4 o X en otro
20 grupo R_4 o X por métodos conocidos.

Preferiblemente R_4Y es R_4Li , R_4MgCl , R_4MgBr o R_4MgI .

25 Cuando R_4Y es un derivado de litio, pueden utilizarse temperaturas bajas, ambientes o altas según la estabilidad del compuesto R_4Y . Utilizando derivados de litio por ejemplo, pueden emplearse temperaturas comprendidas entre $-40^{\circ}C$ y $-80^{\circ}C$, con ventaja, aunque pueden utilizarse temperaturas más altas. Los reactivos de Grignard generalmente re-
30 quieren temperaturas más altas para experimentar reacción, por ejemplo, ciertos reactivos de Grignard estables pueden requerir temperaturas tan altas o incluso mayores que la de

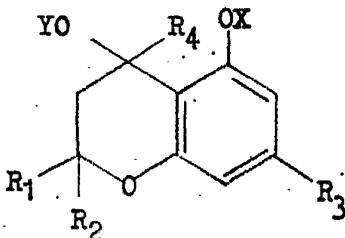
402382



1 reflujo del tetrahidrofurano para asegurar una velocidad
de reacción razonable.

5 Los disolventes utilizados para esta reacción com-
prenden aquellos disolventes convencionalmente empleados
cuando se utilizan estos reactivos organometálicos; por
ejemplo, éteres para los derivados de litio y magnesio o
ésteres o disolventes hidrocarbonados, por ejemplo hexano,
para los derivados de litio.

10 La reacción transcurre a través de un compuesto
(VI)



(VI)

15 que se descompone in situ con un medio de reacción hidroxí-
lico para dar el compuesto hidroxil deseado (V). Los reacti-
vos de descomposición adecuados son ácido sulfúrico 1 N y
cloruro amónico acuoso u otros agentes convencionalmente
20 empleados para estos fines.

Un compuesto hidroxilado inestable (V) puede expe-
rimentar deshidratación espontánea a (II), especialmente
si las condiciones utilizadas para hidrolizar al interme-
diario (VI) son suficientemente intensas.

25 Así, si es necesario, por ejemplo por tratamiento
del compuesto (VI) con ácido clorhídrico diluido o similar,
puede obtenerse directamente el compuesto (II).

30 Sin embargo, puede ser ventajoso aislar el compues-
to (V) y llevar a cabo la deshidratación en otra reacción.
Además, también puede ser necesario un cambio del medio de

402382



1 reacción para llevar a cabo la etapa de deshidratación.

5 El proceso de deshidratación puede ser realizado por un método convencional conveniente como, por ejemplo, calentando el compuesto (V) solo o en un disolvente o por tratamiento con un agente deshidratante como un ácido fuerte. Pueden utilizarse temperaturas de, por ejemplo, 25 a 250°C según la naturaleza de R_4 especialmente. Con frecuencia la facilidad de deshidratación puede ser aumentada dividiendo finamente el cromanol (V) y/o calentando a presión reducida.

10 Los disolventes inertes adecuados que pueden ser utilizados durante la deshidratación, si son necesarios, son los hidrocarburos, alcoholes, compuestos halogenados o cualquier disolvente similar en el que sea soluble el cromanol (V) y que hierva a temperaturas más altas de las de deshidratación del cromanol (V).

15 En general, si se emplea un catalizador ácido, la deshidratación se produce a una temperatura sustancialmente más baja que si no hay ácido presente. Por ejemplo, la mayor parte de los cromanoles (V) se deshidratan rápidamente en presencia de ácido sulfúrico o de ácido p-toluensulfónico a temperaturas de 100°C o menos; por ejemplo, la deshidratación utilizando ácido p-toluensulfónico en benceno con frecuencia transcurre suavemente a 80°C.

