



P.-54.932
Case 932B - 41
Div 2

417830

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ~~SCHLITCO LTD~~

entidad suiza

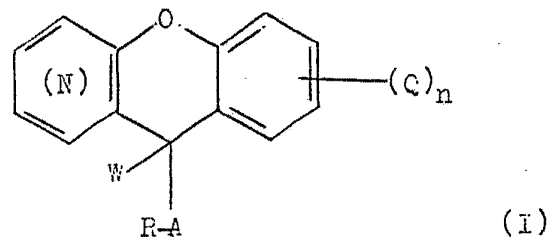
con domicilio en Töpferstrasse 5, LUCERNA (Suiza)

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA
DOS DE BENZOPIRANO"



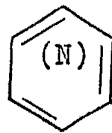
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos farmacéuticamente activos que tienen la fórmula general

5



10

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en que el anillo



representa un anillo de piridina;

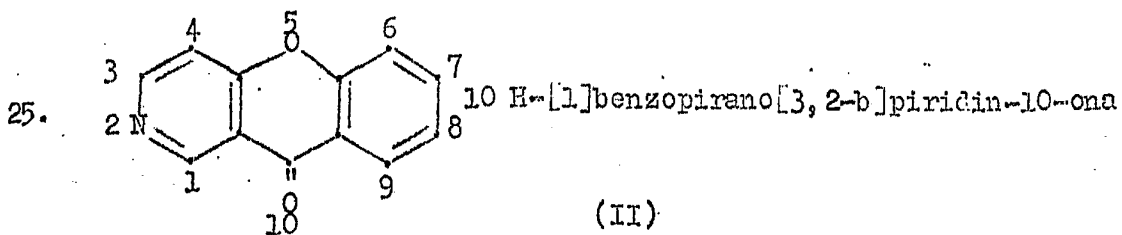
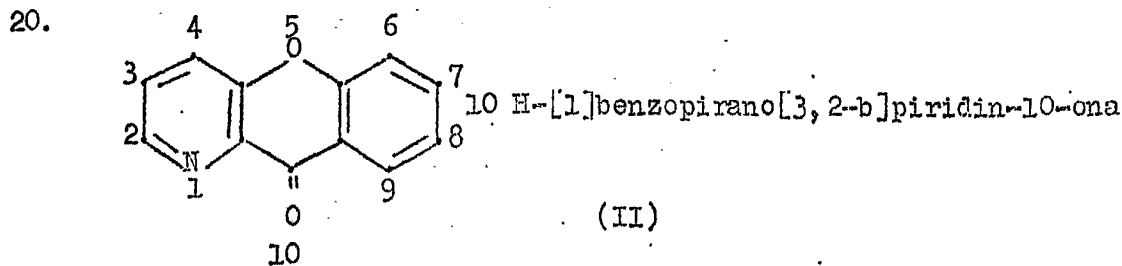
9.8.73

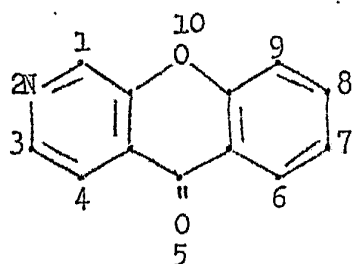


- Q representa halógeno, polihalcoalquilo inferior, hidroxilo o alcoxilo inferior, n es 0, 1 ó 2; A representa 3- ó 4-piperidilideno N no sustituido o sustituido con N-alquilo inferior o polihalcoalquilo inferior o un grupo aminoalquilideno no sustituido o sustituido con monoalquilo inferior o dialquilo inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono en la fracción molecular alquilideno con por lo menos 2 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el núcleo tricíclico; y W representa hidrógeno o hidroxilo y R es hidrógeno, o W y R forman conjuntamente un segundo enlace.

- Los nuevos compuestos de la fórmula I son en esencia "productos finales", a pesar de que, según se describirá más adelante, algunos de los productos "finales" encuentran utilidad adicional como intermediarios en la preparación de otros productos "finales".

La nomenclatura correcta de los compuestos de la presente invención es la aprobada por Chemical Abstracts, cuya denominación se ilustra mediante las siguientes fórmulas estructurales en sus intermediarios cetona:

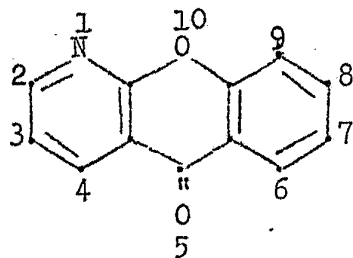




5 H-[1]benzopirano[2,3-c]piridin-5-ona

(IV)

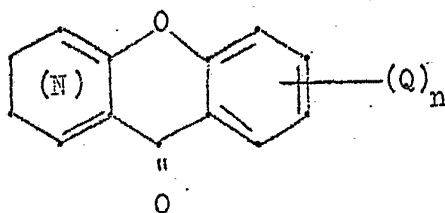
5.



5 H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-5-ona

(V)

10. Aunque la nomenclatura precedente es el método aprobado para denominar los núcleos tricíclicos de los compuestos de la presente invención, a veces se hará también referencia más adelante a estos compuestos como derivados de azaxantenos que corresponden a las precedentes fórmulas II, III, IV y V, todos los cuales se pueden representar genéricamente mediante la fórmula estructural:
- 15.



(VI)

20.

donde



y (Q)_n

están de acuerdo con lo descrito más

arriba.

Dentro del alcance de compuestos definidos por la fórmula VI se encuentran las 1-aza-, 2-aza-, 3-aza- y 4-aza-



- xanten-5-onas, que corresponden a los compuestos ilustrados en las fórmulas V, III y II respectivamente. También resultará evidente que los compuestos de la fórmula I son aminas fijadas a un núcleo de azaxanteno en su posición 5 a través de una ligadura de conexión hidrocarburo en que por lo menos 2 átomos de carbono separan al átomo de nitrógeno con respecto al átomo de carbono de la posición 5 del núcleo triccíclico. A título de definición adicional, a aquellos compuestos comprendidos dentro de la fórmula I, en que W representa hidroxilo, se los denomina a veces "carbinoles" Ia, a aquellos en los cuales W representa H se los denomina a veces "compuestos saturados" Ib, y a aquellos en los cuales W y R forman conjuntamente un segundo enlace se los denomina a veces "compuestos no saturados" o "compuestos alquilideno" Ic.
- 5.
- 10.
- 15.

Los grupos alquilo y alcoxilo inferior, mencionados en la definición de los compuestos de la fórmula I, tienen de preferencia 1 a 6 átomos de carbono, y los grupos alquilo y alcoxilo preferidos son metilo y etoxilo, respectivamente.

20.

Los grupos polihaloalquilo inferior incluyen también grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y de preferencia 1 ó 2. El halógeno preferido es el fluor y el grupo polihaloalquilo inferior preferido es el grupo trifluoretilo.

25.

Representantes típicos de A son radicales tales como 3-piperidileno, 4-piperidileno, N-metil-4-piperidileno, N-trifluoretil-4-piperidileno, N-trifluoretil-3-piperidileno, dimetilaminopropilideno, metilaminopropilideno, dimetilami-



noetilideno y dimetilamino-2-metilpropilideno (resulta evidente que cuando W representa hidrógeno o hidroxilo y R representa hidrógeno, el grupo fijado al núcleo tricíclico será entonces \dot{A} -H y que por consiguiente los nombres de los radicales enumerados más arriba cambian a: 3-piperidilo, 4-piperidilo, N-metil-3-piperidilo, N-metil-4-piperidilo, N-trifluorometil-4-piperidilo, N-trifluoretal-3-piperidilo, dimetilaminopropilo, metilaminopropilo, dimetilaminoetilo y dimetilamino-2-metilpropilo).

10. De los substituyentes Q en la fracción molecular bencenoide del núcleo tricíclico son representativos el halógeno (de preferencia cloro y bromo), trifluorometilo, alcoxi inferior (de preferencia metoxilo) e hidroxilo.

15. Los substituyentes están de preferencia situados en las posiciones 7 y/u 8 del núcleo de azaxanteno. Sin embargo los compuestos preferidos son aquellos en los cuales n es 0 ó 1.

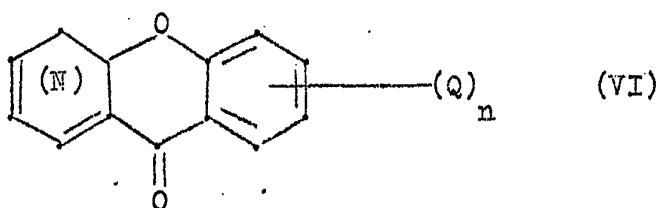
Los compuestos de la fórmula I son de carácter básico y forman sales de adición de ácido. Estas sales aumentan a veces la solubilidad y se prestan mejor ellas mismas para la formulación que las bases libres. En consecuencia, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de las bases libres, están comprendidas dentro del concepto de la presente invención. Estas sales incluyen las derivadas de ácido maléico, salicílico, succínico, metilsulfónico, tartárico, cítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y similares.


