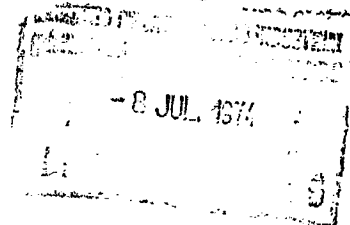


427083



P.- 57.782

27379/73
CBC/DLR/3

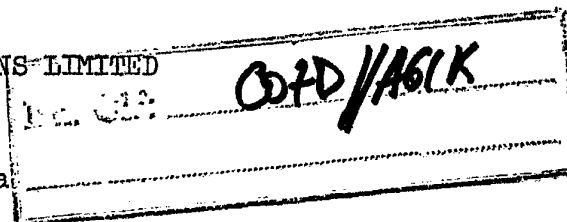


MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FISON'S LIMITED

entidad británica



establecida en Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres
Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS
DE BENZOPIRANO"

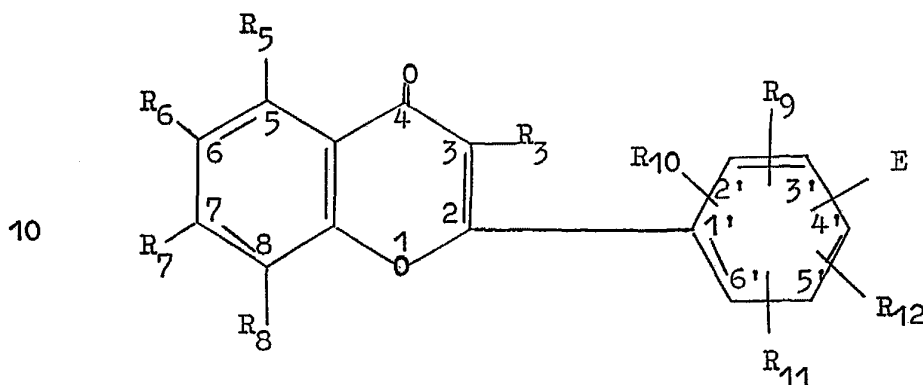
(Clase Internacional C07d)

22-6-74.



Este invento se refiere a nuevos compuestos, a métodos para su preparación y a composiciones que los contienen.

De acuerdo con el invento se crean compuestos de fórmula I,



en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alcoholo, alcoxi, halógeno, alqueno, amino, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, alcoholamino, alcoxi-alcoxi, hidroxialcoxi, $-NO_2$, o R_6 y R_7 forman conjuntamente una cadena $-(CH_2)_4$ o $-(CH_2)_3O-$; y

E es un grupo de ácido carboxílico, un grupo 1H-tetrazol-5-ilo, un grupo N-(1H-tetrazol-5-il)-carboxamido, un grupo $-CH_2COOH$, un grupo $-CONHOH$, o un grupo $-CO-CHR_2CO-R_1$;

R_1 representa alcoholo C 1 a 6, alcoxi

25
22-6-74.



C 1 a 6, fenilo, amino o monoalcohol o dialcohol-C 1 a 6-amino;

R_2 representa hidrógeno o $-CORx$ y

Rx representa alcohol C 1 a 6, alcoxi

5 C 1 a 6, amino o monoalcohol o dialcohol- C 1 a 6-amino; o

R_1 y R_2 forman conjuntamente una cadena alcoholeno de 3 ó 4 miembros que está interrumpida opcionalmente por un grupo $-NH-$, y la cual cadena está
10 sustituida opcionalmente con uno o más grupos alcohol C 1 a 6 y/o, en el átomo de carbono α con respecto al protón metino, por un átomo de oxígeno carbonílico;

con la condición de que (i) cuando E es un grupo $-COOH$, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y $R_3, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son todos ellos hidrógeno, entonces (A) R_5 no es hidrógeno ni alcoxi; o (B) R_6 no es hidrógeno, hidroxialcohol ni alcoxi; o (C) R_7 no es hidrógeno ni alcoxi,

o (ii) cuando E es un grupo $-COOH$, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, E no está en la posición 2',