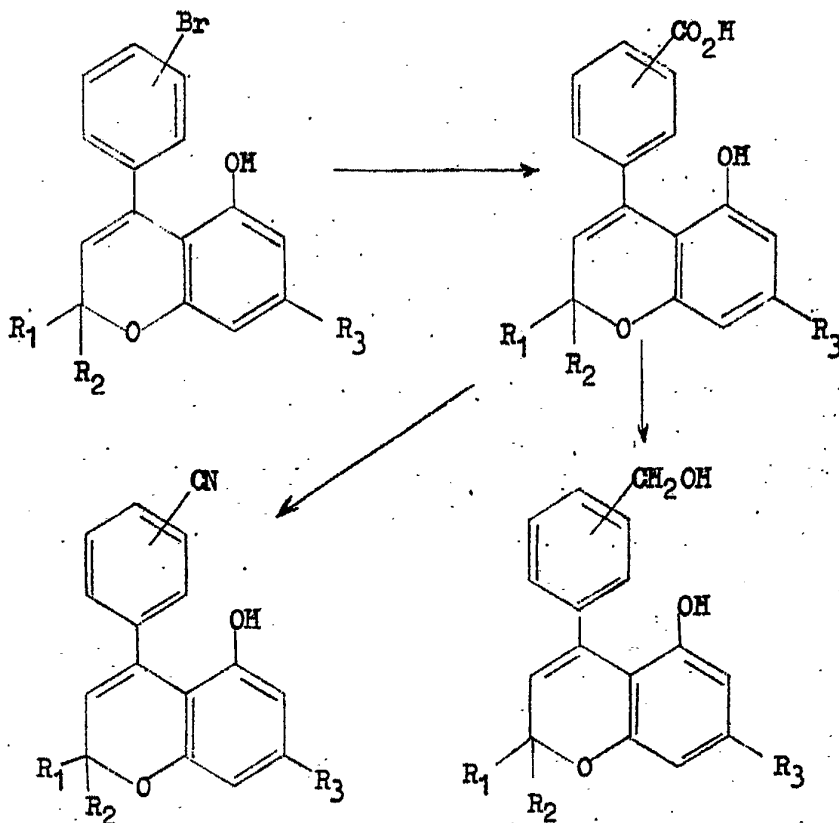
20 Si el grupo R_4 contiene un sustituyente incompatible con la formación de un derivado R_4Y , ese sustituyente puede ser formado después de la reacción por métodos conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones pueden llevarse a cabo después de la formación inicial del compuesto (II):

30

402382



1
5
10
15



Si el grupo X tiene un grupo acilo, entonces pueden ser preparados a partir del compuesto correspondiente donde X es hidrógeno o un ión salino, por los métodos descritos en nuestras solicitudes de patentes españolas números 390.874 y 393.259.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados por el método de Fahrenholz et al., J. Amer. Chem. Soc., 89, 5934 (1967).

Procedimiento B

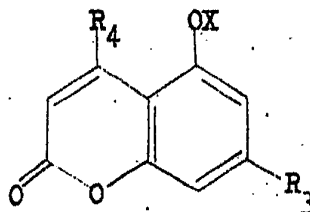
Los compuestos de fórmula (II) donde R₁ es igual que R₂ y R₁, R₂, R₃ y X son por lo demás los definidos anteriormente en relación con la fórmula (II), pueden ser preparados por reacción de un compuesto organometálico de fórmula



1

la R_1Y , donde Y es un metal alcalino o un haluro de magnesio, sobre una cumarina de fórmula (VII):

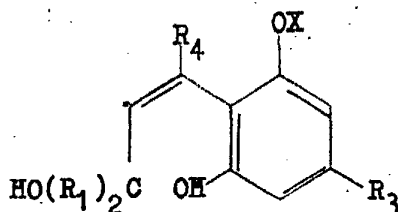
5



(VII)

tratando el intermediario resultante con una fuente de protones para dar un compuesto de fórmula (VIII)

10



(VIII)

15

y produciendo o permitiendo la deshidratación del compuesto (VIII) para dar un compuesto (II) y a continuación, si se desea, convertir un grupo R_4 o X en otro grupo R_4 o X por métodos conocidos.

20

Los derivados R_1Y preferidos son CH_3Li , C_2MgCl , CH_3MgBr y CH_3MgI .

La reacción con R_1Li tiene lugar generalmente a temperatura baja, por ejemplo inferior a $-20^\circ C$, en un disolvente inerte como un éter o un hidrocarburo.