25. Se puede obtener los compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos para la prepara-

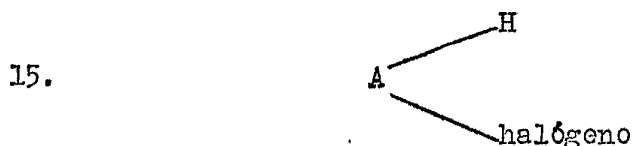


ción de compuestos que tienen una estructura similar. Estos procedimientos están descritos en la patente Belga Nº 647.043 y la patente Francesa Nº 1.392.522.

5. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en que W es hidroxilo y R es hidrógeno, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



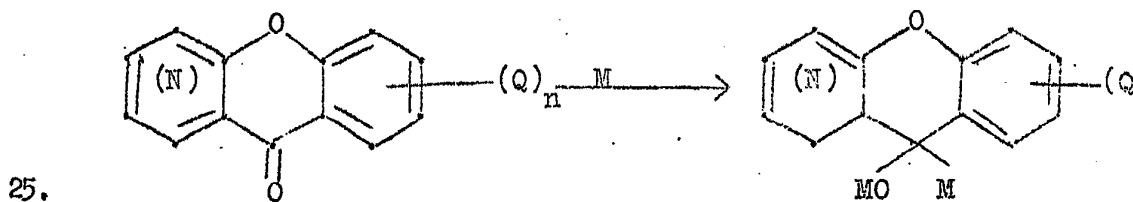
donde , Q y n están de acuerdo con lo definido más arriba, con un metal alcalino y un compuesto de la fórmula general



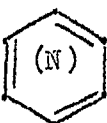
donde A está de acuerdo con lo definido más arriba; se hidroliza el complejo así obtenido y, si así fuera conveniente, se transforma el compuesto hidroxilado, así obtenido, a una

20. sal de adición de ácido.

Se puede ilustrar este procedimiento mediante el siguiente esquema de reacción:

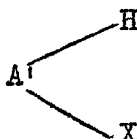




donde  , Q y n están de acuerdo con lo definido más

arriba, con un procedimiento organo-metálico de la fórmula general:

5.



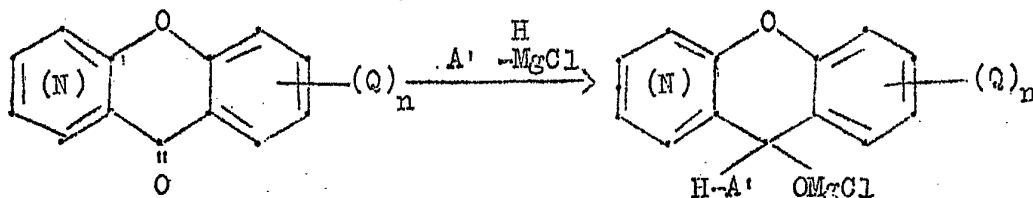
donde A' es 4-piperidileno N-no sustituido o sustituido con N-alquilo inferior o con polihaloalquilo inferior, o un grupo

10. amino alquilideno no sustituido o sustituido con monoalquilo o dialquilo inferior que tiene 3 ó 4 átomos de carbono en la fracción molecular alquilideno con por lo menos 3 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el núcleo tricíclico y X representa la parte del compuesto organo-metálico que con-

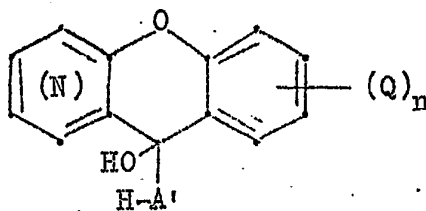
15. tiene metal, se hidroliza el complejo así obtenido y, si así fuera conveniente, se transforma el compuesto hidroxilado, así obtenido, a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Se puede ilustrar este procedimiento mediante el

20. siguiente esquema de reacción:



25.





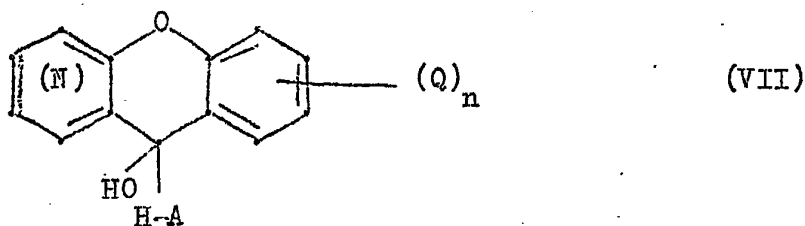
- Según se ha indicado más arriba, la reacción B se limita a la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en que el sustituyente A contiene por lo menos 3 átomos de carbono que separan el grupo amino con respecto a la posición 5 del núcleo tricíclico. Se deberá proteger cualquier grupo amino libre, tal como amina primaria o secundaria, antes de la formación del reactivo organo-metálico a fin de impedir que estos grupos reaccionen con el reactivo metalo-orgánico. De preferencia se protege los grupos amina libre con agrupaciones bencilo o carboetoxilo. En consecuencia, los compuestos así formados contendrán el grupo de bloqueo al cual se escinde fácilmente por hidrogenación catalítica y/o hidrólisis de modo de regenerar la correspondiente amina.
5. En un procedimiento preferido, se agrega un 5-ceto-azaxanteno (VI), ya sea en forma sólida o en solución en un solvente inerte, a un reactivo de Grignard que contiene el sustituyente A' que se encuentra también en un solvente inerte, como por ejemplo éter, benceno, tetrahidrofurano y similares. Del reactivo organo-metálico es representativo el cloruro de N-metil-4-piperidil magnesio, el cloruro de dimetilaminopropil magnesio, y similares, a los cuales se prepara en una manera conocida a partir de magnesio y el correspondiente halogenuro de aminoalquilo. Se puede calentar la mezcla de reacción, de preferencia bajo reflujo, y después de esto se la somete a hidrólisis. La hidrólisis bajo condiciones prácticamente neutras, según se efectúa mediante cloruro de amonio, da por resultado la formación de un compuesto de la fórmula I en que W representa hidroxilo
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5. y R representa hidrógeno, que se puede aislar de la mezcla de reacción por extracción en un solvente inmiscible con agua tal como éter, hidrocarburos clorados y similares. Se puede utilizar los compuestos hidroxilados (carbinoles) de la fórmula I como tales o bajo la forma de sus sales de adición de ácido.

C:

10. De preferencia se prepara los compuestos de la fórmula I, en que W y R forman conjuntamente un segundo enlace, y por lo tanto los compuestos no saturados, mediante un procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se somete a deshidratación un compuesto de la fórmula general:



seguido, si así fuera conveniente, por transformación del compuesto de la fórmula I, así obtenido, a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

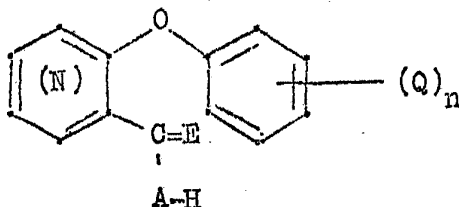
20. Se puede efectuar la deshidratación por calentamiento del carbinol con agentes deshidratantes conocidos tales como cloruro de hidrógeno alcohólico, oxiclорuro de fósforo, ácidos fosfóricos tales como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de cinc, piro-sulfato alcalino y otros agentes de acción similar. A los compuestos no saturados resultantes se los puede aislar como bases libres o bajo la forma de sus sales de ácido.

D:



Otro procedimiento para la preparación de los compuestos no saturados de la fórmula I, se caracteriza por el hecho de que se somete a condensación intramolecular un compuesto de la fórmula general:

5.



donde , Q, n y A están de acuerdo con lo definido

10.

más arriba y E representa oxígeno o la agrupación NH y, si así fuera conveniente, se transforma el compuesto, así obtenido, a una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

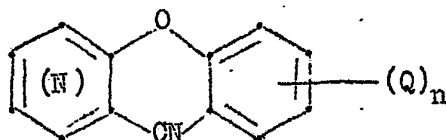
15.

De preferencia se trata el compuesto de la fórmula (VIII) con ácido polifosfórico. Si está presente agua en la mezcla de reacción se convierte primeramente la cetimina a la cetona a la cual se deshidrata entonces por tratamiento con ácido polifosfórico. Si se lleva a cabo la reacción bajo condiciones anhidras será directamente eliminado el amoníaco.


20.

