

426739 24 JUN. 1974

P.- 57.754

Case No.
F-2130 D

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

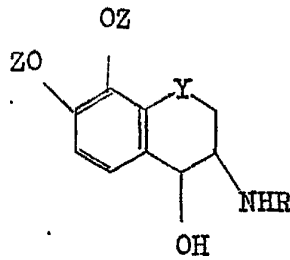
establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN METODO PARA OBTENER COMPUESTOS BICICLICOS UTI-
LES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA Y LA ARRITMIA"

(Clase Internacional C07d)

14-6-74.

Este invento se refiere a nuevos compuestos de fórmula general:



10 en donde Y representa -O- o un grupo metileno, Z representa hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y R representa hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que son útiles como medicinas para el tratamiento del asma o de la arritmia.

15 Como medicinas para el tratamiento del asma, se han empleado extensamente isoproterenol y metaproterenol, ambos de los cuales tienen una acción estimulante de los receptores beta-adrenérgicos. No obstante, si bien el isoproterenol tiene una acción broncodilatadora de la que se dice que está asociada con los receptores β_2 -adrenérgicos, tiene potentes efectos secundarios de estimulación cardíaca de los que se dice que están asociados con los receptores β_1 -adrenérgicos; por otro lado, el metaproterenol tiene sólo moderados efectos secundarios del tipo antedicho pero es inferior

20

25

14-6-74.

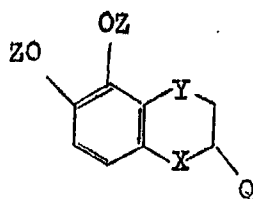
en cuanto a la actividad broncodilatadora. Por lo tanto, ninguno de ellos es satisfactorio.

5 La situación antedicha dio un gran impulso a intensas investigaciones de la firma solicitante, que ha conducido a la obtención de éxito en la síntesis de los nuevos compuestos de fórmula (I), que tienen una actividad broncodilatadora más potente que la del isoproterenol y, además, tienen sólo moderados efectos de estimulación β_1 -adrenérgicos o están sustancialmente
10 desprovistos de tales efectos.

Por lo tanto, el objeto principal del presente invento es crear los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como medicinas para el tratamiento del asma o
15 de la arritmia.

Otro objeto del presente invento es crear procedimientos para la producción de compuestos de fórmula (I) y de sus sales.

20 Los presentes compuestos de fórmula (I) son producidos por reducción de un compuesto de la fórmula general:

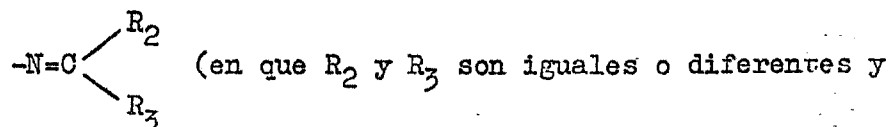


(II)

25

14-6-74.

en donde Y y Z tienen los mismos significados que arriba se indican, X representa $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ ó $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}$, y Q representa un grupo amino o alcoholamino de la fórmula general -NHR (en que R tiene los mismos significados que arriba se indican), un grupo acilamino de la fórmula general -NHCOR₁ (en que R₁ representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o un grupo alcoholidenamino de la fórmula general



10 cada uno representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, no siendo mayor de 5 el número de átomos de carbono incluidos en ambos grupos alcoholo R₂ y R₃), con la condición de que se excluye el caso en que X representa $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}$ y Q representa un grupo amino o alcoholamino.

15

Refiriéndose a las fórmulas generales

(I) y (II) antedichas, el grupo alcoholo designado por Z ó R puede ser de cadena recta o ramificada y no tiene más de 6 átomos de carbono. Para este grupo alcoholo se citan los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, ter-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexi

20

23

14-6-74.

lo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metil-propilo.

5

Como grupo alcoholo inferior que está representado por R_1 en el caso en que Q, en la fórmula general (II), representa $-NHCOR_1$ o que está representado por R_2 o R_3 en el caso, en que Q en la fórmula general

10

(II), representa $-N=C \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$, se citan como ejemplos

los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, ter-pentilo, 1-etilpropilo.

15

Las reacciones de reducción en el procedimiento antedicho se realizan normalmente mediante un método de reducción apropiadamente seleccionado, dependiendo del material de partida que se emplee en cada caso, tomado entre los métodos convencionales que se indican seguidamente: (1) reducción catalítica con platino, paladio o similares a título de catalizador, (2) reducción por medio de un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, cianoboro hidruro de litio o similares, (3) reducción según

20

25

14-6-74.

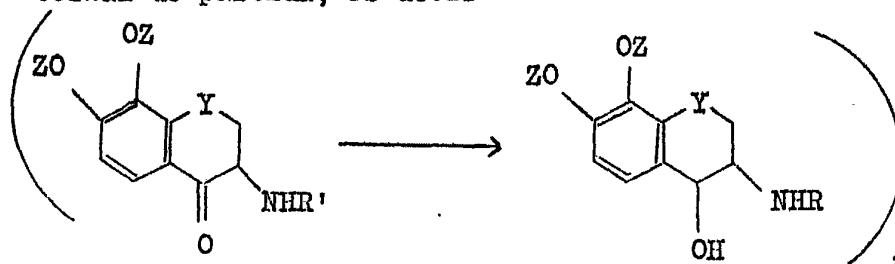
Meerwein-Ponndorf-Verley mediante un alcóxido de aluminio, por ejemplo isopropóxido de aluminio, (4) reducción por medio de sodio metálico, magnesio metálico o similares, por ejemplo, con alcohol, (5) reducción mediante polvo fino de zinc, por ejemplo con álcali cáustico, (6) reducción mediante un metal tal como hierro o zinc con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, (7) reducción electrolítica, (8) reducción con la ayuda de enzimas reductoras. Deberá entenderse que, aparte de los métodos antedichos, puede emplearse cualquier método que sea capaz de reducir un grupo carbonilo para formar un alcohol, o de saturar un doble enlace de un grupo alcoholidenamino. Si bien la temperatura de reacción varía con los diferentes métodos de reducción, ésta se encuentra preferiblemente dentro del margen de -20 a 100°C, hablando de modo general. Esta reacción se lleva a cabo normalmente a la presión atmosférica, pero en ciertos casos se puede realizar a presión reducida o a presión elevada. Las reacciones de reducción se efectúan usualmente en presencia de un disolvente apropiado. El disolvente es de tipo opcional, siempre que sea capaz de disolver, en mayor o menor grado, al material de partida y no afecte desfavorablemente a la reacción, por ejemplo agua, un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc.), un éter

14-6-74.

(por ejemplo dimetil-éter, dietil-éter, metiletil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), un éster (por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo, etc.), una cetona (por ejemplo acetona, metil-etil-cetona, etc.), un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc.), o una mezcla de dos o más de ellos.

En el método del presente invento los materiales de partida de la fórmula general (II) incluyen diversos compuestos, que proporcionan respectivamente correspondientes compuestos objeto del invento. Por lo tanto, dependiendo del material de partida y del compuesto objeto del invento deseado, los medios y las condiciones de reducción apropiados se seleccionan entre los arriba mencionados.

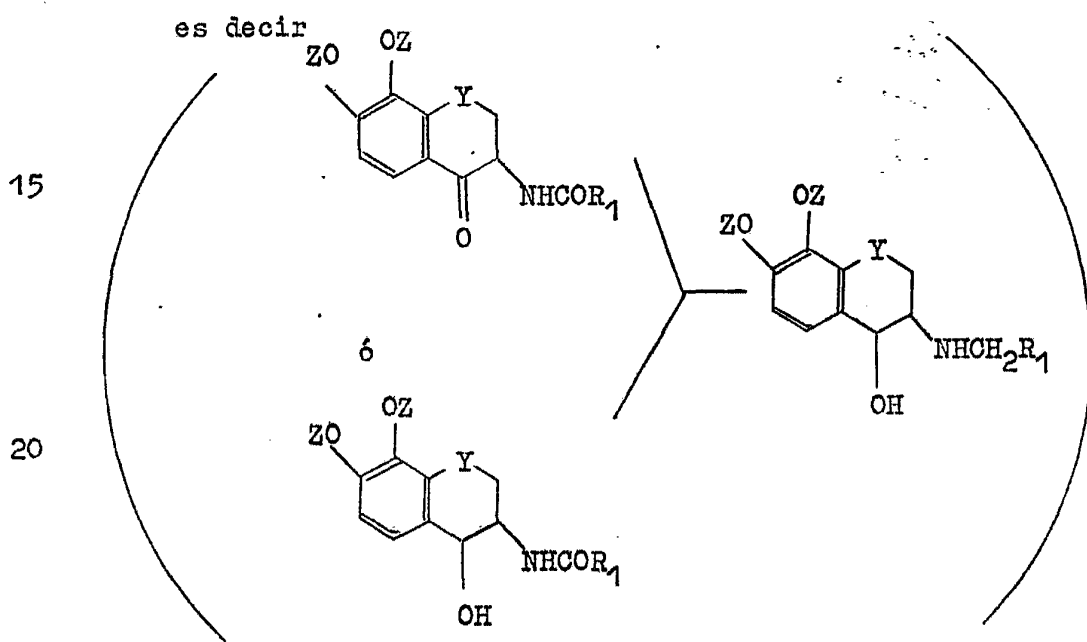
Por ejemplo, en un caso en que un compuesto de fórmula (II) en que X $\overset{Q}{-C-}$ Z es un grupo alcohol y Q es un grupo amino o alcoholamino se emplea como material de partida, es decir



14-6-74.

(R' : H o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono), los medios y las condiciones de reducción se pueden seleccionar opcionalmente entre los arriba mencionados, y en el caso en que un compuesto de fórmula (II) en que X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, Z es hidrógeno y Q es amino o alcoholamino se emplea como material de partida, se utiliza preferiblemente la reducción catalítica.