25

La reacción con un reactivo de Grignard puede tener lugar a temperatura baja no extrema, ambiente o alta, según la naturaleza del reactivo, pero normalmente comprendida entre $-20^\circ C$ y $120^\circ C$ y preferiblemente entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$, por ejemplo a la temperatura ambiente.

30

Los disolventes empleados para esta reacción comprenden los disolventes etéreos convencionales.

402382

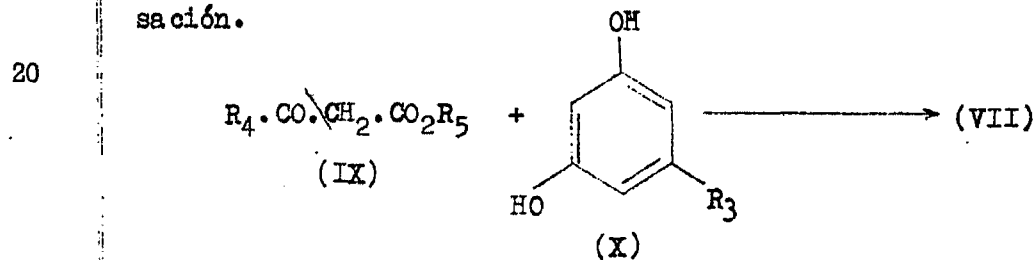


1 El compuesto hidroxilado (VIII) se forma por hidrólisis de la sal correspondiente en la forma habitual, por ejemplo por adición de agua conteniendo opcionalmente cloruro amónico, un ácido mineral diluido o un ácido orgánico o similar.

5 El compuesto (VIII) es deshidratado para formar el compuesto requerido (II). Esta deshidratación puede ser espontánea, puede producirse bajo las condiciones de reacción utilizadas para formar el compuesto (VIII) o puede ser provocada por métodos convencionales de deshidratación como calefacción, sola o con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o ácido acético glacial.

10 Las variaciones de los grupos R_4 y/o X pueden ser realizadas en la forma descrita por el Procedimiento A.

15 Las nuevas cumarinas de fórmula (VII) pueden ser preparadas por reacción de un acetato de β -benzoilo de fórmula (IX), donde R_5 es un grupo formador de éster, y un resorcinol de fórmula (X) en presencia de un agente de condensación.



25 Los agentes de condensación adecuados son los ácidos y/o ácidos de Lewis como ácido sulfúrico opcionalmente con oxiclорuro de fósforo, cloruro de aluminio, ácido clorhídrico, ácido polifosfórico y similares.

30 Un agente de condensación preferido es una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y oxiclорuro de fósforo.

402382



1 Los compuestos que responden a la fórmula (II) presentan actividad útil sobre el sistema nervioso central y en especial presentan una interesante actividad en la modificación del humor.

5 Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) junto con un vehículo convencional.

Estas composiciones pueden ser presentadas en forma de dosis unitarias como tabletas o cápsulas o similares.

10 La dosis diaria adecuada oscila generalmente entre 5 y 300 mg y puede ser tomada en más de una vez.

Las formas de dosis unitarias contienen de 5 a 50 mg, generalmente entre 7 y 30 mg y preferiblemente de 10 a 20 mg.

15 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1

20 1) El 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol produce ciertos efectos patentes sobre el comportamiento del ratón a 30 mg/kg por vía oral y no es letal en un ensayo de toxicidad simple hasta 900 mg/kg por vía oral.

25 El compuesto potencia el efecto hipnótico de la hexobarbitona a 15 mg/kg p.o. y posee actividad anticonvulsiva contra las convulsiones inducidas por el metrazol a 10 mg/kg p.o. Estos resultados indican que el compuesto es un depresor del sistema nervioso central con cierta actividad anticonvulsiva.

30 2) El 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol produce efectos sobre el comportamiento (prin-

402382



1 cipalmente depresores) a 9 y 30 mg/kg p.o. Entre estos se
encuentran una mayor pasividad y una actividad espontánea
reducida. No se observa ningún efecto a 300 mg/kg p.o. El
5 compuesto antagoniza significativamente a la hipotermia
inducida por la reserpina a 10 y 30 mg/kg p.o. Este último
resultado indica una potencial actividad antidepressiva.