Se puede obtener los compuestos de partida de la fórmula (VIII) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general:

25.





donde , Q y n están de acuerdo con lo definido más

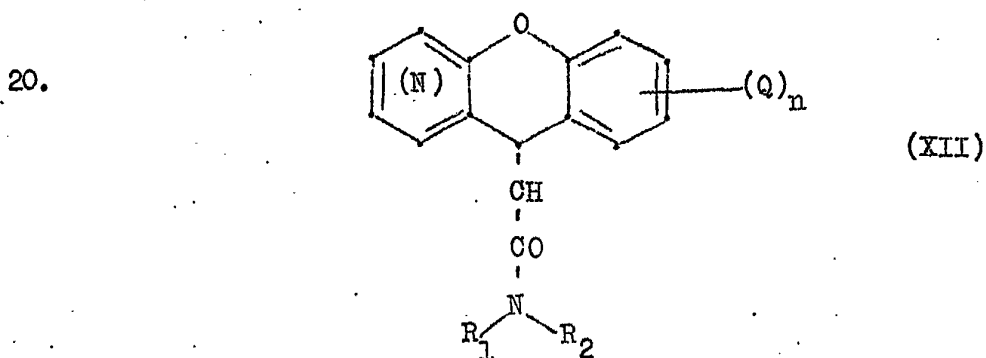
arriba, con un compuesto de la fórmula:




donde A está de acuerdo con lo definido más arriba, obteniéndose así el complejo organo-metálico. De acuerdo con la reacción que se utiliza para la descomposición del complejo, se obtendrá ya sea un compuesto en el cual E representa NH o bien un compuesto en el cual E representa oxígeno.

E:

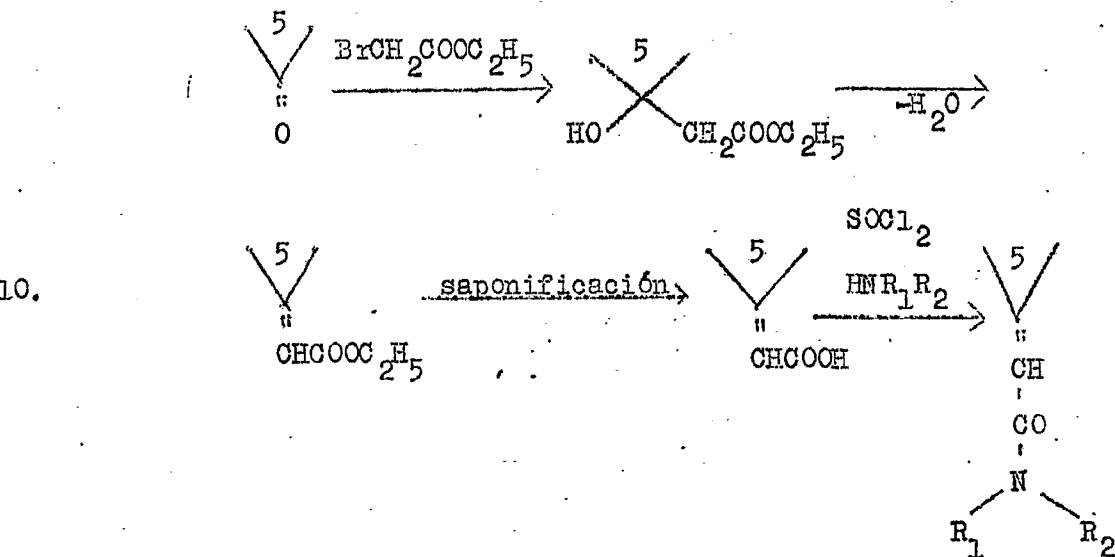
15. Se puede obtener los compuestos de la fórmula I, en los cuales A representa un grupo aminoetilideno no sustituido o sustituido con monoalquilo inferior o dialquilo inferior, y W y R forman conjuntamente un segundo enlace, por reducción del grupo ceto en un compuesto de la fórmula general:



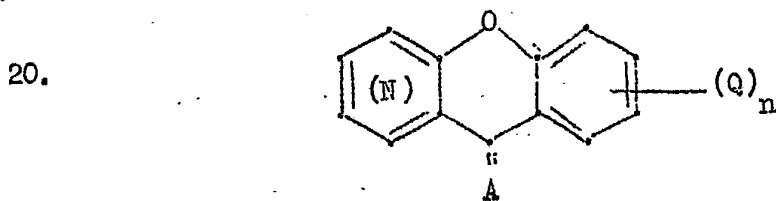
25. donde , Q y n están de acuerdo con lo definido más

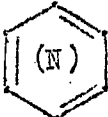


arriba, y R_1 y R_2 representan hidrógeno, o alquilo inferior. de preferencia se lleva a cabo la reducción utilizando hidruro de litio aluminio. Se puede obtener los compuestos de la fórmula XII mediante las siguientes reacciones (se ilustra solamente el C-5 del núcleo tricíclico):



15. El procedimiento preferido para preparar los compuestos de la fórmula I, en los cuales tanto W como R representan hidrógeno, es decir los compuestos saturados, se caracteriza por el hecho de que se reduce un compuesto de la fórmula general:



donde  Q, n y A están de acuerdo con lo definido.

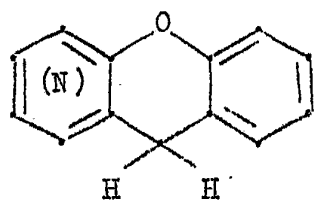


más arriba, en el doble enlace exocíclico entre el grupo A y el núcleo tricíclico y, si así fuera conveniente, se transforma el compuesto así obtenido, a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 5. Se lleva a cabo la reducción utilizando técnicas ya conocidas, de preferencia por hidrogenación mediante paladio e hidrógeno.

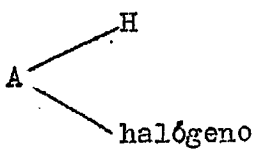
G:

- 10. Se puede obtener también los compuestos saturados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general:



con un compuesto de la fórmula:

- 15.



en presencia de potasio o sodio amida, mientras que en la precedente fórmula



- 20.

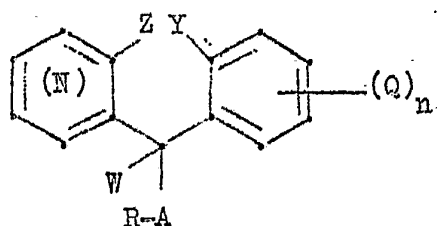
lo definido más arriba.

H:

- 25. Otro posible procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en que ya sea tanto W como R son hidrógeno, o bien W y R forman conjuntamente un segundo enlace, se caracteriza por el hecho de que un compuesto



de la fórmula:



5.

donde , Q, n, W, R y A están de acuerdo con lo de-

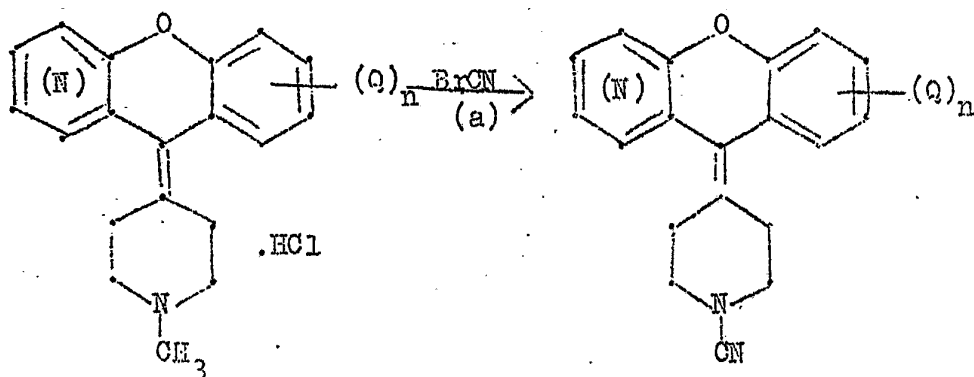
finido más arriba, e Y y Z son grupos reactivos que son eli-

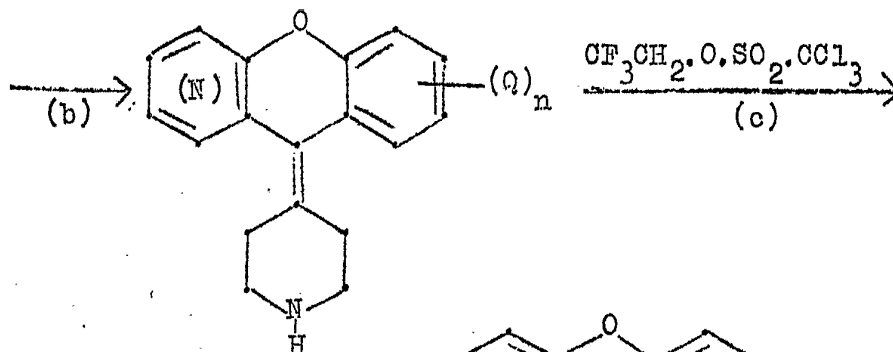
10. minados con la formación de un puente oxígeno entre ambos anillos, se somete a una condensación intramolecular. De preferencia una de Y y Z es halógeno y la otra es metoxilo. I:

15. Para la preparación de algunos de los compuestos N-no saturados de la presente invención, puede resultar conveniente preparar primeramente el correspondiente compuesto en el cual N se substituye por metilo, seguido por desmetilación al producto deseado. Se puede obtener también los compuestos N-sustituídos por alquilación de un compuesto N-no sustituido. Esto resulta de particular interés para la pre-

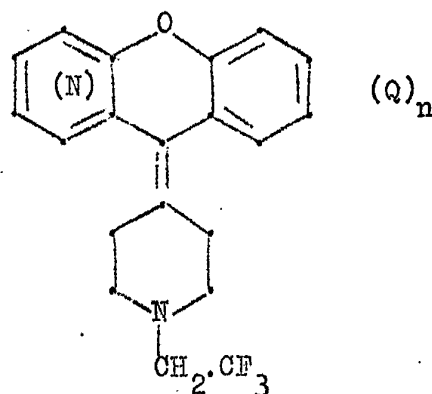
20. paración de compuestos 3- ó 4-piperidileno N-trifluoroetil-sustituido. Mediante el siguiente esquema de reacción se puede ilustrar las dos reacciones indicadas más arriba:

25.