Mientras que en un caso en que un compuesto de fórmula (II) en que Q es -NHCOR_1 se emplea como material de partida,



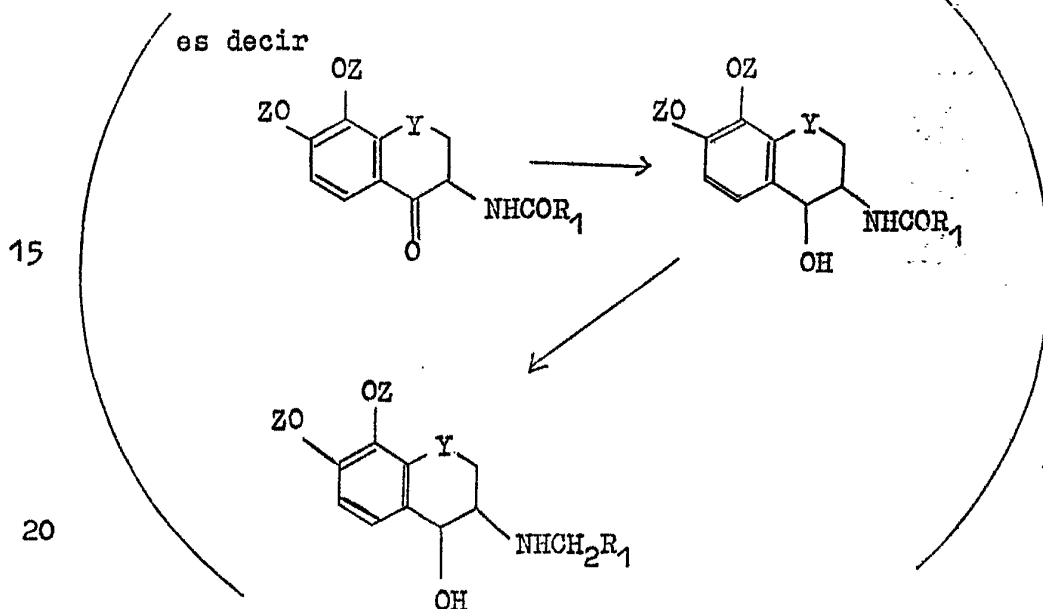
25 se requieren condiciones de reducción relativamente se
14-6-74.

veras. Los medios más típicos para este fin consisten en efectuar la reducción utilizando el método (2) arriba mencionado con calentamiento a temperaturas de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C.

5

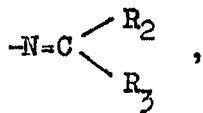
En el caso que se acaba de mencionar arriba, en que se emplea un compuesto de fórmula (II) en que X es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, se supone que se produce de modo intermedio un compuesto (II) en que X es $\overset{\text{OH}}{\parallel}{\text{C}}$

10



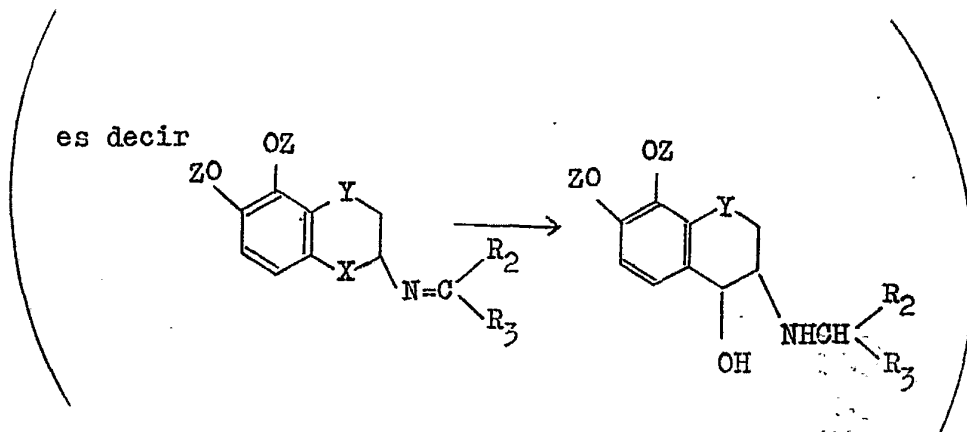
En el caso en que se emplea como material de partida un compuesto de fórmula (II) en que Q es

25



14-6-74.

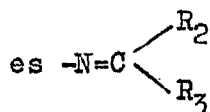
5



10

se emplean preferiblemente los métodos de reducción (1) y (2) arriba mencionados.

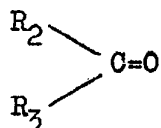
Este compuesto de fórmula (II) en que Q



es preparado haciendo reaccionar el com-

15

puesto de fórmula (II), en que Q es un grupo amino, con una cetona ó un aldehído de la fórmula general



(III)

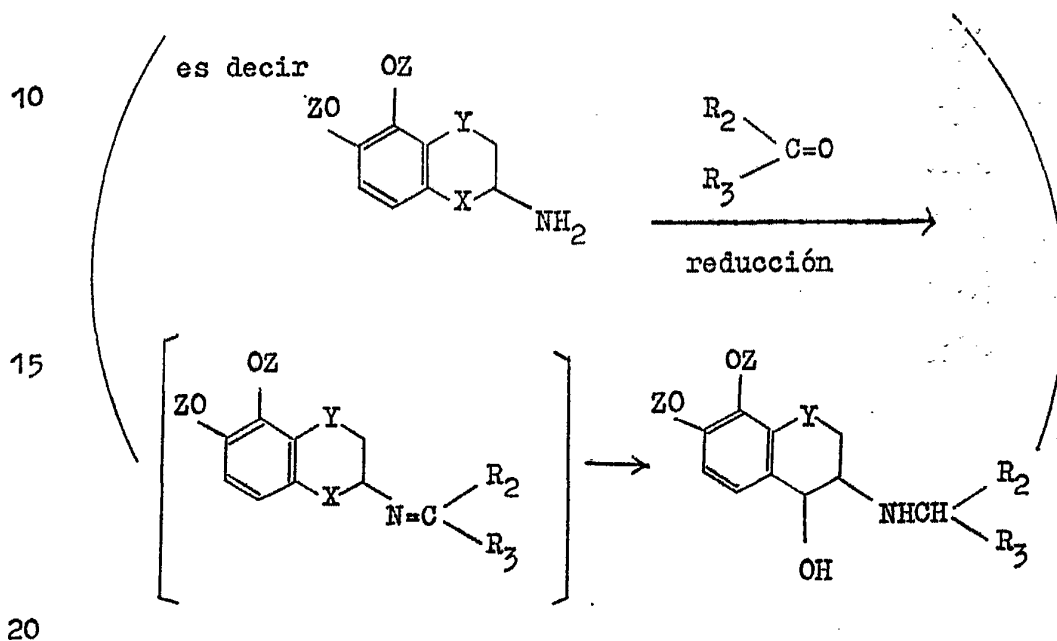
20

en donde R_2 y R_3 tienen los mismos significados que arriba se mencionan. A este respecto, cuando el compuesto de fórmula (II) en que Q es un grupo amino es sometido al método de reducción (1) ó (2) que arriba se menciona en la presencia de una cetona o de un aldehído de la fórmula general (III), se produce el compuesto de

25

14-6-74.

fórmula (I) en que R es el correspondiente grupo alcoholo, y en este caso se supone que el compuesto de fórmula (II) en que Q es un grupo amino reacciona primero con el compuesto de fórmula (III) para dar lugar a un
 5 compuesto de fórmula (II) en que X es $-N=C \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$, que, a su vez, es reducido para dar un compuesto de fórmula (I) en que R es el correspondiente grupo alcoholo.



Los compuestos de fórmula general (I) así obtenidos incluyen unos pocos átomos de carbono asimétricos y, correspondientemente, aparecen en forma de algunos isómeros. Las mezclas racémicas pueden, si se
 25 desea, ser desdobladas de manera convencional, por ejem

14-6-74.

plo haciendo que los isómeros formen sales con ácidos o bases ópticamente activos o utilizando el principio de adsorción física sobre adsorbentes porosos de resina. A título de ejemplo, el método que consiste en reducir catalíticamente 7,8-dihidroxi-3-aminocromanona-(4) en la presencia de un catalizador de paladio en condiciones ácidas, añadir acetona al producto de reducción, alcalinizar débilmente a la mezcla y luego someterla a reducción catalítica adicional con platino en calidad de catalizador, hace que se introduzca un grupo isopropilo en el grupo amino, dando lugar de este modo al cis-7,8-dihidroxi-3-isopropilaminocromanol-(4).

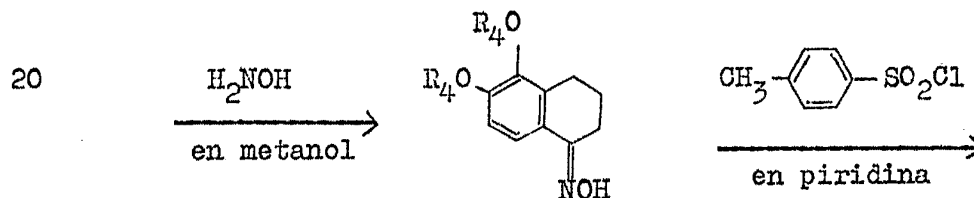
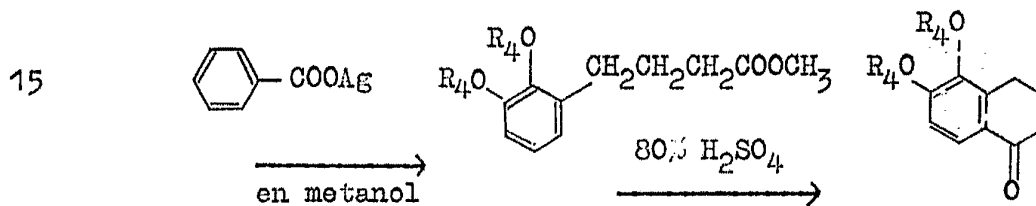
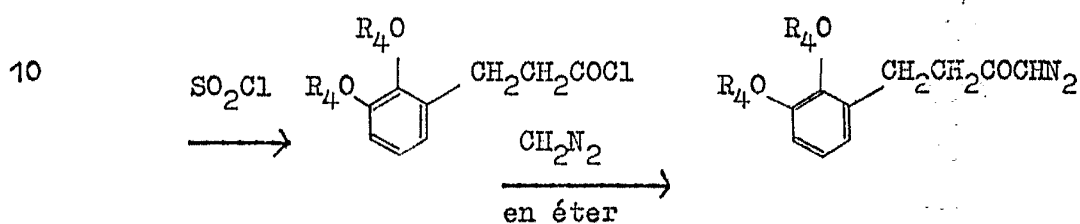
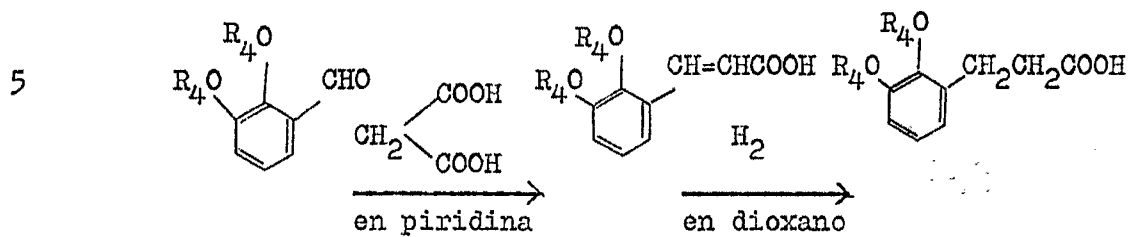
Por otro lado, si el mismo material de partida es hecho reaccionar durante todo el período de reacción en condiciones débilmente básicas, establecidas por ejemplo por acetato de sodio, desde el momento de la reducción con paladio en adelante, se obtiene casi de modo estereoespecífico trans-7,8-dihidroxi-3-isopropilaminocromanol-(4).