3) El 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-tolil)-
2H-cromen-5-ol produce depresión a 90 mg/kg p.o. Presenta
actividad contra la lucha inducida por el catapresan a
10 30 mg/kg (DE_{50}) e inhibición de las convulsiones inducidas
por el metrazol a 20 mg/kg p.o. Estos resultados indican
que el compuesto es un depresor con cierta actividad anti-
convulsiva y anti-agresiva.

EJEMPLO 2

15 2,2-Dimetil-7-(2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol

A una mezcla de 22,2 g (0,1 moles) de 5-(2-octil)
resorcinol y 19,2 g (0,1 moles) de benzoiacetato de etilo
se añaden gota a gota y agitando a 0°C, 50 ml de ácido sul-
fúrico concentrado. Después de una sola vez se añaden 30 ml
20 de oxicloloruro de fósforo y la mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante 24 horas. Después la mezcla de reac-
ción se vierte sobre una solución saturada de bicarbonato
sódico en agua y se extrae con cloroformo. Por separación
del cloroformo se obtienen 28 g de un sólido que se cris-
25 taliza en metanol acuoso para dar 7,3 g (21 %) de 5-hidro-
xi-7-(2-octil)-4-fenilcumarina, p.f. 146-148°C. (Encontra-
do: C, 78,6; H, 7,6. $C_{23}H_{26}O_3$ requiere: C, 78,85; H, 7,4 %).

Se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos,
7,0 g (0,02 moles) de la cumarina anterior en 100 ml de ben-
30 ceno seco sobre una solución agitada de 0,2 moles de yoduro

402382



1 de metilmagnesio en 100 ml de éter seco. La solución resul-
 tante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora,
 después se descompone con cloruro amónico acuoso y la capa
 orgánica se separa y seca (sulfato magnésico). Por separa-
 5 ción del disolvente se obtienen 8,1 g de 4-(2,6-dihidroxi-
 4-(2-octil)fenil)-2-metil-4-fenilbut-3-en-ol, que se disuel-
 ve en 20 ml de ácido acético glacial, se hierve a reflujo
 durante 1 hora y después se vierte sobre agua. Después de
 extraer con éter, la capa orgánica se lava con bicarbonato
 10 sódico acuoso y agua y después se seca (sulfato magnésico).
 Por separación del disolvente se obtienen 7,8 g de un acei-
 te que se purifica por cromatografía sobre sílice en bence-
 no/éter de petróleo (1:4) para dar 4,62 g (63 %) de 2,2-di-
 metil-7-(2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol, en forma de acei-
 15 te incoloro. (Encontrado: C, 82,1; H, 9,0. $C_{25}H_{32}O_2$ requie-
 res: C, 82,4; H, 8,8 %).

EJEMPLO 3

2,2-Dimetil-4-(2-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
5-ol

20 Se agita a la temperatura ambiente, durante 72 ho-
 ras, una mezcla de 2,1 g (0,01 moles) de o-fluorbenzoilace-
 tato de etilo, 2,36 g (0,01 moles) de 5-(2-metil-2-octil)-
 resorcinol y 10 ml de ácido sulfúrico al 80 % y después se
 vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Por cro-
 25 matografía del extracto orgánico sobre sílice en 10 % de
 éter/90 % de éter de petróleo, se obtienen 2,26 g (59 %) de
 4-(2-fluorfenil)-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)cumarina, p.
 f. 85-95°C en éter de petróleo a 0°.