10.



15.

De preferencia se lleva a cabo la primera etapa (a) en un solvente inerte tal como benceno a la temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo la hidrolización de la etapa (b), tratando el compuesto ciano con ácido clorhídrico y acético diluido. De preferencia se lleva a cabo la tercera etapa (c) en un solvente inerte tal como xileno a la temperatura de reflujo.

J:

20.

Igualmente se puede transferir un grupo piperidilideno N-no sustituido a un grupo sustituido con N-alquilo inferior, por ejemplo un grupo metilo sustituido, por tratamiento con un ioduro de alquilo (CH_3I) en presencia de hidruro de sodio por tratamiento con una solución de formalina en ácido fórmico o por tratamiento con formalina en una solución metanólica, seguido por reducción con hidrógeno y paladio so-

25.



bre carbón.

K:

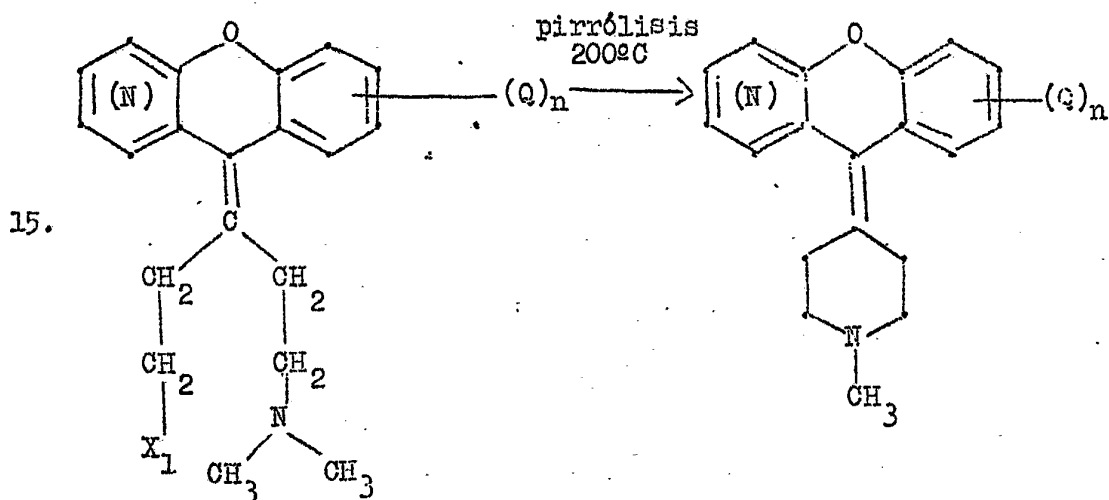
Se puede preparar también los compuestos de la fórmula I, en que tanto W como R representan hidrógeno, tratando un carbinol de la fórmula Ia con HI en presencia de ácido acético.

5.


Además de los procedimientos descritos más arriba, se puede obtener también los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos L a Q ilustrados en los siguientes esquemas de reacción:

10.

L:

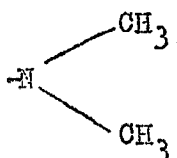


20.

donde  , Q y n están de acuerdo con lo definido más

arriba y X₁

es hidroxilo o:

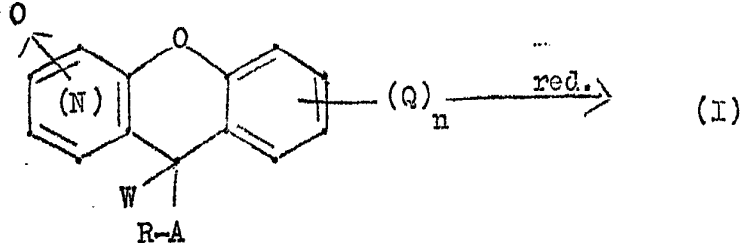


25.

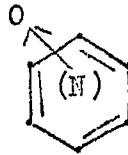
Este procedimiento se limita a la preparación de compuestos de 4-piperidilideno.



M:



El anillo



representa un anillo de piri-

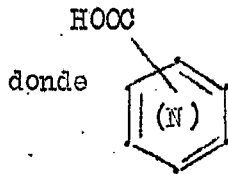
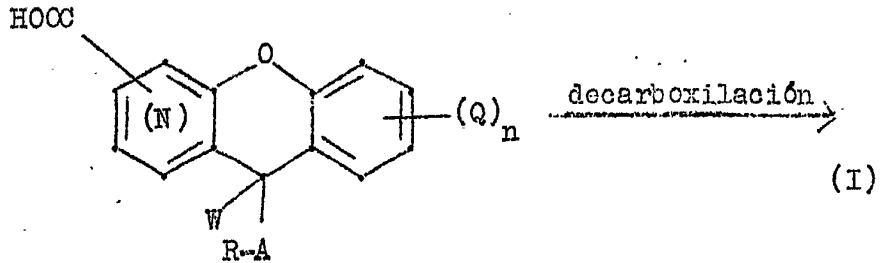
dina en que el nitrógeno ha sido oxidado al N-óxido y Q, n,

10.

W, R y A están de acuerdo con lo definido más arriba. Se lleva de preferencia a cabo la reducción mediante tricloruro de fósforo o por reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney

N:

15.

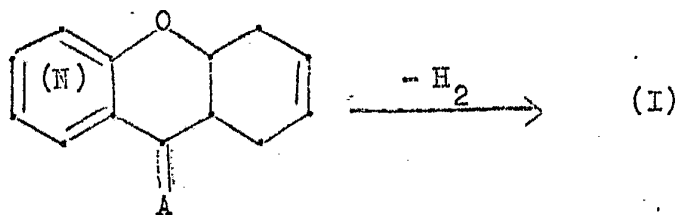


representa un anillo de piridina que tiene un

20.

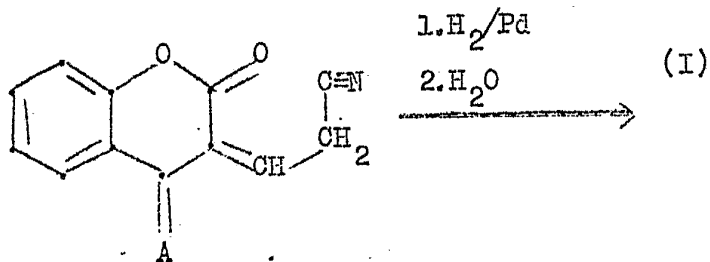
grupo carboxilo fijado a uno de los átomos de carbono del anillo y Q, n, W, R y A están de acuerdo con lo definido más arriba. Se lleva a cabo la decarboxilación mediante técnicas comunes, de preferencia calentando el compuesto de partida con polvo de cobre en una solución de quinolina.

O:



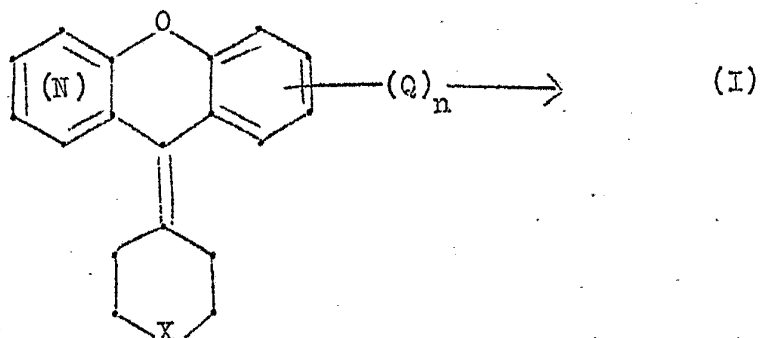
P:

5.