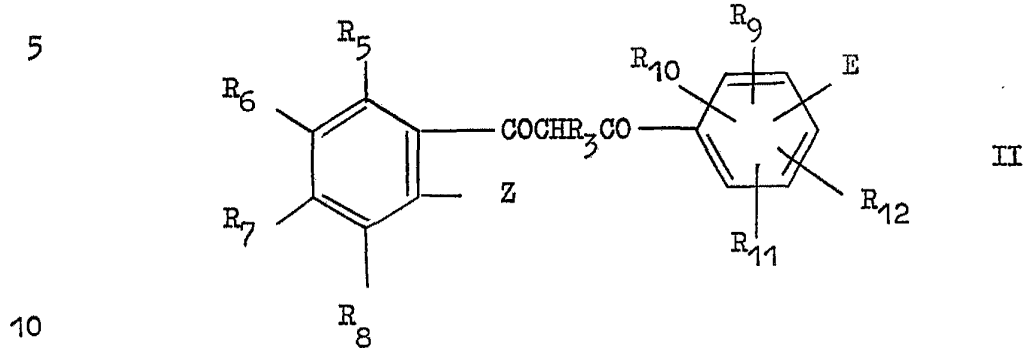
y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con el presente invento se
25 crea también un procedimiento para la producción de un
22-6-74.



compuesto de fórmula I, o de un derivado farmacéutica-
mente aceptable del mismo, que comprende

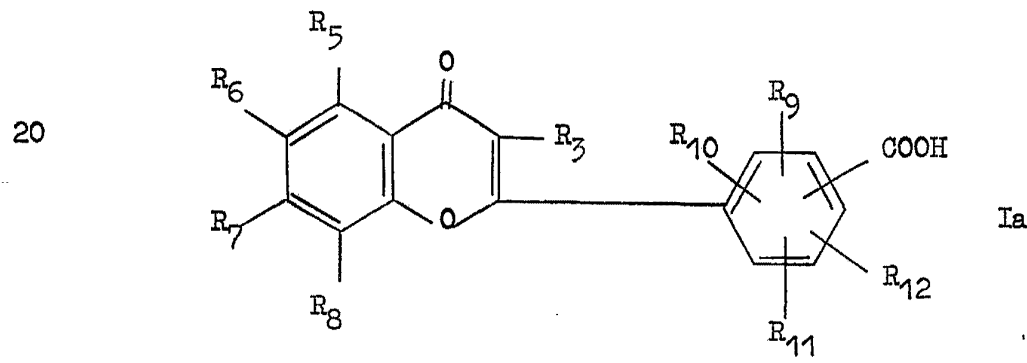
(a) ciclizar un compuesto de fórmula II,



en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , E y las
condiciones son como arriba se definen,

15 Z es un átomo de halógeno reactivo o un
grupo -OM, y M es hidrógeno o un catión de metal alcali-
lino;

(b) producir un compuesto de fórmula Ia,

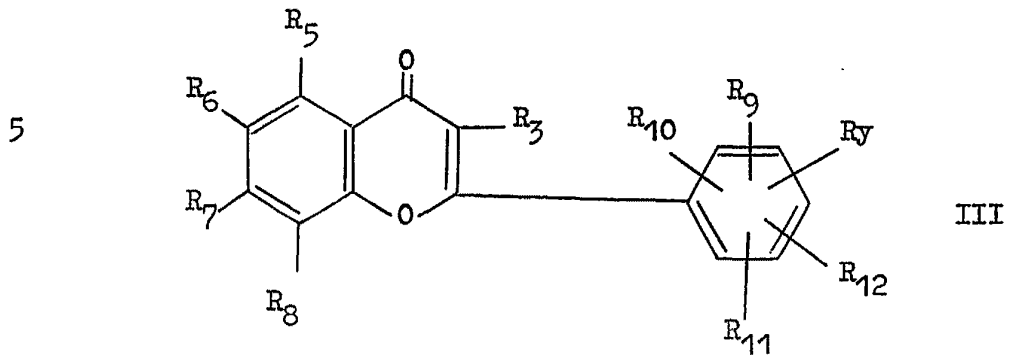


22-6-74.