30 Se tratan 1,53 g de la cumarina anterior con un ex-
 ceso de 10 veces de yoduro de metilmagnesio y después con

402382



1 ácido acético en la forma descrita en el Ejemplo 5, para
dar 1,5 g de un aceite negro. Por cromatografía del aceite
sobre sílice en éter de petróleo se obtienen 0,35 g (22 %)
de 2,2-dimetil-4-(2-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cro-
5 men-5-ol, en forma de aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 4

4-(4-Carboxifenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cro-
men-5-ol

10 Se agita a la temperatura ambiente durante 112 ho-
ras una mezcla de 0,27 g (0,0011 moles) de acetato de 4-car-
boxibenzoílo, 0,27 g (0,0011 moles) de 5-(3-metil-2-octil)-
resorcinol y 5 ml de ácido sulfúrico al 80 % y después se
vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Por sepa-
ración del disolvente se obtienen 0,42 g de un sólido casi
15 incoloro que se cristaliza en acetato de etilo para dar
0,2 g (42 %) de 4-(4-carboxifenil)-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)cumarina, p.f. 263-267°C.

20 Se suspenden 0,2 g (0,0005 moles) de la cumarina
anterior en 10 ml de éter seco y se agregan a una solución
de yoduro de metilmagnesio [obtenida a partir de 0,12 g
(0,005 moles) de magnesio y 0,71 g (0,005 moles) de yoduro
de metilo] en 8 ml de éter seco y la mezcla resultante se
agita a reflujo durante 1,25 horas. Por descomposición del
25 complejo de reacción con cloruro amónico, seguido de extra-
cción con acetato de etilo, se obtienen 0,19 g de un aceite
negro. Este último se disuelve en 5 ml de benceno seco, se
añaden 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y la solución resul-
tante se hierve a reflujo durante 1 hora. Por separación del
30 benceno se obtiene un aceite que se cromatografía sobre sí-
lice en éter/éter de petróleo (1:4) para dar 0,15 g (72 %)

402382



1 de 4-(4-carboxifenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol, en forma de sólido incoloro cristalizado en éter de petróleo. El compuesto se ablanda a unos 95°C pero no presenta un punto de fusión claro.

5 EJEMPLOS 5-13.

Los siguientes compuestos se preparan por métodos análogos a los del Ejemplo 2. Todos los compuestos dan unos resultados del análisis dentro de los límites aceptados de error respecto al análisis esperado para el compuesto puro.

10 2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol

2,2-Dimetil-4-(4-N,N-dimetilaminofenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

2,2-Dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

15 4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

4-(3-Fluorfenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

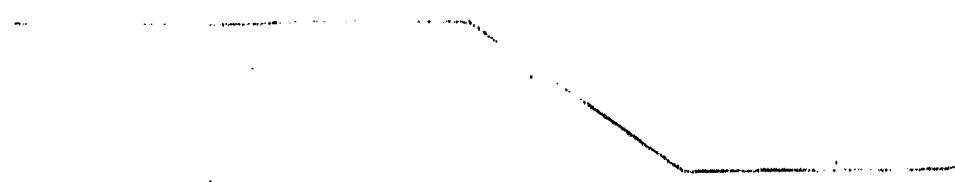
20 4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-tolil)-2H-cromen-5-ol

2,2-Dimetil-4-(3,4-dimetilfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

25 2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-trifluormetilfenil)-2H-cromen-5-ol.

30



402382



1972

EJEMPLO 14

7-n-Amil-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-5-ol

Por reacción de olivetol con benzoilacetato de etilo de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, se obtiene 7-amil-5-hidroxi-4-fenilcumarina (24 %), en forma de un sólido pálido, p.f. 173-175°C.

La cumarina anterior, cuando se trata con yoduro de metilmagnesio de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, da 7-amil-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-5-ol (56 %) en forma de goma de color marrón pálido. (Encontrado: C, 82,2; H, 8,4. $C_{22}H_{26}O_2$ requiere: C, 82,0; H, 8,1 %).

EJEMPLOS 15-16

En la forma descrita en los Ejemplos 5-13 se preparan 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol y 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-pentafluorfenil-2H-cromen-5-ol.