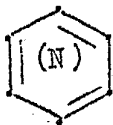


10. Los procedimientos N y O se limitan a la preparación de compuestos "no saturados".

Q:



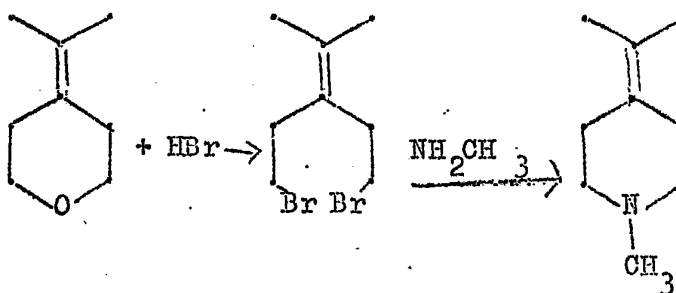
15.

donde  , Q y n están de acuerdo con lo definido más

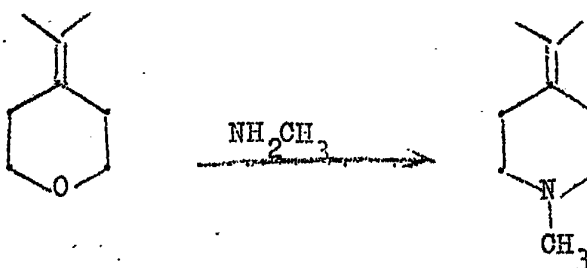
arriba y

X representa oxígeno o azufre. El procedimiento se limita a

20. la preparación de compuestos de piperidilideno.



5.



10.

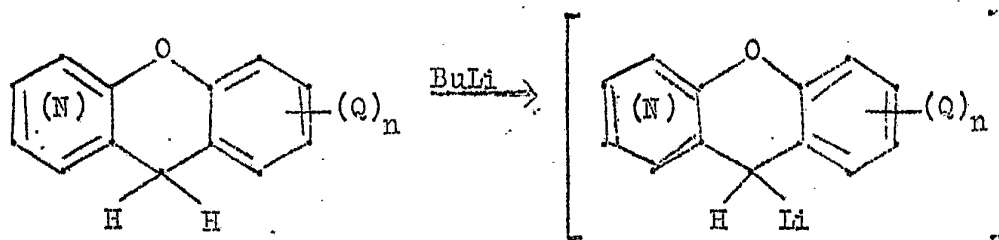
En la reacción I se trata primeramente el compuesto de tetrahidro-piranilideno con HBr de modo que se abre el anillo y se forma el bibromuro que, por tratamiento posterior con metilamina en solución metanólica anhidra, es transformado al producto deseado.

15.

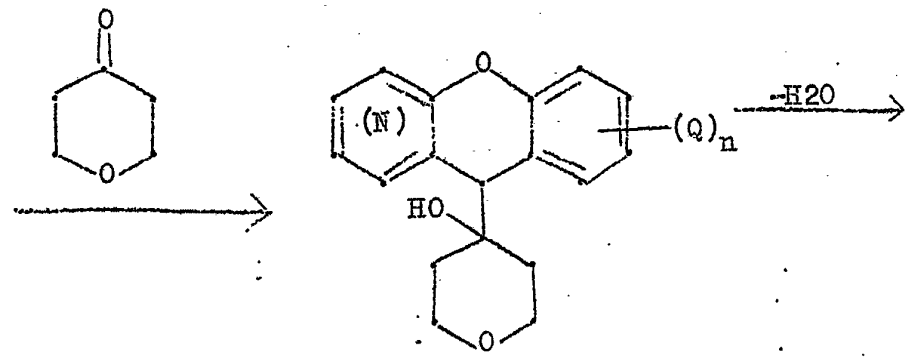
En la reacción II, se transforma directamente el compuesto de tetrahidro-piranilideno al compuesto de piperidilideno por tratamiento con metilamina en solución metanólica en autoclave durante 10 a 15 hr entre 140 y 160°C.

Se puede obtener los compuestos de partida de las precedentes reacciones de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

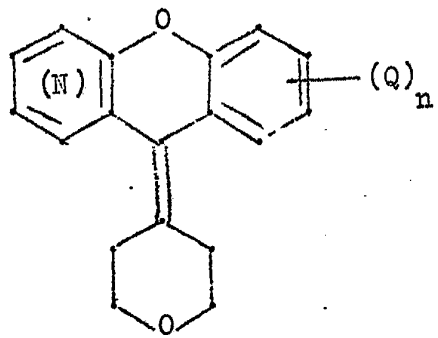




5.



10.



15.

Se trata el azaxanteno con butil-litio y, sin aislación del intermediario así obtenido, se trata con tetrahidro- γ -pirona. Al complejo así obtenido se le hidroliza y se deshidrata el compuesto hidroxilado al compuesto tetrahidro-piranilideno deseado.

20.

Se puede también introducir primeramente el grupo γ -pirona, deshidratar al derivado de piranilideno, transferir el compuesto, así obtenido, al derivado piridilo, y reducir el compuesto de piridilo al compuesto de piperidili-



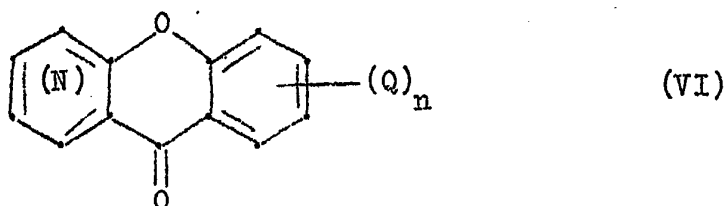
13

deseado.

Se puede obtener los compuestos de partida de los procedimientos precedentes, de acuerdo con procedimientos conocidos para la preparación de compuestos que tienen una estructura similar.

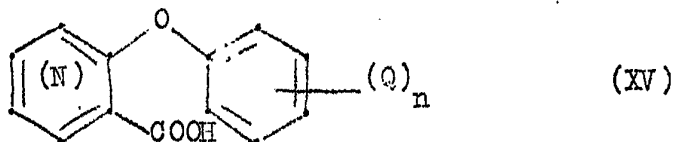
5.

Se puede preparar los intermediarios de la fórmula general VI:




10.

mediante un procedimiento que se caracteriza por someter a condensación intramolecular un compuesto de la fórmula general:



15.

donde , Q y n están de acuerdo con lo definido más

arriba, o un derivado reactivo del mismo en el grupo carboxilo.

20.

Los derivados preferidos en el grupo carboxilo son los nitrilos (-C≡N) y los halogenuros de ácido (de preferencia -COCl).

25.

De preferencia se efectúa la ciclización del ácido fenoxipiridinacarboxílico (XV) y del correspondiente nitrilo mediante calentamiento del ácido con ácido pifosfó-



rico en la gama de temperatura de aproximadamente 100 a 160°C de modo que la ciclización se produce dando por resultado la formación de la cetona. Es bien evidente que la elección del ácido fenoxipiridinacarboxílico determinará el isómero particular producido.

- 5.
- Se lleva a cabo la preparación de los azoxantenos, es decir los compuestos de la fórmula VI en que se reduce el grupo 5-ceto a una fracción molecular metileno (CH₂), que son los compuestos de partida en la reacción F, primeramente reduciendo químicamente la fracción molecular 5-ceto al correspondiente carbinol al cual se reduce a su vez al metileno. Se puede efectuar esto con borohidruro de sodio, con polvo de cinc en amoníaco, o mediante reducción catalítica utilizando óxido de platino o níquel de Raney. Se puede convertir los carbinoles al metileno mediante cloración con cloruro de tionilo y reemplazando entonces el átomo de cloro con hidrógeno por reflujo del intermediario clorado en presencia de una mezcla que contiene polvo de cinc, ioduro de potasio y ácido acético. Los siguientes Ejemplos I a XV ilustran los diversos procedimientos para la preparación de los compuestos finales.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 1

5-hidroxi-5-(N-metil-4-piperidil)-5H[1]benzopirano[2,3-b]píridina

- 25.
- Se disuelven 5 g de metal sodio en aproximadamente 500 ml de amoníaco líquido anhidro y se agrega una suspensión que contiene 19,7 g de 5H[1]benzopirano[2,3-b]piridin-5-ona en 250 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita la mezcla resultante durante 25 a 30 min y se agrega una solu-



- ción que contiene 13,3 g de N-metil-4-cloropiperidina recién destilada, en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante 4 a 6 hr y se deja que la mezcla repose durante otras 14 hr. Se agrega amoníaco líquido y 20 g de
5. cloruro de amonio. Se descompone la mezcla de reacción mediante la adición, gota a gota, de aproximadamente 100 ml de agua y se extrae la mezcla en cloroformo. Se lava con agua, se evapora el solvente clorofórmico y se tritura el residuo con éter de petróleo. Se recrystaliza el producto en una mezcla
10. de benceno y éter de petróleo de modo de obtener el carbinol de este ejemplo, punto de fusión 208-210°C.

Siguiendo el procedimiento del precedente ejemplo, pero utilizando los compuestos de partida apropiados, se obtiene los siguientes compuestos:

15. 5-hidroxi-5-(4-piperidil)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina
5-hidroxi-5-(N-metil-4-piperidil)-8-cloro-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, punto de fusión 247-250°C
5-hidroxi-7-cloro-5-(N-metil-4-piperidil)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, punto de fusión 181-185°C; el análogo
20. 8-fluorado tiene un punto de fusión de 210-212°C; el análogo 8-metoxilado tiene un punto de fusión de 203-205°C
10-hidroxi-10-(N-metil-4-piperidil)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina, punto de fusión 170-171°C, y el análogo 2-aza tiene un punto de fusión de 155-157°C.
25. 10-hidroxi-10-(N-metil-4-piperidil)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina (bajo la forma del diclorhidrato), punto de fusión 105-107°C
5-hidroxi-5-(N,N-dimetilaminopropil)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, punto de fusión 116-118°C.