El compuesto de fórmula (I) puede ser recogido en forma de sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, etc., o en forma de sales con ácidos orgánicos, por ejemplo los acetatos, maleatos, tartratos, citratos, etc.

Los compuestos de la fórmula general (II),

14-6-74.

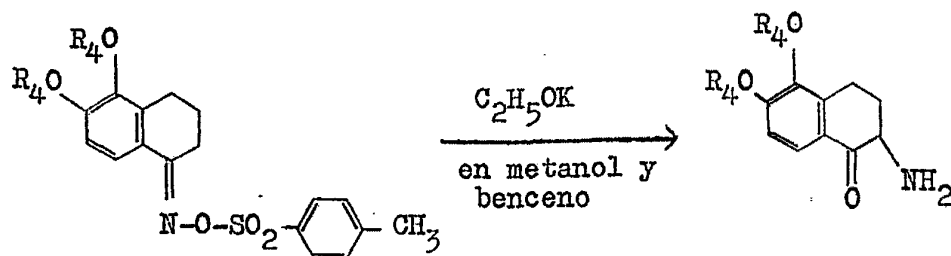
en que Y es un grupo metileno, Z es un grupo alcoholo y Q es un grupo amino, pueden ser producidos de la siguiente manera:



25

14-6-74.

5

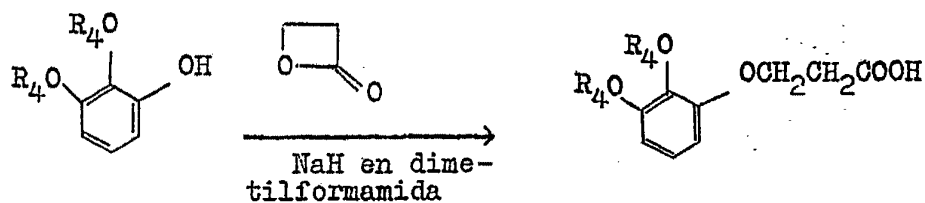


(en que R_4 representa un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono).

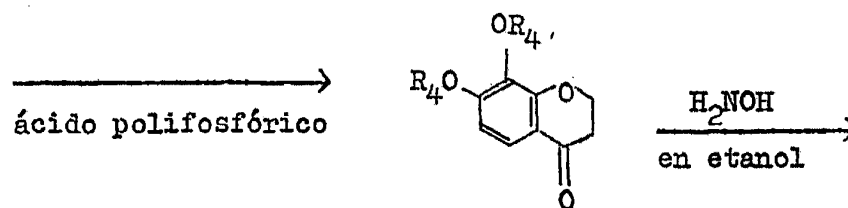
10

Entre los compuestos de fórmula general (II), los compuestos en que Y es -O-, Z es un grupo alcoholo y R_1 es un átomo de hidrógeno, pueden ser producidos de la siguiente manera

15

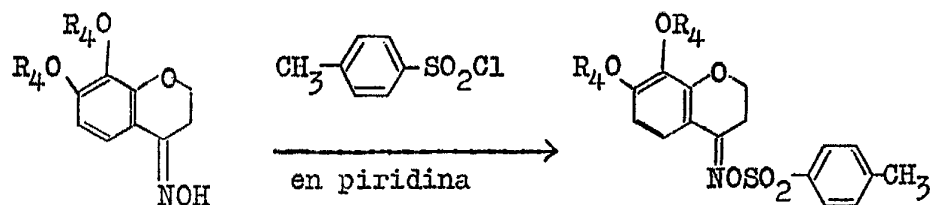


20

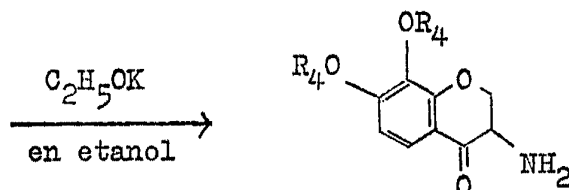


25

14-6-74.



5



10 (en que R_4 tiene los mismos significados que arriba se indican).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser utilizados para la profilaxia y el tratamiento de asma o de arritmia, y pueden ser administrados en formas de dosificación tales como preparados orales, inyecciones, aerosoles, etc. Si bien la dosificación varía algo dependiendo de la vía de administración, se encuentra ordinariamente dentro del margen de 0,0004 a 0,4 mg/kg de peso corporal por día para seres humanos, a saber, generalmente, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 mg por día para adultos humanos.

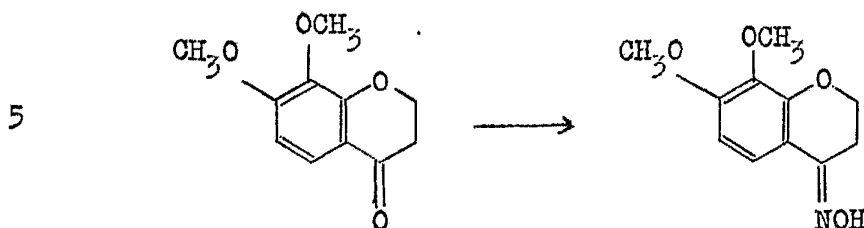
Para explicar aún más el presente invento, se dan los siguientes ejemplos en que la palabra "parte(s)" está basada en peso a menos que se indique otra cosa, y la relación entre "parte" y "parte en volumen" corres-

25

14-6-74.

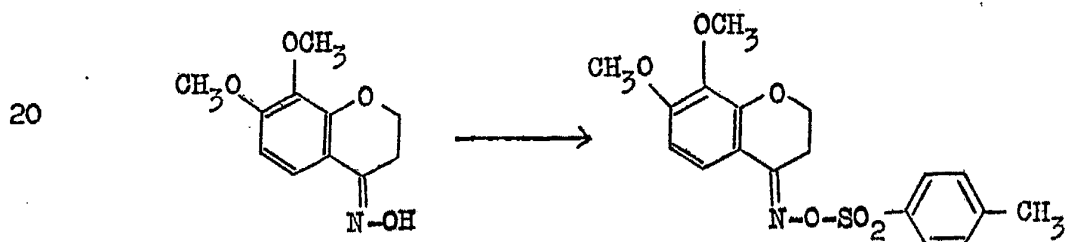
ponde a la relación existente entre gramo y mililitro.

Ejemplo de referencia 1.



10 Junto con 8 partes de clorhidrato de hidroxilamina, 8 partes de acetato de sodio anhidro y 50 partes en volumen de etanol, se calientan a reflujo durante 6 horas 5,6 partes de 7,8-dimetoxicromanona-(4). La mezcla de reacción es vertida en 200 partes en volumen de hielo-agua y el precipitado resultante es recogido por filtración, lavado con metanol frío y secado. El método proporciona 7,8-dimetoxicromanona-(4)-oxima. Punto de fusión: 115°C.

15



25 A 60 partes en volumen de piridina se disuelven 14,8 partes de 7,8-dimetoxicromanona-(4)-oxima

14-6-74.

y a una temperatura del baño de 0 a -10°C se añaden
 14 partes de cloruro de para-toluensulfonilo. Después
 de que ha sido completada la adición, la mezcla es agi-
 tada a la temperatura antedicha durante 2 horas y luego
 5 es dejada reposar durante la noche. Es vertida en 500
 partes en volumen de hielo-agua y el precipitado resultan-
 te es recogido por filtración, lavado con metanol frío
 y secado. El método proporciona 7,8-dimetoxicromano-
 -(4)-O-(para-toluensulfonil)-oxima. Punto de fusión
 10 128-129°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{19}NO_6S$

Calculado C, 57,28; H, 5,07; N, 3,71

Encontrado C, 57,08; H, 5,00; N, 3,68

Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1623,

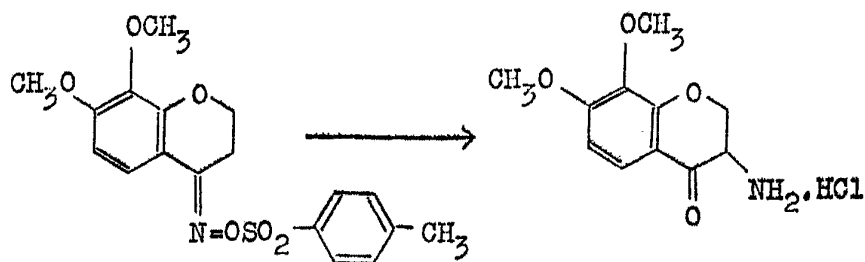
15 1598

Espectro de resonancia magnética nuclear, δ (CDCl_3):

2,47(3H,s), 2,97(2H,t,J=6Hz), 3,83(3H,s), 3,90(3H,s),

4,27(2H,t,J=6Hz), 6,57(1H,d,J=8Hz), 7,2-8,1(5H).