en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y las con



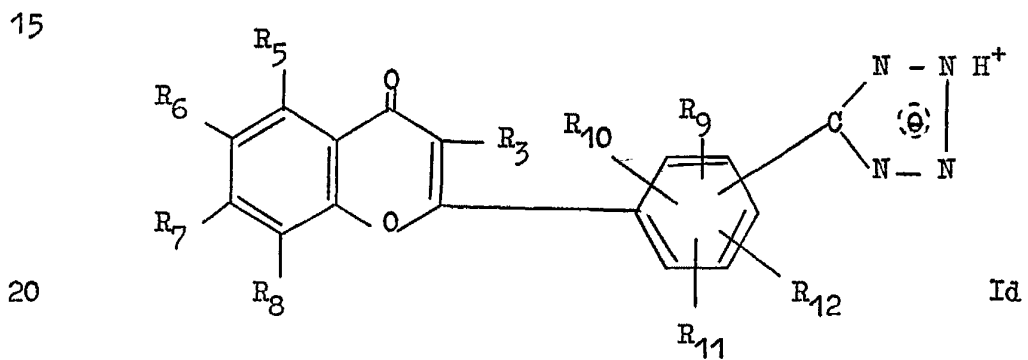
diciones son como arriba se han definido,
hidrolizando un compuesto de fórmula III,



10 en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ y las condiciones son como arriba se definen,

y R_y representa un grupo que es hidrolizable para formar un grupo $-COOH$;

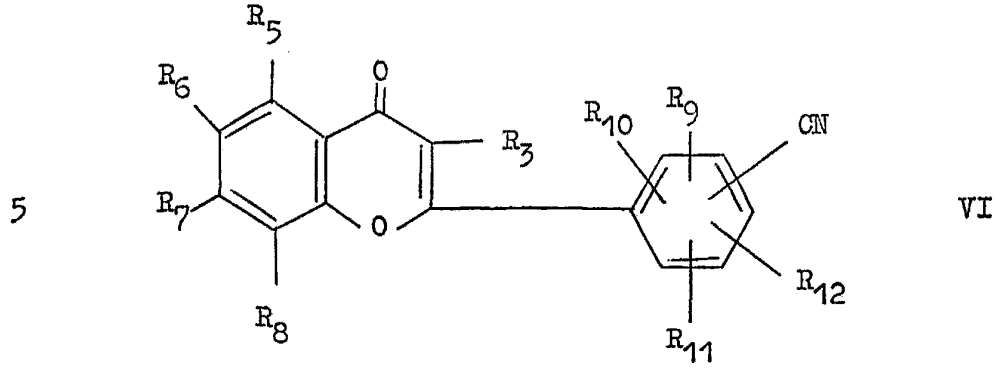
(c) producir un compuesto de fórmula Id,



en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son como arriba se definen,

25 haciendo reaccionar un compuesto de fór-
22-6-74.

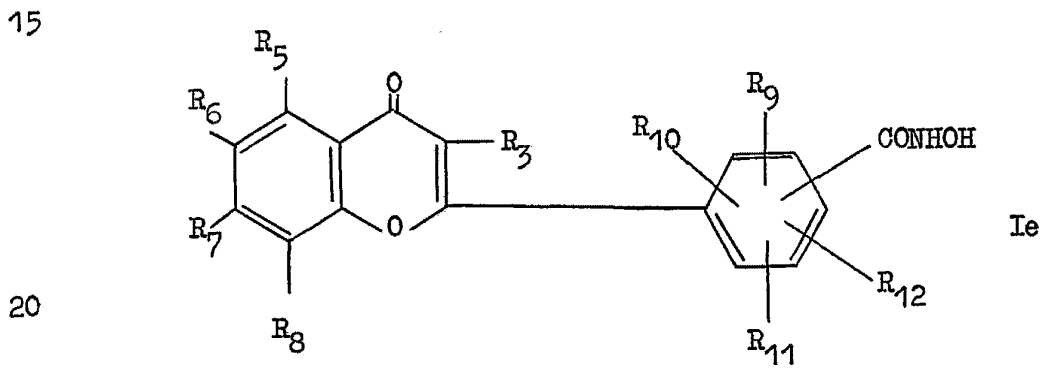
5 mula VI,



10 en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son como arriba se definen,

con una azida en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción;