EJEMPLO 2

5-hidroxi-5-(N-metil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

- Se prepara el reactivo de Grignard a partir de
5. 7,2 g de metal magnesio y 48,9 g de N-metil-4-cloropiperidina en 300 ml de tetrahidrofurano y, utilizando un cristal de iodo y 1 cm³ de bibromuro de etileno como catalizador, se somete la mezcla a reflujo hasta que se consume el metal magnesio (2-3 hr) y se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se agrega una suspensión de 21,5 g de 5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-5-ona en 200 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla resultante durante 6 a 8 hr a la temperatura ambiente. Se descompone la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio (10%) y se extrae en cloroformo.
15. Se concentra hasta un residuo y se recristaliza en éter de modo de obtener el carbinol de este ejemplo, punto de fusión 208-210°C.

EJEMPLO 3

5-(N-metil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

20. Sobre baño de vapor se calienta durante 20 a 24 hr una mezcla que contiene 10 g del carbinol del Ejemplo 1 y 400 g de ácido polifosfórico. Se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo y se la hace alcalina con hidróxido de sodio. Se extrae en cloroformo. Se lava con agua el extracto cloroformico y se le concentra hasta un residuo. Se recristaliza el residuo en acetonitrilo y acetato de etilo de modo de obtener 5-(N-metil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, punto de fusión 125-127°C. En una manera similar se obtiene los análogos 8-fluorado (punto de fusión 106-108°C),
- 25.



8-metoxilado (punto de fusión 137-138°C), 7-clorado (punto de fusión 143-145°C) y 8-clorado (punto de fusión 142-144°C).

EJEMPLO 4

5--(N-metil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano [2,3-b]piridina

5. A la temperatura ambiente se agita una mezcla de 10 g del carbinol del Ejemplo 1 con 200 ml de ácido sulfúrico al 85% durante 2 hr. Se vierte la mezcla resultante en hielo y se neutraliza con hidróxido de sodio. Se extrae en cloroformo, se lava con agua y se concentra el extracto cloroformico hasta un residuo. Se recristaliza el producto en acetonitrilo y acetato de etilo.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 5--(N- β , β , β -trifluoretil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

15. A una solución que contiene 21,2 g de bromuro de cianógeno en 100 ml de benceno se agrega una solución que contiene 59,6 g de 5--(N-metil-4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina en 3 lt de acetona. Se deja agitar la solución durante la noche a la temperatura ambiente. Se filtra y se concentra el filtrado hasta un residuo. Se agrega éter de petróleo al residuo, se filtra el producto y se recristaliza el producto en etanol-agua. Se disuelve el intermediario N-ciano en una mezcla que contiene 60 ml de ácido clorhídrico, 600 ml de ácido acético y 400 ml de agua, y a la
20. mezcla resultante se la somete a reflujo durante 20 horas con agitación. Se concentra hasta sequedad la solución resultante. Se neutraliza con hidróxido de amonio y se extrae en cloroformo. Se separa por evaporación el cloroformo y se recristaliza el residuo en hexano de modo de obtener 5--(4-pi-

13



- peridileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina. Se prepara una solución que contiene 13,2 g de 5-(4-piperidileno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina en 150 ml de xileno y se agrega 6 g de triclorometansulfonato de trifluoretilo, y se somete la mezcla resultante a reflujo durante 15 hr. Se enfría y se filtra la mezcla de reacción, y se evapora el xileno. Al residuo se le extrae varias veces en éter de petróleo a reflujo. Se concentra los extractos de éter de petróleo hasta recristalización incipiente. Se recristaliza en hexano, punto de fusión 123-125°C.
- 5.
- 10.

Mediante el empleo de los reactivos de partida apropiados, y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos precedentes, se produce:

- 10-(N-metil-3-piperidileno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(N-metil-3-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(N-trifluoretil-4-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(N-trifluoretil-3-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(3-dimetilamino-propilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(3-dimetilamino-2-metilpropilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-b]piridina; 10-(3-metilaminopropilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-p]piridina; 10-(dimetilaminoetilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-p]piridina; 10-(N-metil-4-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(N-metil-3-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(N-trifluoretil-4-piperidilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(3-dimetilaminopropilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(3-dimetilamino-2-metilpropilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(3-metilaminopropilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina; 10-(di-
- 15.
- 20.
- 25.



- metilaminoetilideno)-10H[1]benzopirano[3,2-c]piridina y los análogos 7-clorado, 7-bromado, 7-metoxilado, 7,8-dimetoxilado, 7,8-dihidroxilado, 8-clorado, y otros análogos Q-sustituidos de cada uno de los precedentes, y 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(N-metil-3-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(N-trifluoretíl-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(N-trifluoretíl-3-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(dimetilamino- α -metilpropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(3-etilaminopropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(dimetilaminoetilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-c]piridina; 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-a]piridina; 5-(N-metil-3-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-a]piridina; 5-(N-trifluoretíl-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(N-trifluoretíl-3-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(3-dimetilaminopropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(dimetilamino- α -metilpropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, 5-(3-metilaminopropilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina; 5-(dimetilaminoetilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, y los análogos 8-clorado, 8-bromado, 8-metoxilado, 7,8-dimetoxilado, 7,8-dihidroxilado, 7-clorado, 8-hidroxilado, y otros análogos Q-sustituidos, de cada uno de los precedentes, siendo también susceptibles dichos compuestos a procedimientos de hidrogenación de los Ejemplos descritos más adelante, para producir su análogo saturado.

EJEMPLO 6.



5--(N-metil-4-piperidil)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

5. En un sacudidor de Parr se hidrogena una solución de 6,8 g de 5--(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano [2,3-b]piridina en 100 ml de etanol en presencia de 0,5 g de óxido de platino bajo una presión de hidrógeno de 3,51 kg/cm² hasta que se ha absorbido una cantidad equivalente de hidrógeno. Se filtra y se concentra el filtrado hasta un residuo, y se le recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 7

10. Maleato de 5--(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano [2,3-b]piridina

15. Se disuelve 12,9 g de 5--(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina en 50 ml de acetato de etilo. Se agrega una solución de 5,8 g de ácido maléico en 100 ml de acetato de etilo a reflujo, y se somete a reflujo durante 10 min. Se deja enfriar, se filtra y se recristaliza en etanol-éter de modo de obtener maleato de 5--(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, punto de fusión 204-206°C.

20. EJEMPLO 8

5--(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

25. Se prepara un reactivo de Grignard en 250 ml de tetrahidrofurano utilizando 4,8 g de metal magnesio y 26,6 g de N-metil-4-piperidina, con un cristal de iodo y 0,5 ml de dibromuro de etileno como catalizadores. A la solución de Grignard, agitada y sometida a reflujo, se agrega gota a gota una solución de 2-fenoxi-3-cianopiridina (29,5 g en 100 ml de tetrahidrofurano) y se calienta sobre baño de vapor durante 15 hr. Se destila bajo presión reducida hasta que se



ha separado aproximadamente $3/4$ del tetrahidrofurano, y se descompone la mezcla de reacción mediante el agregado de una solución de cloruro de amonio al 10%. Se extrae el producto en benceno. Se seca y se destila la (2-fenoxi-3-piperidil)-(N-metil-4-piperidil)-cetimina así obtenida.

5. Se agrega 14,6 g de la imina a 750 g de ácido polifosfórico y se calienta con agitación entre 180 y 185°C durante 6 hr. Se enfría y se vierte la mezcla resultante en agua enfriada con hielo. Se basifica con hidrógeno de sodio y se extrae el producto en cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con agua y se la destila. Se recristaliza el residuo en hexano de modo de obtener el producto deseado que posee un punto de fusión de 125-127°C.

EJEMPLO 9

15. 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piperidina

Se prepara un reactivo de Grignard en 250 ml de tetrahidrofurano usando 4,8 g de metal magnesio y 26,6 g de N-metil-4-piperidina, con un cristal de iodo y 0,5 ml de dibromuro de etileno como catalizadores. A la solución de Grignard, agitada y sometida a reflujo, se agrega gota a gota una solución de 2-fenoxi-3-cianopiridina (29,5 g en 100 ml de tetrahidrofurano) y se calienta sobre baño de vapor durante 15 hr.

20. Se agrega 150 ml de ácido clorhídrico al 25% y se calienta sobre baño de vapor durante 6 a 8 hr. Se concentra la mezcla resultante bajo presión reducida hasta aproximadamente 50 ml y se vierte el concentrado en agua. Se basifica la solución con hidróxido de amonio y se extrae la



(2-fenoxi-3-piperidil)-(N-metil-4-piperidil)-cetona en éter/
cloroformo. Se seca y se destila la cetona.