20



25

Una solución preparada a partir de 20 par

14-6-74.

tes en volumen de etanol anhidro y 1 parte de potasio metálico es enfriada a 0 hasta -5°C y se añade gota a gota una solución de 7,5 partes de 7,8-dimetoxicromano na-(4)-0-(para-toluensulfonil)-oxima en 25 partes en
5 volumen de benceno. Después de que ha sido completada la adición, la mezcla es agitada a la citada temperatura durante 2 horas y luego es agitada adicionalmente a la temperatura ambiente durante la noche. El precipitado es separado por filtración y, con agitación, se añ
10 de gota a gota al producto filtrado ácido clorhídrico diluído frío. La adición de ácido clorhídrico diluído es detenida cuando la mezcla de reacción ha dejado de tener un color rojo, después de lo cual la mezcla es agitada a 5 hasta 10°C durante 1 hora. La capa acuosa
15 es separada de la capa orgánica y la primera de ellas es lavada tres veces con porciones de 50 partes en volumen de benceno. La capa acuosa es concentrada y el residuo es recrystalizado en etanol. El método proporciona plaquitas incoloras de clorhidrato de 7,8-dimeto
20 xi-3-aminocromanona-(4). Punto de fusión: $204-206^{\circ}\text{C}$.

Análisis elemental, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$

Calculado C, 49,72; H, 5,56; N, 5,27

Encontrado C, 49,76; H, 5,37; N, 5,20

Espectro de absorción de infrarrojos, $\chi_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

25 3400, 2900-2400, 1690, 1600

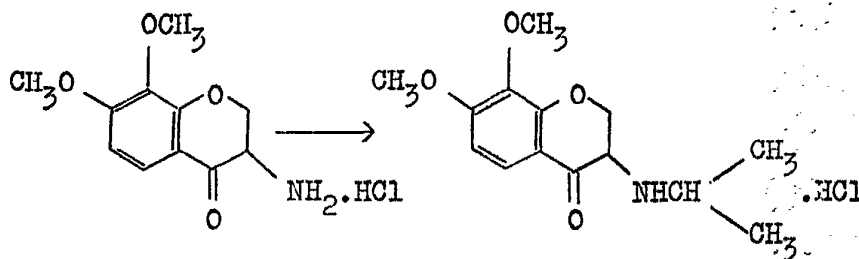
14-6-74.

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO),
 δ : 3,72(3H,s), 3,88(3H,s), 4,30-4,7(2H), 4,90(1H,d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,88(1H,d, $J=9\text{Hz}$), 7,56(1H,d, $J=9\text{Hz}$), 9,0
(2H)

5

Ejemplo de referencia 2.

10



15

20

25

14-6-74.

En una mezcla de 8 partes en volumen de metanol y 20 partes en volumen de acetona se disuelven 0,26 partes de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-aminocromona-(4). Mientras que la solución es agitada con enfriamiento con hielo, se añaden gota a gota durante un periodo de aproximadamente 1 hora 0,20 partes del compuesto molecular ($\text{LiBH}_3\text{CN} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) a base de 1 mol de cianoborohidruro de litio y 2 moles de dioxano. La mezcla es agitada adicionalmente con enfriamiento con hielo durante 1 hora, tiempo durante el cual es concentrada a una temperatura que no excede de 20°C . El residuo es extraído mediante la adición de 100 partes en volumen de acetato de etilo y el extracto es lavado con una solu-

ción acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa en acetato de etilo es deshidratada sobre sulfato de sodio anhidro y es filtrada.

5 Al producto filtrado se añade etil-éter saturado con cloruro de hidrógeno, y los cristales resultantes son recogidos por filtración. La recristalización en etanol-acetona proporciona prismas incoloros de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-isopropilamino-cromona-(4). Punto de fusión: 187-189°C.

10 Análisis elemental, $C_{14}H_{19}NO_4 \cdot HCl$

Calculado C, 55,72; H, 6,68; N, 4,64

Encontrado C, 55,51; H, 6,68; N, 4,75

Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 2900-2400, 1690, 1600

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) δ :

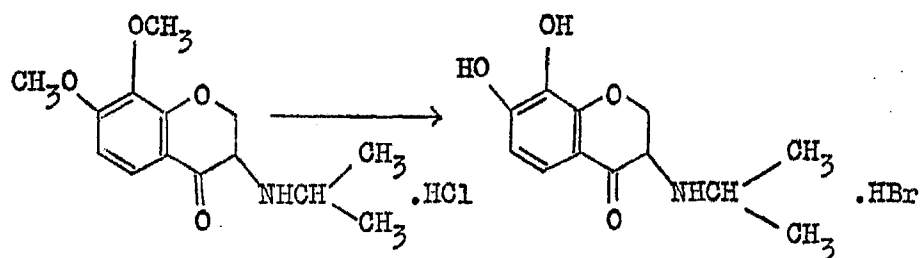
1,29, 1,32(6H, dd, J=6Hz), 3,70(3H, s), 3,87(3H, s),

3,2-3,8(2H, m), 4,5-4,8(2H, m), 4,96(1H, d, J=6Hz),

6,85(1H, d, J=9Hz), 7,55(1H, d, J=9Hz)

Ejemplo de referencia 3.

20



25

A 0,21 partes de clorhidrato de 7,8-dimeto

14-6-74.

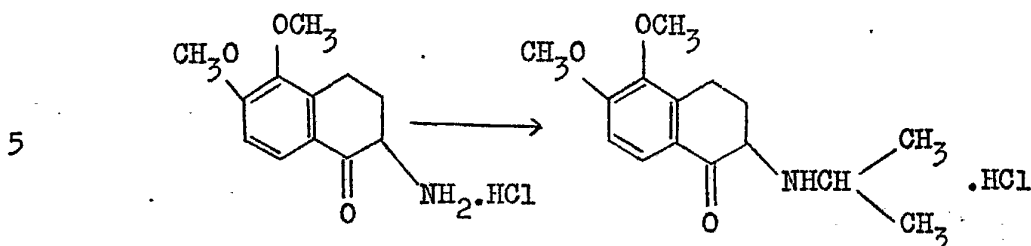
xi-3-isopropilamino-cromanona-(4) se añaden 2 partes en volumen de una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno, y la mezcla es calentada a reflujo durante 1,5 horas. (Durante esta operación, la temperatura del baño de aceite es mantenida en o por debajo de 150°C). La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida y el concentrado es disuelto en 30 partes en volumen de etanol. La solución es tratada con carbón activado y luego se separa por destilación el etanol. El residuo es cristalizado por adición de acetona y los cristales son recogidos por filtración. La recrystalización en etiléter-etanol proporciona prismas incoloros de bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-isopropilaminocromanona-(4). Punto de fusión: 226-228°C (con descomposición).

15 Análisis elemental, $C_{12}H_{15}NO_4 \cdot HBr$
Calculado C, 45,29; H, 5,07; N, 4,40
Encontrado C, 44,87; H, 5,85; N, 3,97
Espectro de absorción de infrarrojos, χ_{max}^{KBr} cm^{-1} :
3520, 3300-3100, 2900-2450, 1690, 1620

20 Espectro de resonancia magnética nuclear(d_6 -DMSO) δ :
1,30, 1,34(6H,d,J=7Hz), 3,4-3,8(2H), 4,3-5,0(3H),
6,60(1H,d,J=8Hz), 7,20(1H,d,J=8Hz), 9,0-9,2(1H).

14-6-74.

Ejemplo de referencia 4



10 En una mezcla de 3 partes en volumen de acetona anhidra y 5 partes en volumen de etanol anhidro, se disuelven 0,075 partes de clorhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona. Mientras que la solución es mantenida a 0°C y con agitación, se añaden en pequeñas porciones 0,080 partes del compuesto

15 molecular de 1 mol de cianoborohidruro de litio y 2 moles de dioxano. Después de que ha sido completada la adición, la mezcla es agitada a 0°C durante 3 horas, y luego se añade ácido clorhídrico 1 N en cantidad suficiente para llevar el pH a 2 ó menos. La acetona y el

20 etanol son separados por destilación a presión reducida y el residuo es neutralizado por adición de una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, tras de lo cual se extrae la materia básica con etiléter. La capa en etiléter es lavada con agua y deshidratada sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se hace borbotear dentro de la

25
14-6-74.

solución cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso. El etiléter es separado por destilación y el residuo es recristalizado en una mezcla de etanol y etiléter. El procedimiento proporciona clorhidrato de 3,4-dihidro-2-isopropilamino-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión: 141-157°C (con descomposición).

Análisis elemental, $C_{15}H_{21}NO_3 \cdot HCl$

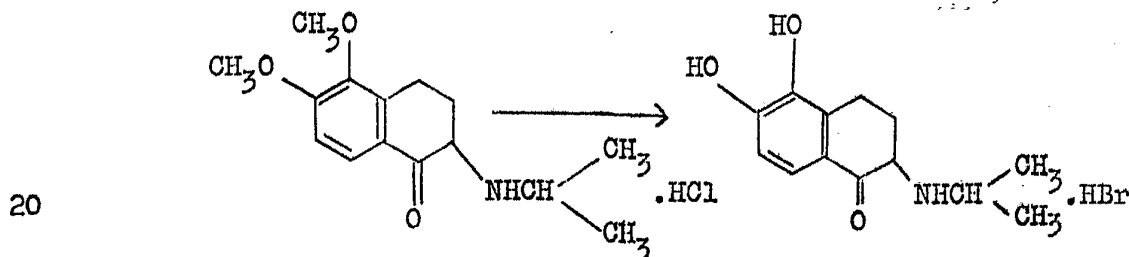
Calculado C, 60,09; H, 7,40; N, 4,67

Encontrado C, 59,70; H, 7,48; N, 4,62

10 Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:
3000-2400, 1695, 1600, 1500, 1285, 1075, 810

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O , referencia externa) δ : 1,47(6H), 3,85(3H), 4,00(3H), 7,13(1H),
7,85(1H)

15 Ejemplo de referencia 5



25 En una mezcla de 2 partes en volumen de una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno y 0,75 partes en volumen de anhídrido de ácido acético,
14-6-74.

se disuelven 0,20 partes de clorhidrato de 3,4-dihidro-2-isopropilamino-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona y la solución es calentada en un tubo herméticamente cerrado a 140 hasta 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción es tratada con carbón activado y el producto filtrado es concentrado de manera normal, con lo cual se obtienen cristales de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-isopropilamino-5,6-dihidro-1(2H)-naftalenona. Punto de fusión: 220 a 225°C (con descomposición).