EJEMPLO 17

4-Dietilaminobutirato de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

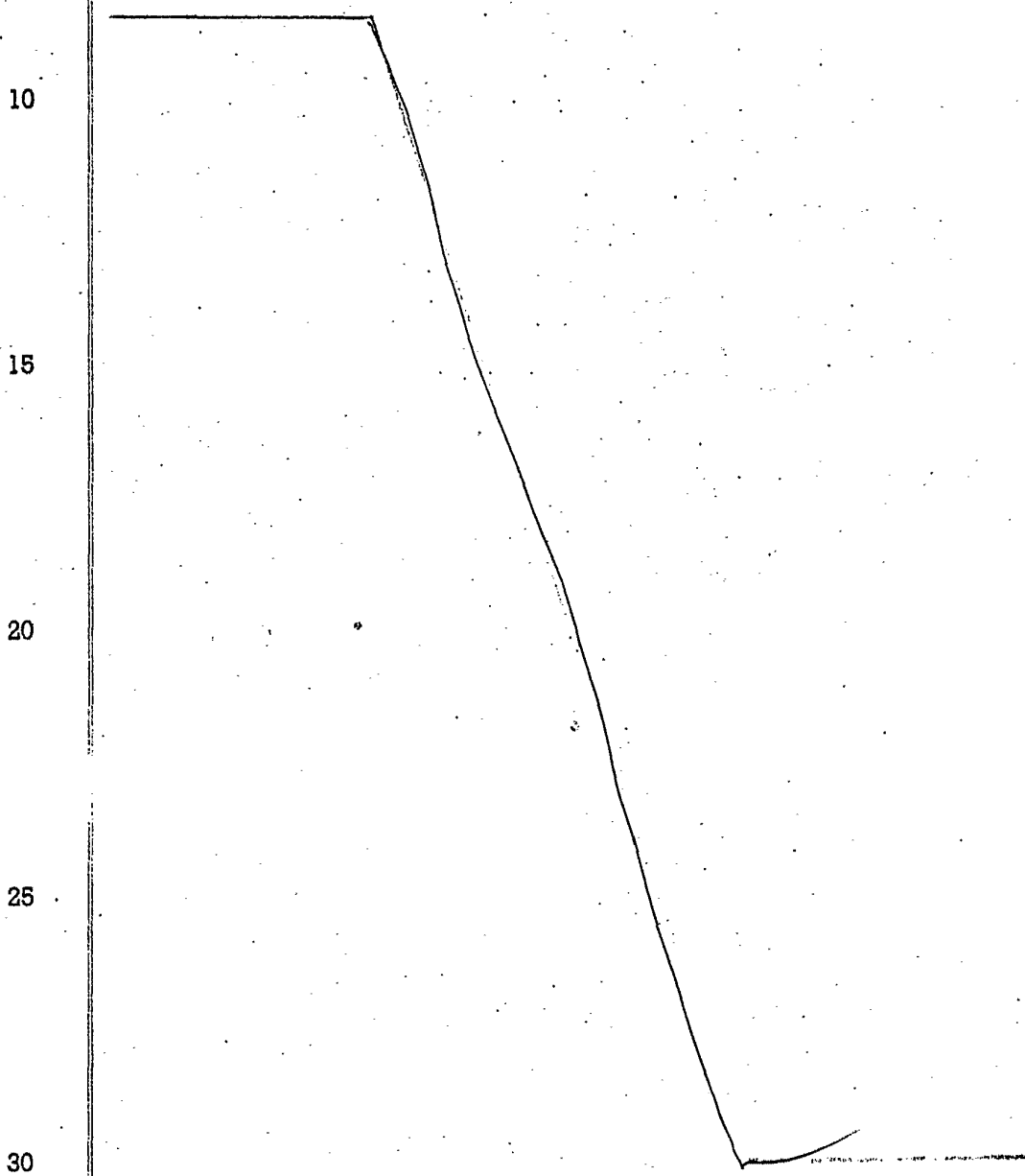
Se agita a la temperatura ambiente, durante 4 días, una mezcla de 1,22 g (0,003 moles) de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol, 0,64 g (0,003 moles) de dicitclohexil-carbo-di-imida y 0,60 g (0,003 moles) de hidrocioruro de ácido 4-dietilaminobutírico en 26 ml de cloruro de metileno. La dicitclohexilurea se separa por filtración y después el filtrado se evapora a sequedad. Por trituración del residuo con éter se obtiene una nueva porción de dicitclohexilurea que se desprecia. Después se concentra el filtrado y dejándolo en reposo se forma hidrocioruro de 4-dietilaminobutirato de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-

402382⁴



1 2H-cromen-5-ol en forma de sólido incoloro (0,66 g, 38 %),
p.f. 115-118, elevado a 118-120°C mediante una recristali-
zación en ciclohexanona.