- 5. Se agrega 14,7 g de la cetona a 750 g de ácido polifosfórico y se calienta con agitación entre 180 y 185°C durante 6 hr. Se enfría y se vierte la mezcla resultante en agua enfriada con hielo. Se basifica con hidróxido de sodio y se extrae el producto en cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con agua y se destila. Se recristaliza el residuo en hexano de modo de obtener el producto deseado
- 10. que tiene un punto de fusión de 125-127°C.

EJEMPLO 10

5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

- 15. Se disuelve 14,7 g de N-óxido de 1-aza-5-(N-metil-4-piperidilideno)-xanteno en 500 ml de CHCl₃ seco y se enfría hasta 0-5°C. Gota a gota se agrega una solución de 35 g de tricloruro de fósforo en 50 ml de CHCl₃ manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C.

- 20. Después de completar la adición, se deja calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se la calienta sobre baño de vapor durante 2 hr. Se enfría y se vierte en agua enfriada con hielo y se basifica con NaOH. Se extrae varias veces en CHCl₃. Se lava los extractos con agua, se separa el solvente y se recristaliza el residuo en una mezcla benceno/petróleo. Se puede también llevar a cabo la reducción en la manera que se describe más adelante.
- 25.

Se disuelve 14,7 g del N-óxido en 200 ml de metanol y se agrega catalizador níquel de Raney (recién preparado). En un hidrogenador Parr se reduce a una presión de H₂ de aproximadamente 4,2 kg/cm² hasta que se ha absorbido la



cantidad teórica de H_2 (0,05 mol). Se separa el catalizador por filtración y se concentra la solución metanólica hasta sequedad. Se recristaliza el residuo en una mezcla benceno/petróleo.

5.

EJEMPLO 11

5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

Se disuelve 10 g de 1-aza-2-carboxi-5-(N-metil-4-piperidilideno)-xanteno en 200 cc de quinolina. Se agrega 0,5 g de polvo de cobre y se calienta a reflujo durante 2

10.

a 6 horas. Se separa por filtración el catalizador y se concentra bajo presión reducida hasta un residuo. Se cristaliza en solvente usuales.

EJEMPLO 12

5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

15.

Se prepara una suspensión de 2,4-g (0,1 mol) de hidruro de sodio en benceno anhidro. Con agitación y a reflujo se agrega una solución de 1-aza-5-(4-piperidilideno)-xanteno (11,7 g) en benceno (50 ml) y se somete a reflujo durante 3 hr. Se enfría por debajo de la temperatura ambiente y se agrega una solución de MeI (14,2 g en 10 ml de benceno) y se somete a reflujo durante 16 a 18 hr. Se extrae el producto en HCl al 10%. Se basifica el extracto ácido con NaOH, se extrae en $CHCl_3$ y se separa el solvente.

20.

EJEMPLO 13

25.

5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

Se disuelve 11,7 g del compuesto 1-aza-5-(4-piperidilideno)-xanteno en 25 g de ácido fórmico. Con enfriamiento se agrega lentamente 25 ml de solución de formalina al 37% y se calienta lentamente sobre baño de vapor hasta que se apa-



cigüa la reacción exotérmica inicial. Se calienta sobre baño de vapor durante 8 a 10 hr. Se agrega HCl al 10% hasta que la solución es ácida y se concentra hasta sequedad sobre baño de vapor bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en H₂O, se extracta y se descarta el lavado etéreo, se basicifica la solución ácida con NH₄OH y se extrae el producto deseado en CHCl₃. Se separa el CHCl₃ y se recristaliza el producto final.

EJEMPLO 14

10. 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

Se disuelve 11,7 g de 1-aza-5-(4-piperidilideno)-xanteno en metanol (200 ml). Se agrega una solución de formalina (37%, aproximadamente 10 ml) y se reduce a una presión de H₂ de 4,2 kg/cm² en presencia de 1 g de paladio al 5% sobre carbón. Se separa el catalizador por filtración se separa el solvente y se recristaliza el producto final.

EJEMPLO 15

5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina

20. Se enfría una solución de n-BuLi (0,25 mol) en éter hasta -30°C y gota a gota se agrega una solución etérea (500 ml) de 1-azaxanteno (36,6 g). Se deja agitar a -30°C durante 1/2 hr y a esta temperatura se agrega una solución de 20 g de tetrahidro- γ -pirona. Se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se calienta durante 4 a 6 hr, con agitación sobre baño de vapor. Se agrega agua y se extrae en éter. Se separa el éter y, al residuo, se agrega 100 ml de H₂SO₄ al 85% y se agita a la temperatura ambiente durante 2 hr. Se vierte en hielo, se basicifica con NH₄OH y se extrae en CHCl₃. Se lava el extracto con agua y se separa el sol-



vente. El residuo es el (tetrahidropiraniideno)-1-azaxan-
teno.

5. En una autoclave se introduce 20,4 g del compuesto tetrahidro-piraniideno y 200 ml de metanol que contiene metilamina (20 30 g). Se calienta en una autoclave durante 10 a 15 hr entre 140 y 160°C. Se enfria y se ventila la autoclave, y se retira el metanol. Se recristaliza el producto final.

10. Se puede tambien disolver 20,4 g del compuesto tetrahidropiraniideno en 250 ml de HBr al 48% y se agita sobre bafio de vapor durante 3 hr. Se separa el solvente en exceso, mediante destilacion bajo presion reducida, y se disuelve el residuo en metanol (200 ml). Se satura la solucion metanolica en metilamina anhidra y se transfiere esta mezcla a una
15. autoclave. Se continua de acuerdo con lo descrito mas arriba.

Los compuestos de la presente invencion poseen las inherentes caracteristicas de uso aplicado, como relajantes de los musculos bronquiales. Por consiguiente, se puede ca-
20. racterizar los compuestos de la presente invencion como bronquiodilatadores que son utiles en el tratamiento de transtornos pulmonares caracterizados por congestion bronquial y/o constriccion bronquial, tales como bronquitis, enfisema, asma bronquial, edema pulmonar y neumoconiosis.

25. De acuerdo con los resultados de un ensayo modificado de histamina en aerosol (proyectado para medir el efecto de medicamentos sobre el tiempo de iniciacion de disnea inducida por histamina), se ha comprobado tambien que los compuestos de la presente invencion aumentan considerablemente



el tiempo necesario para inducir disnea en animales (por ejemplo cobayo). Colateralmente este ensayo constituye una medición in vivo de la capacidad del medicamento para dilatar el músculo bronquial. En otras palabras, el compuesto

5. causa una verdadera dilatación del músculo bronquial, en vez de contrarrestar solamente los efectos de la histamina que está presente.

Además de los precedentes métodos de ensayo, se ha comprobado también que los compuestos son eficaces en el

10. "anti-IgE screen" (PCA) (ver Journal of Parasitology, vol. 53, pg. 752, 1967), (por ejemplo a razón de 0,2 a 2,5 mg/kg de peso del cuerpo) para la prevención de la liberación de histamina. Esto sugiere que el mecanismo de acción de los compuestos de la presente invención es en verdad único. En

15. efecto, de acuerdo con otra técnica de ensayo (ver Journal of Immunology, vol. 100, pg. 622, 1968), se ha comprobado que los compuestos de la presente invención manifiestan una inhibición de la liberación de histamina de células peritoneales de ratas aisladas. Los compuestos preferidos de la presente

20. invención bloquean la liberación de histamina de acuerdo con el ensayo precedente, a concentraciones 10^{-3} a 10^{-5} molar,

En la práctica, en base a estudios farmacológicos normalizados, con animales, particularmente el cobayo, se ha comprobado que la administración oral de 0,1 a 5 mg/kg

25. de peso del cuerpo del animal por dosis, permite estimular el efecto broncodilatador deseado, y que se puede administrar dicha dosis 1 a 4 veces por día.

Naturalmente, en todos los casos, el nivel de dosis oral diaria óptima, que es útil en el control de transtornos



pulmonares, variará de acuerdo con la potencia del compuesto específico, la severidad de la condición sometida a tratamiento, como así también la sensibilidad de reacción del huésped animal al cual se está tratando.

5. Tal como sucede con la mayoría de las clases de compuestos terapéuticamente útiles, ciertas subclases y ciertos compuestos específicos resultan más eficaces que otros miembros de la clase general. Entre los compuestos de la presente invención, son broncodilatadores preferidos los derivados de aminoalquilideno, es decir aquellos compuestos de la fórmula I en que W y R forman conjuntamente un segundo enlace. Compuestos especialmente preferidos son aquellos derivados en los cuales A representa N-metil-4-piperidilideno, dimetilaminopropilideno, dimetilaminoetilideno y N-trifluoretil-4-piperidilideno.
10. Azaxantenos preferidos son los isómeros 1-aza de la fórmula I (es decir aquellos 5H[1]benzopirano [2,3-b]piridinas que tienen los sustituyentes aminoalquilideno mencionados más arriba). De particular interés terapéutico es la 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]
15. piridina debido a su acción directa sobre los bronquios y por lo tanto este compuesto resulta especialmente apropiado para aplicación oral por sus efectos broncodilatadores directos. Otros compuestos de particular interés por su efecto broncodilatador son la 7-cloro-5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, 8-cloro-5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina y 5-(N-trifluoretil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina.
- 20.
- 25.