10 Análisis elemental, $C_{13}H_{17}NO_3 \cdot HBr$

Calculado C, 49,38; H, 5,74; N, 4,43

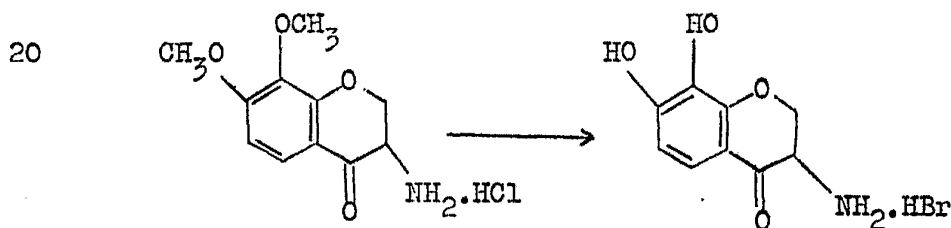
Encontrado C, 49,24; H, 5,67; N, 4,19

Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$:

3500-2400, 1680, 1610, 1300, 900, 820

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O , referencia externa) δ : 1,46-1,58(6H), 2,00-4,60(6H), 6,92(1H), 7,54(1H)

Ejemplo de referencia 6



25
14-6-74.

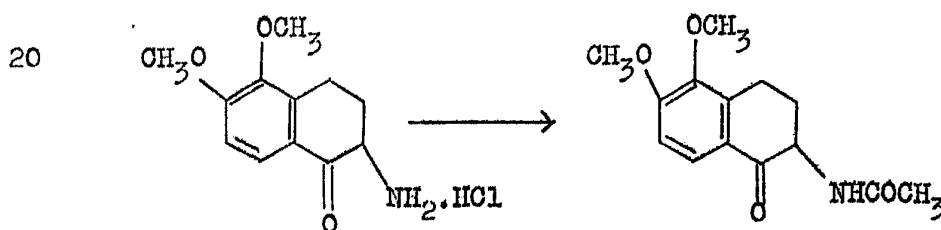
10 partes en volumen de una solución acuosa

sa al 48% de bromuro de hidrógeno (p. de eb. 126 a 127°C) se calientan a reflujo durante 2 horas 1,8 partes de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-aminocromanona-(4). Luego la mezcla de reacción es enfriada, con lo cual se separan cristales. Los cristales son recogidos por filtración y recristalizados en una mezcla de etanol y agua. El método proporciona agujas incoloras de bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-aminocromanona-(4). Punto de fusión: 255°C.

10 Análisis elemental, $C_9H_{10}BrNO_4 \cdot H_2O$
 Calculado C, 36,75; H, 4,11; N, 4,76
 Encontrado C, 36,75; H, 4,02; N, 4,59
 Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :
 3330-3000, 1680, 1620, 1595

15 Espectro de resonancia magnética nuclear(d_6 -DMSO) δ :
 4,2-4,6(2H,m), 4,75(1H,d,J=7,3Hz), 6,56(1H,d,J=9Hz),
 7,16(1H,d,J=9Hz), 8,3-8,7(3H).

Ejemplo de referencia 7.



25 En una mezcla de 10 partes en volumen de
 14-6-74.

piridina y 10 partes en volumen de anhídrido de ácido acético se disuelven 2,0 partes de clorhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona y la solución es agitada a la temperatura ambiente durante 15 horas. Luego es vertida en aproximadamente 50 partes de hielo-agua, seguido por la adición de ácido clorhídrico 3 N para llevar a la solución a una acidez suficiente. La solución es extraída con cloroformo. La capa en cloroformo es lavada con ácido clorhídrico 3 N y con agua y, tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, el cloroformo es separado por destilación. El residuo es recristalizado en etanol, con lo cual se obtiene 3,4-dihidro-2-acetamido-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 155-158°C.

Análisis elemental, $C_{14}H_{17}NO_4$

Calculado C, 63,86; H, 6,51; N, 5,32

Encontrado C, 63,68; H, 6,37; N, 5,18

Espectro de absorción de infrarrojos (en $CHCl_3$):

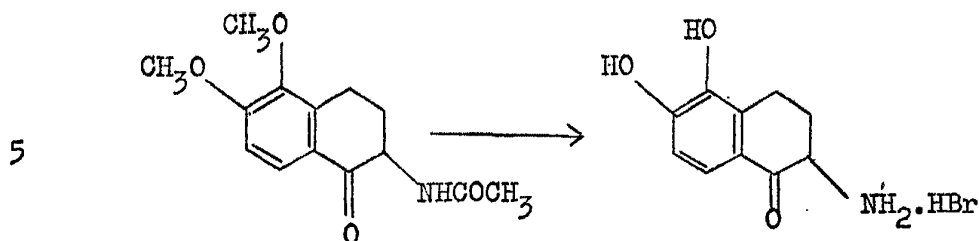
3400, 3000, 1660, 1590, 1490, 1280, 1080

Espectro de resonancia magnética nuclear($CDCl_3$) δ :

2,2(3H), 2,8-3,6(4H), 3,85(3H), 3,97(3H), 4,30-4,90(1H), 6,47-6,98(1H), 6,98(1H), 7,90(1H)

14-6-74.

Ejemplo de referencia 8



10 En 2 partes en volumen de una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno se disuelven 0,10 partes de 3,4-dihidro-2-acetamido-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona y la solución es calentada en un tubo herméticamente cerrado a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción es tratada con carbón activado y el

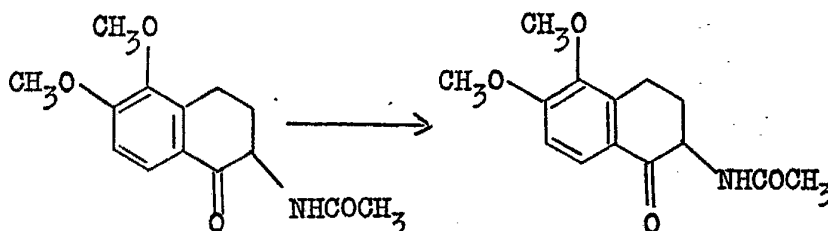
15 producto filtrado es concentrado, con lo cual se obtiene bromhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona en forma de cristales incoloros. Este producto no muestra un punto de fusión definido (entre 250 y 290°C) (con descomposición).

20 Espectro de absorción de infrarrojos, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :
3500-2800, 1660, 1605, 1580, 1490, 1380, 1310,
1280, 1025, 905, 820

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O , referencia externa) δ : 2,00-3,30(4H), 4,18-4,40(1H), 6,80(1H),
25 7,40(1H)

14-6-74.

Ejemplo de referencia 9



10

A una suspensión de 0,32 partes de hidru
ro de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro se
añaden 1,6 partes de 3,4-dihidro-2-acetamido-5,6-dimeto
xi-1(2H)-naftalenona en pequeñas porciones. Después de
que se ha completado la adición, la mezcla es agitada
adicionalmente durante 20 minutos, tiempo al final del
cual se añade agua para descomponer el hidru
ro de litio y aluminio. La mezcla es alcalinizada suficiente-
mente mediante la adición de una solución acuosa 3 N
de hidróxido de sodio y luego es extraída con clorofo
rmo. La capa en cloroformo es lavada con agua y secada
sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo es sepa
rado por destilación y el residuo es tratado con etanol.
El método proporciona cristales de 1-hidroxi-2-acetami
do-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de
fusión: 184-186°C.

24

14-6-74.

Análisis elemental, $C_{14}H_{19}NO_4$

Calculado C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28

Encontrado C, 63,00; H, 7,14; N, 5,33

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3 + d_6-DMSO$)

5 δ : 2,00, 3,80, 3,87, 6,80-7,40, 6,83, 7,27

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3 +$

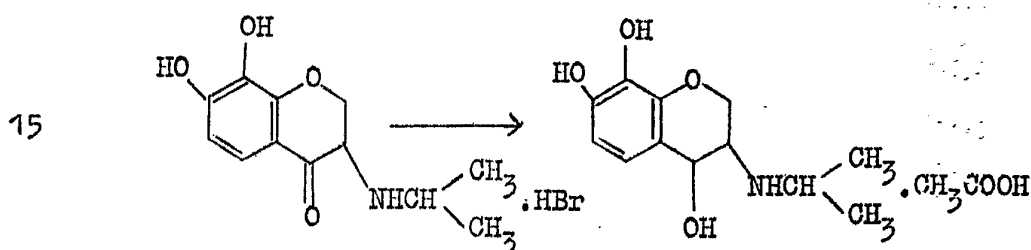
$d_6-DMSO+D_2O$) δ : 4,43

Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$:

3300-2700, 1650, 1570, 1495, 1280, 1090, 1070,

10 1030, 1015

Ejemplo 1.



20

A 0,20 partes de bromhidrato de 7,8-dihydroxi-3-isopropilaminocromanona-(4) se añaden 25 partes en volumen de agua y 0,10 partes de negro de paladio, y la reducción catalítica se lleva a cabo en una corriente de hidrógeno gaseoso. En aproximadamente 3 horas se absorben 20 partes en volumen de hidrógeno (teóricamente 15 partes en volumen). El catalizador es

25
14-6-74.

separado por filtración y el producto filtrado es inmediatamente secado por congelación. El residuo es disuelto en 30 partes en volumen de metanol, y luego se añaden y disuelven 0,082 partes de acetato de sodio anhidro. La solución es concentrada a una temperatura que no excede de 20°C, y con adición de 50 partes en volumen de tetrahidrofurano anhidro el concentrado es bien agitado. La materia insoluble (bromuro de sodio) es separada por filtración y el producto filtrado es concentrado a una temperatura no superior a 20°C. El residuo es disuelto en 20 partes en volumen de tetrahidrofurano seguido por la adición de 20 partes en volumen de acetato de etilo. La mezcla es concentrada; con lo cual se obtiene acetato de cis-7,8-dihidroxi-3-isopropilaminocromanol-(4) en forma de polvos blancos. Punto de fusión: 83-84°C.