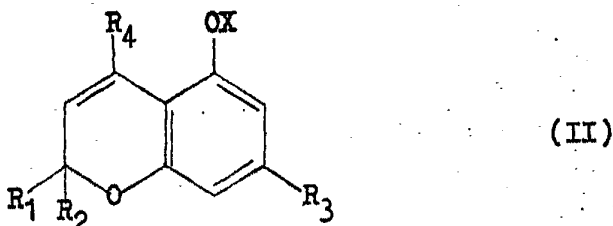
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:



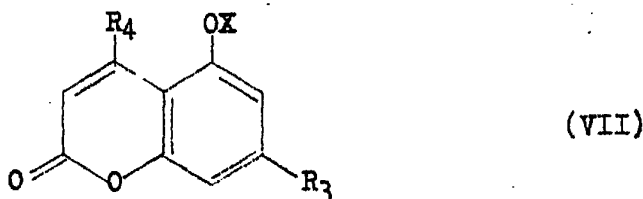


REIVINDICACIONES

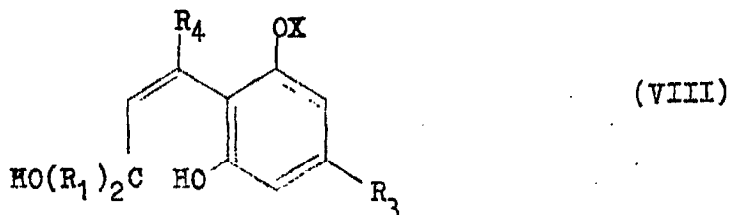
1. Un procedimiento para la preparación de benzopiranos sustituidos de fórmula (II)



10 donde R_1 es un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono, R_3 es un grupo hidrocarburo no aromático de 1 a 12 átomos de carbono, R_4 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido y X es un átomo de hidrógeno, un ión salino, un grupo acilo o un grupo éster inorgánico; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto organometálico de fórmula R_1Y , donde Y es un metal alcalino o un haluro de magnesio, con un compuesto de fórmula (VII)



20 y tratar el intermediario resultante con una fuente de protones para dar un compuesto de fórmula (VIII)



y producir o permitir la deshidratación del compuesto (VIII) para dar un compuesto (II) y después, si se desea,

30

402382

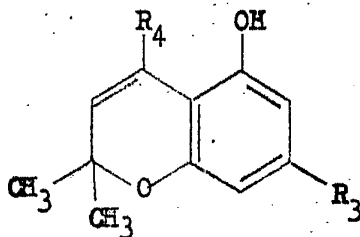


1

convertir un grupo R_4 en otro grupo R_4 y/o convertir un grupo X en otro grupo X por métodos conocidos.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula

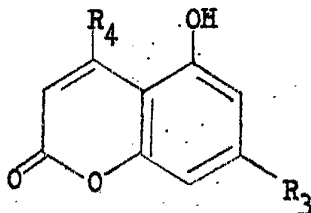
5



10

donde R_4 es un grupo fenilo para-sustituído y R_3 es un grupo alquilo de 5 a 9 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

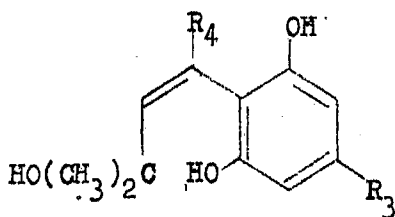
15



20

o una sal del mismo con CH_3Li , CH_3MgCl , CH_3MgBr o CH_3MgI y tratar el intermediario resultante con una fuente de protones para dar un compuesto de fórmula

25



30

y producir o permitir la deshidratación de este compuesto.

3. 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 BENZOPIRANOS SUSTITUIDOS".

402382-4



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de veinte páginas
mecanografiadas.

Madrid, 4 de Mayo de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

[Handwritten signature]

1

5

10

15

20

25

30

[Handwritten scribble]