Además de las precedentes características de uso terapéutico, se ha comprobado también que los compuestos de



3-azaxanteno son útiles como agentes CNS que son apropiados para controlar el comportamiento agresivo indeseable. Para esta característica de uso terapéutico es particularmente apropiada la 10-dimetilaminopropilideno-10H[1]benzopirano

5. [2,3-c]piridina.

Las composiciones de materia terapéutica aquí desc-
criptas pueden ser administradas parenteral, enteralmente,
o mediante técnicas de inhalación como por ejemplo mediante
el uso de aerosoles y otros métodos, de inhalación. De

10. preferencia se administra los compuestos oralmente, efectuán-
dose mejor la administración oral mediante incorporación de
los compuestos de la presente invención en forma de dosis
tales como tabletas, cápsulas, elixires, soluciones, sus-
pensiones y similares. Más adelante se describe respecti-
15. vas formas de realización de las formulaciones que contienen
las composiciones de la presente invención.

FORMULACION DE TABLETAS

	<u>Fórmula</u>	<u>Mg/tableta</u>
	Maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]	
20.	benzopirano[2,3-b]piridina	100,00
	Acido cítrico	1,00
	Lactosa	33,00
	Fosfato dicálcico	70,00
	Pluronic, F-68 (denominación comercial)	30,00
25.	Lauril sulfato de sodio	15,00
	Polivinilpirrolidona	15,00
	Carbowax 1500 (denominación comercial)	5,00
	Carbowax 6000 (denominación comercial)	45,00
	Alcohol 3A, 50 ml/1000 tabletas	



Almidón de maíz 30,00

Seco

Lauril sulfato de sodio 3,00

Estearato de magnesio 3,00

5. Peso de la tableta 350,00

Procedimiento

- Se mezcla conjuntamente el maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, ácido cítrico, Pluronic F-68 (denominación comercial), Lauril sulfato de sodio, lactosa y fosfato dicálcico. Se tamiza a través de un tamiz de malla N° 60. Se granula la mezcla, así tamizada con una solución alcohólica que contiene la polivinilpirrolidona, Carbowax 1500 y 6000. Se agrega alcohol adicional, si fuera necesario, para llevar la mezcla de polvo hasta una masa pastosa. Se agrega almidón de maíz y se sigue mezclando hasta que se forman gránulos húmedos uniformes. Se hace pasar la granulación húmeda a través de un tamiz N° 10 y se seca en un horno a 100°C durante 12 a 14 hr. Se tamiza la granulación secada mediante el uso de un tamiz N° 16, se agrega lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, se mezcla y se comprime en una máquina para producir tabletas, de acuerdo con las especificaciones.

FORMULACION DE CAPSULAS

<u>Fórmula</u>	<u>Mg/cápsula</u>
25. Maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1] benzopirano[2,3-b]piridina	100,00
Acido cítrico	1,00
Pluronic F-68 (denominación comercial)	40,00
Lauril sulfato de sodio	20,00



Lactosa	238,00
Estearato de magnesio	<u>1,00</u>
	400,00

Procedimiento

5. Se mezcla conjuntamente el maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina, ácido cítrico, Pluronic F-68, lauril sulfato de sodio y lactosa. Se hace pasar a través de un tamiz N° 80. Se agrega el estearato de magnesio, se mezcla y se encapsula en cápsulas de gelatina en dos piezas del tamaño apropiado.

FORMULACION PARENTERAL

<u>Fórmula</u>	<u>mg/ 10 ml</u>
Maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina	200,00
15. Alcohol bencílico, UF	50,00
Metil parabeno, USP	18,00
Propil parabeno, USP	2,00
Agua	10 ml

Procedimiento

20. Se disuelve los parabenos en aproximadamente 8,5 ml de agua entre 60 y 70°C. Se enfría la solución a 40°C y se agrega el alcohol bencílico. Se enfría la solución resultante hasta la temperatura ambiente y se disuelve el maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H[1]benzopirano[2,3-b]piridina.
25. Se filtra la solución a través de un filtro esterilizador en un receptáculo estéril.

Con esta solución se llena ampollas de tamaño apropiado, se tapan flojamente y tratan en autoclave durante 1/2 horas a 121°C (1,05 kg/cm²). Cada mililitro de esta formula-



ción proporciona 20 mg de compuesto activo.

FORMULACION PARA ELIXIR

<u>Fórmula</u>	<u>g/lt</u>
Maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H/1/	
5 benzopirano/2,3-b/ piridina	10,00
Citrato de sodio, USP	10,00
Benzoato de sodio, USP	1,0
Solución de sorbitol, USP	200,00
Glicol propilénico, USP	50,0
10 Sacarosa, calidad comestible	600,0
Aceite de mente	0,1 ml
Agua purificada, USP, c. s. p.	1,0 lt

Procedimiento

15 Sucesivamente se disuelve el citrato de sodio, benzoato de sodio y maleato de 5-(N-metil-4-piperidilideno)-5H/1/benzopirano/2,3-b/ piridina en aproximadamente 300 a 400 ml de agua purificada, con agitación y calentamiento moderado. Se agrega la solución de sorbitol, el glicol propilénico y la 20 sacarosa y se agita hasta homogeneidad. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agrega el aromatizante aceite de mente. Se agrega 5 g de un auxiliar de filtración apropiado (Hi Flex super cel-Johns Manville /denominación comercial/) y se filtra la solución. Se ajusta el volumen de la solución a 1,0 lt mediante agua purificada adicional. Se 25 embotella el elixir en envases de tamaño apropiado. Cada

9.8.73



cucharita de té (5 ml) de esta formulación proporciona 50 mg del ingrediente activo (broncodilatador).

5

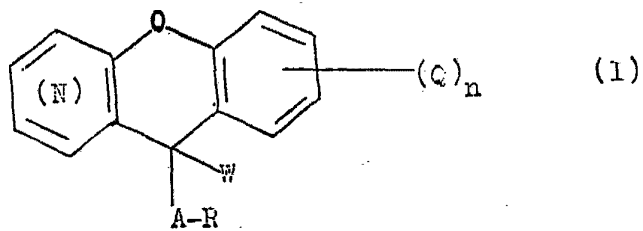
REIVINDICACIONES

10


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:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirano, de la fórmula general I:

15



20

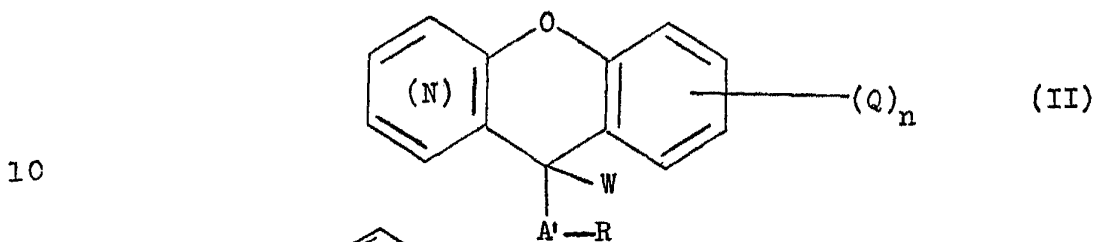
y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde  representa un anillo de piridina; Q representa halógeno, polihaloalquilo inferior, hidroxilo o alcoxilo inferior, n es 0, 1 ó 2; A representa 3- ó 4-piperidilideno N-no sustituido o sustituido con N-alquilo inferior o polihaloalquilo inferior o un grupo aminoalquilideno no sustituido o susti-


25

9.8.73



5 tuido con monoalquilo o dialquilo inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono en la fracción de alquilideno con por lo menos 2 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el núcleo tricíclico; y W representa hidrógeno o hidroxilo y R es hidrógeno, o W y R forman juntos un segundo enlace, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general:



15 en donde , Q, n, R y W son tal como se han definido anteriormente y A' representa 3- ó 4-piperidilideno o un grupo aminoalcoholideno que tiene 2 a 4 átomos de carbono con al menos 2 átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el núcleo tricíclico, se N-alcohila en el grupo A' y el compuesto así obtenido de fórmula I, se sista en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el grupo N-alcoholo introducido es el grupo metilo y la N-metilación de un compuesto de fórmula II, se efectúa por medio de yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio.

25 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el grupo N-alcoholo introducido es el grupo metilo y la N-metilación de un compuesto de la fór-

9.8.73



mula II, se efectúa por tratamiento con formalina en presencia de ácido fórmico o por tratamiento con formalina en una solución de metanol seguida por reducción por hidrógeno.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la 10-
-(4-piperidilideno)-10H-[1]-benzopirano-[3,2-b]-piridina está N-metilada en el resto de piperidilideno.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la
5-(4-piperidilideno)-5H-[1]-benzopirano-[2,3-b]-piridina está N-metilada en el resto de piperidilideno.

6ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirano.

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

Este Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

13 AGO. 1973

Madrid,

P.A.

© Oscar Lo Blasburg
Por Patente

[Handwritten signature]

9.8.73
AMF