Análisis elemental, $C_{12}H_{17}NO_4 \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$

Calculado C, 52,99; H, 7,31; N, 4,41

Encontrado C, 52,98; H, 6,89; N, 4,22

Espectro de absorción de infrarrojos, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :

3400(OH), 3200-2400(OH), $\frac{H}{-N^+-}$, 1570(COO⁻)
 \downarrow
 H

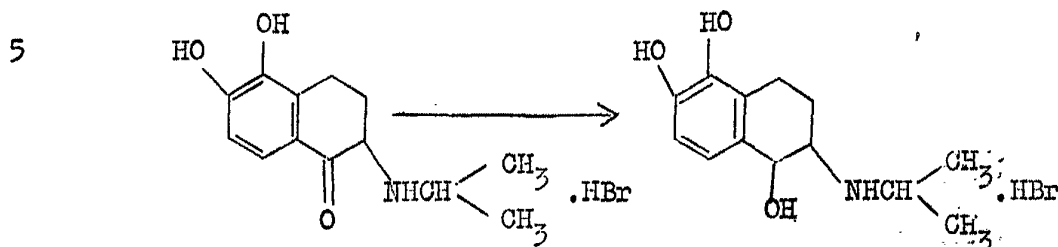
Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) δ :

1,04, 1,06(6H,d,J=8Hz), 2,8-3,2(2H,m), 1,91(3H,s),

14-6-74.

3,6-4,1(3H,m), 4,45(1H,d,J=3Hz), 6,32(1H,d,J=8Hz),
6,53(1H,d,J=8Hz)

Ejemplo 2



10 En 10 partes en volumen de agua se disuelven 0,180 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-isopropilamino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona y con la adición de 0,2 partes de paladio al 5% sobre carbón, se

15 lleva a cabo una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno gaseoso. Cesa la absorción de hidrógeno cuando se han absorbido 9 partes en volumen de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es secado por congelación. Finalmente,

20 el residuo es recrystalizado en etanol-etiléter. El método proporciona prismas incoloros de bromhidrato de 1,5,6-trihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 169°C (con descomposición). Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :

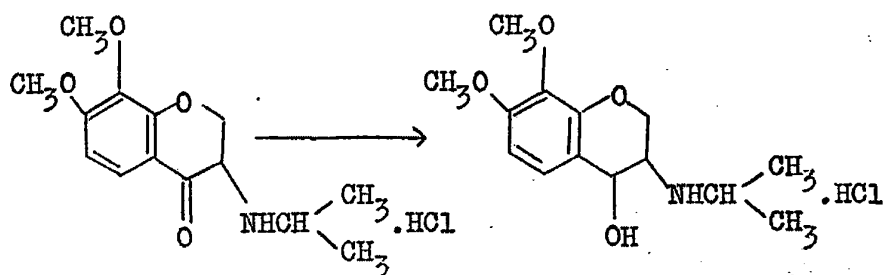
3350, 3140, 2900-2400, 1620, 1595

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) δ :

14-6-74.

1,28, 1,33(6H,d,J=6Hz), 4,64(1H,t,J=7Hz)

Ejemplo 3.



En 10 partes en volumen de agua destilada se disuelven 0,20 partes de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-isopropilamino-cromanona-(4) y la solución es agitada en corrientes de hidrógeno junto con 0,30 partes de paladio al 5% sobre carbón. En aproximadamente 40 minutos se absorben 18 partes en volumen de hidrógeno. La mezcla de reacción es filtrada y el producto filtrado es secado por congelación. El residuo es disuelto en etanol, seguido por la adición de etiléter. Por lo tanto, en un estado un poco turbio, la solución es dejada reposar en frío durante una semana, después de lo cual se separa clorhidrato de cis-7,8-dimetoxi-3-isopropilaminocromanol-(4) en forma de prismas incoloros. Punto de fusión: 182°C.

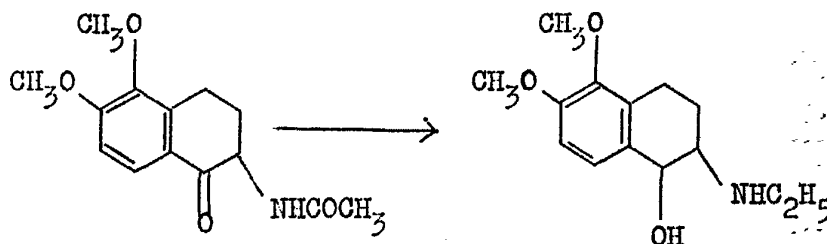
Espectro de absorción de infrarrojos, γ KBr max cm^{-1} :
25 2900-2300, 1605

14-6-74.

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) δ :
 1,36(6H,d,J=6Hz), 3,67(3H,s), 3,77(3H,s), 3,4-4,6
 (4H,m), 4,84(1H,d,J=3Hz), 6,68(1H,d,J=8Hz), 7,06
 (1H,d,J=8Hz)

5

Ejemplo 4.



15

A una mezcla de 0,733 partes de 3,4-dihidro-2-acetamido-5,6-dimetoxi-1(2H)-naftalenona y 0,132 partes de hidruro de litio y aluminio se añaden 15 partes en volumen de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla es calentada a reflujo durante 3,5 horas.

20

La mezcla es acidificada suficientemente mediante la adición de ácido clorhídrico 3 N, y luego es extraída con cloroformo para eliminar la materia no básica. Luego la capa acuosa es alcalinizada con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y la materia básica es extraída con etiléter. El etiléter es separado por destilación y el residuo es recristalizado en isopropiléter. El método proporciona cristales de 1-hidroxii-2-etilamino-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftale-

25

14-6-74.

no. Punto de fusión: 125-128°C.

Análisis elemental, $C_{14}H_{21}NO_3$

Calculado C, 66,90; H, 8,42; N, 5,57

Encontrado C, 66,62; H, 8,50; N, 5,41

5 Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$)

δ : 1,17(3H), 2,00-3,20(8H), 3,82(3H), 3,87(3H),
4,40(1H), 6,82(1H), 7,27(1H)

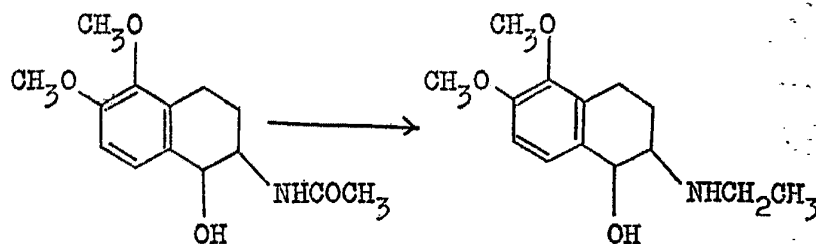
Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

3400-2800, 1610, 1490, 1280, 1090, 1010, 770, 760,

10

705

Ejemplo 5.



20

En 2 partes en volumen de tetrahidrofura no anhidro se suspenden 0,016 partes de hidruro de litio y aluminio, seguido por la adición de 0,053 partes de 1-hidroxi-2-acetamido-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en pequeñas porciones. La mezcla es calentada a reflujo durante 4 horas.

25

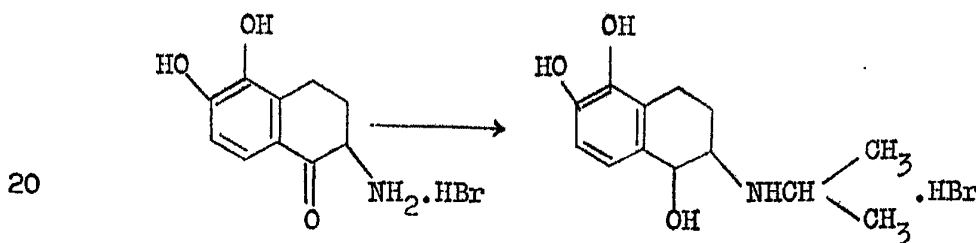
Después de enfriar, la mezcla de reacción es acidificada suficientemente con ácido clorhídrico

14-6-74.

3 N, y se añade etiléter, seguido por agitación. La capa acuosa es alcalinizada con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, y luego la materia básica es extraída con etiléter. La capa en etiléter es secada de manera normal y el etiléter es separado por destilación. Finalmente el residuo es recristalizado en isopropiléter para obtener 1-hidroxi-2-etilamino-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Los espectros de absorción de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear de este compuesto están de acuerdo con los correspondientes espectros de la muestra de 1-hidroxi-2-etilamino-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno preparada por el método que se indica en el Ejemplo 4.

Ejemplo 6.



En una mezcla de 1 parte en volumen de acetona y 10 partes en volumen de etanol, se disuelven 0,100 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-

25
14-6-74.

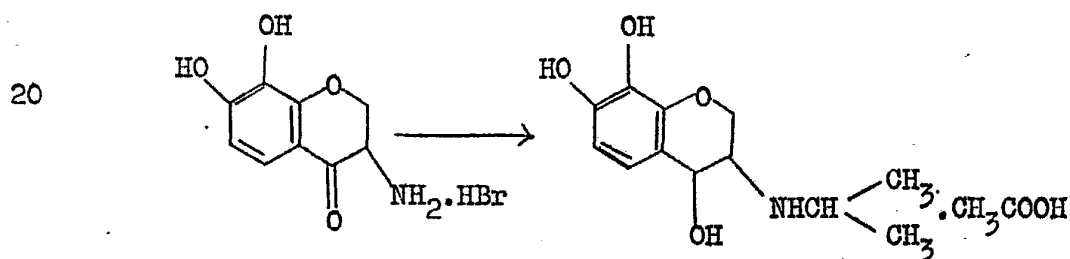
-dihidroxi-1(2H)-naftalenona y con la adición de 0,0115 partes de dióxido de platino y 0,038 partes de acetato de sodio anhidro, la reducción catalítica se lleva a cabo en una corriente de hidrógeno gaseoso.

5 Después de que se ha absorbido una cantidad sustancialmente estequiométrica de hidrógeno gaseoso, se añaden 0,4 partes en volumen de una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el producto filtrado es concentrado. Se añade al residuo una

10 pequeña cantidad de etanol y, después de que los productos insolubles son eliminados, el producto filtrado es concentrado por segunda vez. Finalmente el residuo es recristalizado en acetona. El método proporciona brom-

15 hidrato de 1,5,6-trihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 167 a 169°C (con descomposición).

Ejemplo 7.



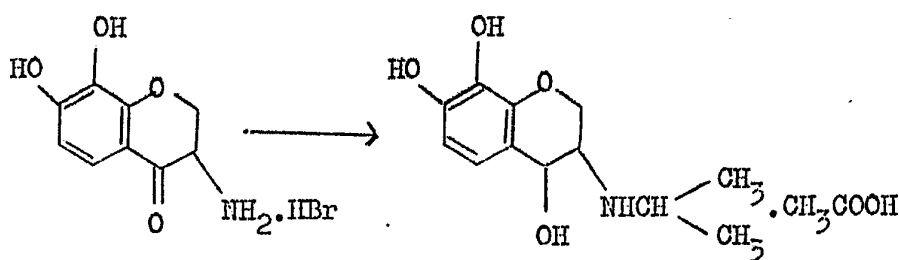
25 En 40 partes en volumen de metanol se disuelven 0,800 partes de bromhidrato de 7,8-dihidroxi-

14-6-74.

5 -3-aminocromanona-(4) y utilizando 1 parte de paladio al 5,5 sobre carbón en calidad de catalizador, se lleva a cabo una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno gaseoso hasta que se absorbe una cantidad sustancialmente estequiométrica de hidrógeno. La mezcla de reacción es filtrada y se añaden 1 parte en volumen de acetona y 0,450 partes de acetato de sodio al producto filtrado.

10 Luego se lleva a cabo una alcoholación reductiva utilizando dióxido de platino como catalizador de hidrogenación. La mezcla de reacción es filtrada y el producto filtrado es concentrado a presión reducida. El residuo es disuelto en 50 partes en volumen de tetrahidrofurano anhidro y, después de que ha sido separada por filtración la materia insoluble, el producto filtrado es concentrado. El método proporciona polvos blancos de acetato de cis-7,8-dihidroxi-3-isopropilaminocromanol-(4).

20 Ejemplo 8.



En una corriente de hidrógeno gaseoso se reducen catalíticamente durante aproximadamente 24 horas 0,800 partes de bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-amino-cromanona-(4) utilizando 40 partes en volumen de metanol, 0,450 partes de acetato de sodio y 1 parte de paladio al 5% sobre carbón. La mezcla de reacción es filtrada para eliminar el paladio sobre carbón, y con dióxido de platino y 1 parte en volumen de acetona, la solución metanólica es sometida adicionalmente a alcoholación reductiva en corrientes de hidrógeno. En el espacio de aproximadamente 5 horas, se absorben 59 partes en volumen de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida. Al residuo se añaden 80 partes en volumen de tetrahidrofurano anhidro y, después de agitar bien, la materia inorgánica es separada por filtración. El producto filtrado es concentrado y el producto concentrado es recristalizado en tetrahidrofurano-acetato de etilo. El método proporciona polvos blancos de acetato de trans-7,8-dihidroxi-3-isopropilamino-cromanol-(4). Punto de fusión: 115-117°C.

Espectro de absorción de infrarrojos, $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :
3400-3200.

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO)

δ : 0,99(6H,d,J=6Hz), 1,88(3H,s), 2,7-3,1(2H,m),
14-6-74.

3,7-4,15(2H,m), 4,18(1H,d,J=6Hz), 6,0-6,4(4H,an-
cha), 6,29(1H,d,J=8Hz), 6,55(1H,d,J=8Hz)

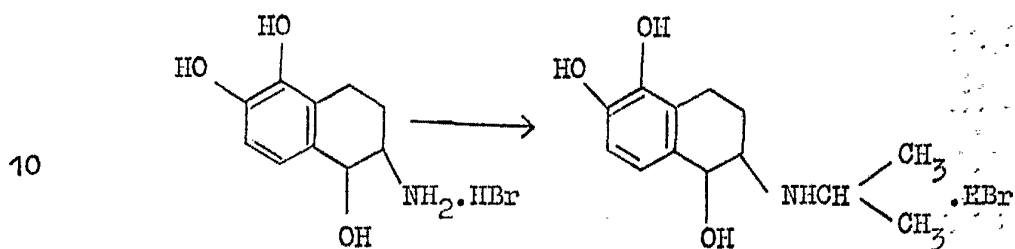
Análisis elemental, $C_{12}H_{17}NO_4 \cdot CH_3COOH$

Calculado C, 56,17; H, 7,07; N, 4,68

Encontrado C, 56,10; H, 7,17; N, 4,37

5

Ejemplo 9.



15 En una mezcla de 10 partes en volumen de etanol anhidro y 10 partes en volumen de acetona anhidra se disuelven 0,500 partes de bromhidrato de 1,5,6-trihidroxi-2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y, con la adición de 2 partes en volumen de trietilamina, la solución es agitada en corrientes de nitrógeno a la

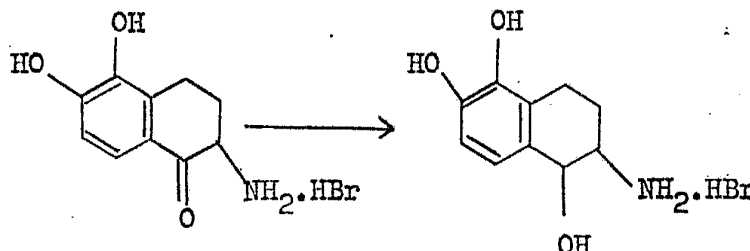
20 temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añaden 1,5 partes en volumen de ácido bromhídrico 1 N y el disolvente es eliminado a presión reducida.

25 El residuo es disuelto en 10 partes en volumen de etanol y, con la adición de 0,500 partes de pa

14-6-74.

ladio al 5% sobre carbón, se lleva a cabo la reducción catalítica en una corriente de hidrógeno gaseoso hasta que se absorbe una cantidad sustancialmente estequiométrica de hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción es filtrada y el producto filtrado es concentrado a baja temperatura. Finalmente, el concentrado es recristalizado en una mezcla de alcohol y etiléter. El método proporciona bromhidrato de 1,5,6-trihidroxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 168°C (con descomposición).

Ejemplo 10.



20 En 5 partes en volumen de agua se disuelven 0,200 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona y, utilizando 0,050 partes de dióxido de platino, la reducción catalítica se lleva a cabo en una corriente de hidrógeno gaseoso hasta que se absorbe una cantidad sustancialmente es-

25
14-6-74.

tequiométrica de hidrógeno gaseoso. El catalizador en la mezcla de reacción es separado por filtración y al producto filtrado se añade una mezcla de etiléter, metanol y agua. El método proporciona prismas blancos de bromhidrato de 2-amino-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Punto de fusión: 190 a 200°C (con descomposición).

Análisis elemental, $C_{10}H_{13}O_3 \cdot H \cdot HBr \cdot H_2O$

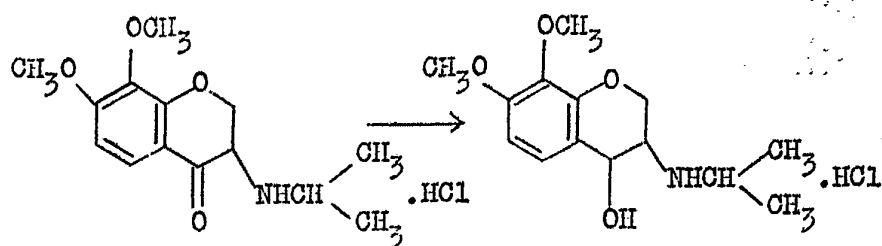
Calculado C, 40,84; H, 5,48; N, 4,76

Encontrado C, 40,49; H, 5,37; N, 4,61

Espectro de resonancia magnética nuclear, (d_6 -DMSO)

δ : 1,8(4H), 3,16-3,40(2H), 4,30(1H), 5,4-5,6(1H), 6,4-7,4(5H), 7,6-8,3(2H)

Ejemplo 11.



En 10 partes en volumen de agua se disuelven 0,200 partes de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-isopropilaminocromanona-(4) y con la adición de 0,300 partes de negro de paladio se lleva a cabo una reduc-

25
14-6-74.

ción catalítica en una corriente de hidrógeno gaseoso. Cesa la absorción de hidrógeno cuando se ha absorbido una cantidad sustancialmente estequiométrica de hidrógeno gaseoso. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es secado por congelación. Finalmente, el residuo es recrystalizado en etanol-etiléter. El método proporciona prismas incoloros de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-5-isopropilaminocromanol-(4). Punto de fusión: 182°C.

10

Análisis elemental, $C_{14}H_{22}ClNO_4 \cdot 1/4H_2O$

Calculado C, 54,5; H, 7,37; N, 4,54

Encontrado C, 54,7; H, 7,37; N, 4,56

Espectro de absorción de infrarrojos $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

2900-2300, 1605

15

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO). δ :

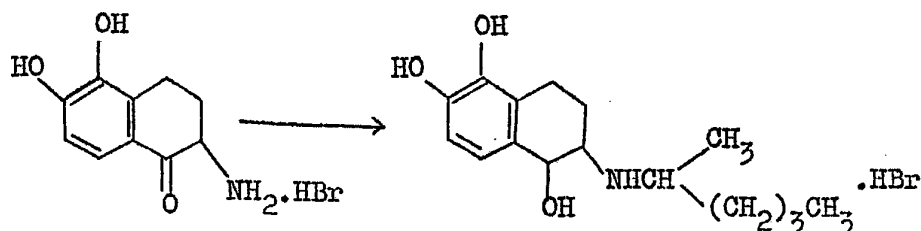
1,36(6H, d, J=6Hz), 3,67(3H, s), 3,77(3H, s), 3,4-4,6

(4H, m), 4,84(1H, d, J=3Hz), 6,68(1H, d, J=8Hz), 7,06

(1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 12.

20



25

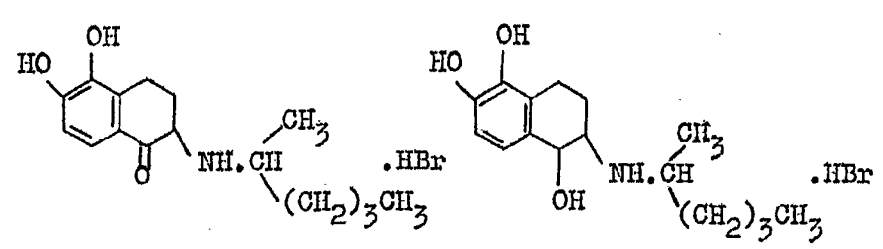
14-6-74.

En una mezcla de 10 partes en volumen de

metanol y 2 partes en volumen de metil-n-butil-cetona
 se disuelven 0,100 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-amino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona, y con la
 adición de 0,0115 partes de dióxido de platino y acetato
 5 to de sodio anhidro se lleva a cabo la reducción cata-
 lítica en una corriente de hidrógeno gaseoso. Después
 de que se ha absorbido una cantidad sustancialmente es-
 tequiométrica de hidrógeno gaseoso, se añade una peque-
 ña cantidad de solución acuosa al 48% de bromuro de hi-
 10 drógeno. La mezcla es filtrada y el producto filtrado
 es concentrado. Se añade al concentrado una pequeña can-
 tidad de etanol y después de que se han eliminado los
 productos insolubles, el producto filtrado es concen-
 trado. El método proporciona bromhidrato de 1,5,6-trihi-
 15 droxi-2-(2-hexil)-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.
 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O) δ :
 0,64-2,00(12H), 2,86-3,16(4H), 3,80-4,48 (1H),
 6,46-7,04 (2H)

Ejemplo 13.

20

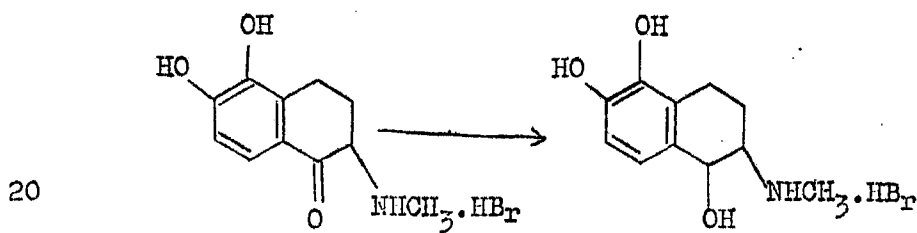


25

14-6-74.

En 10 partes en volumen de agua se disuelven 0,200 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-(2-hexil)-amino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona y, con la adición de 0,200 partes de un negro de paladio se lleva a cabo una reducción catalítica hasta que se absorbe una cantidad sustancialmente estequiométrica de hidrógeno gaseoso. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es secado por congelación. El residuo es disuelto en etanol, seguido por la adición de etiléter. El método proporciona 1,5,6-trihidroxi-2-(2-hexil)-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Los espectros de resonancia magnética nuclear de este compuesto están de acuerdo con los del compuesto preparado en el Ejemplo 12.

15 Ejemplo 14.



En 5 partes en volumen de agua se disuelven 0,200 partes de bromhidrato de 3,4-dihidro-2-metilamino-5,6-dihidroxi-1(2H)-naftalenona y, utilizando

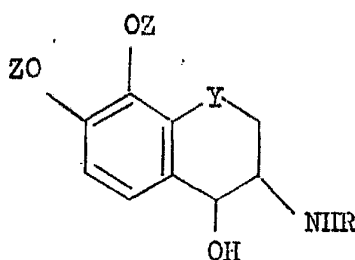
25
14-6-74.

0,050 partes de dióxido de platino, la reducción cata-
lítica se lleva a cabo en una corriente de hidrógeno
gaseoso hasta que se absorbe una cantidad sustancial-
mente estequiométrica de hidrógeno gaseoso. El catali-
zador presente en la mezcla de reacción es separado por
5 filtración y al producto filtrado se añade una mezcla
de etiléter, metanol y agua. El método proporciona pris-
mas de color blanco de bromhidrato de 2-metilamino-
-1,5,6-trihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.
10 Punto de fusión: 165 a 169°C (con descomposición).
Análisis elemental, $C_{11}H_{15}O_3N \cdot HB_r \cdot 1/2H_2O$
Calculado C, 44,16; H, 5,73; N, 4,68
Encontrado C, 44,11; H, 5,40; N, 4,45
Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO)
15 δ : 2,7(3H), 4,6(1H), 6,6-6,8(2H)

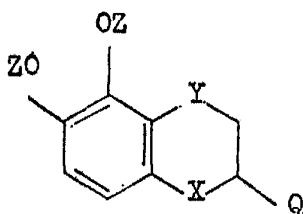
REIVINDICACIONES

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
19 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:
14-6-74.

1a.- Un método para obtener compuestos bi-
cíclicos útiles para el tratamiento del asma y la arrit-
mia, de la fórmula general:



5 en que Y representa -O- o un grupo metileno, Z represen-
ta hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 áto-
mos de carbono y R representa hidrógeno o un grupo alco-
hilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que compren-
de reducir un compuesto de la fórmula general:

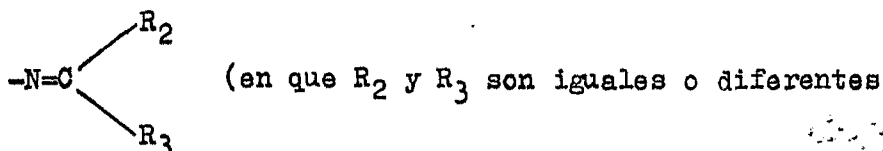


10 en que Y y Z tienen los mismos significados que ante-
riormente, X representa $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{-CH-} \end{matrix}$ y Q representa
12 un grupo amino o alquilamino de la fórmula general
-NHR (en que R tiene los mismos significados que ante-

14-6-74.

riormente), un grupo acilamino de la fórmula -NHCOR_1
(en que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
alcohilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o un grupo alcohilidenamino de la fórmula general

5



10 y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, no siendo mayor de 5 el número de átomos de carbono incluidos en ambos radicales alcohilo inferior R_2 y R_3), con la condición de que se excluye el

15 caso en que X representa $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{-OH-} \end{array}$ y Q representa un grupo amino o alcohilamino, haciéndolo reaccionar con un agente reductor a una temperatura comprendida dentro del intervalo de -20°C a 100°C , en presencia de un disolvente adecuado, y recuperar el compuesto obtenido de la mezcla de reacción.

20

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que Y es metileno.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que Z es hidrógeno.

25

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que R es un grupo alcohilo.

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª,

0
" .
en que X es -C- .

5 6ª.- Un método para obtener compuestos bicíclicos útiles para el tratamiento del asma y la arritmia.


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

10 Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.ABR.1976

P.A.

15 Fernando de Elizaburu
Por Poder.



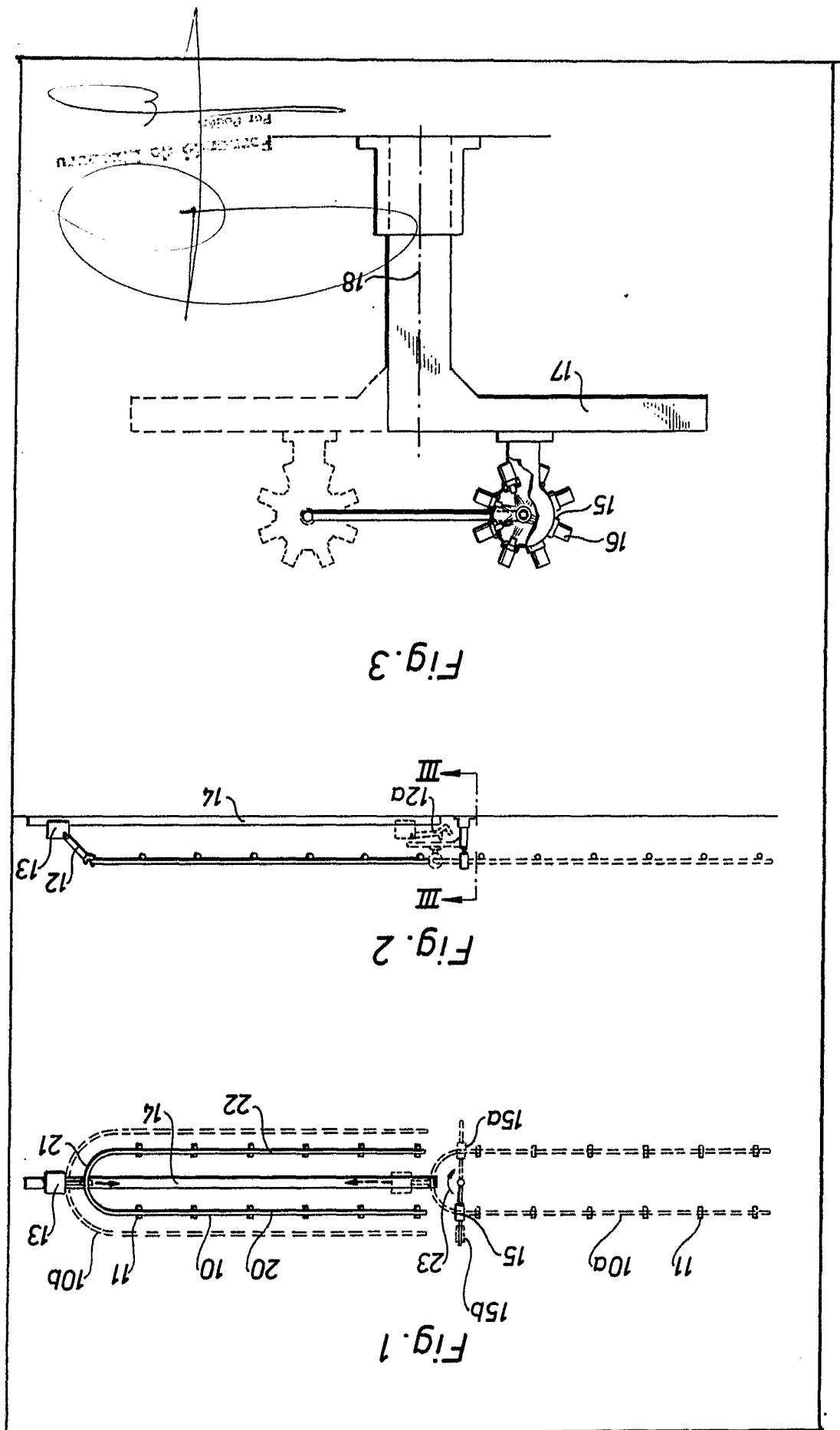


Fig. 1

Fig. 4

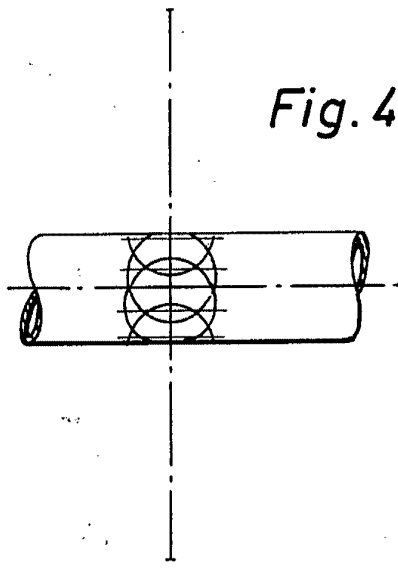


Fig. 5