(d) producir un compuesto de fórmula Ie,



20 en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son como arriba se definen,

25 haciendo reaccionar un anhídrido, éster o

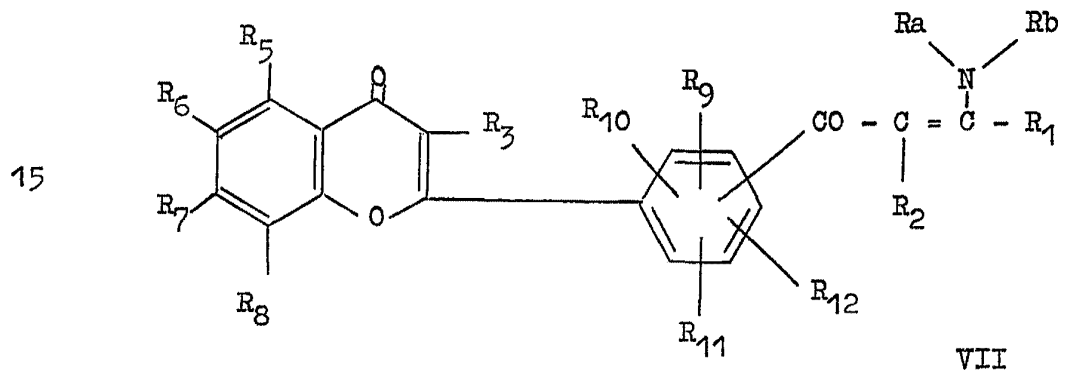


halogenuro de ácido de un compuesto de fórmula Ia, con hidroxilamina;

(e) producir un compuesto de fórmula I en que E es un grupo $-\text{CO}-\text{CHR}_2\text{COR}_1$;

5 (i) haciendo reaccionar un halogenuro de ácido o un anhídrido mixto de un compuesto de fórmula Ia, con un compuesto de fórmula $\text{CH}_2\text{R}_2\text{COR}_1$, o una enamina del mismo, y si se utiliza una enamina, hidrolizando el compuesto resultante,

10 o (ii) hidrolizando un compuesto de fórmula VII,



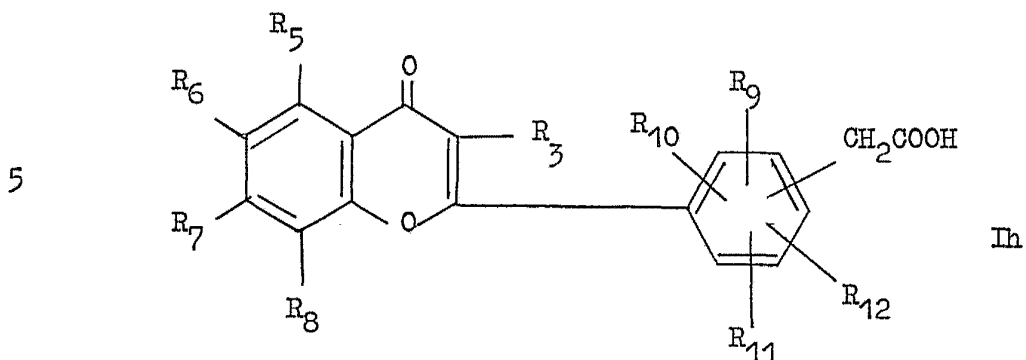
20 en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son como arriba se definen y Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo C 1 a 6 o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno;

25
22-6-74.

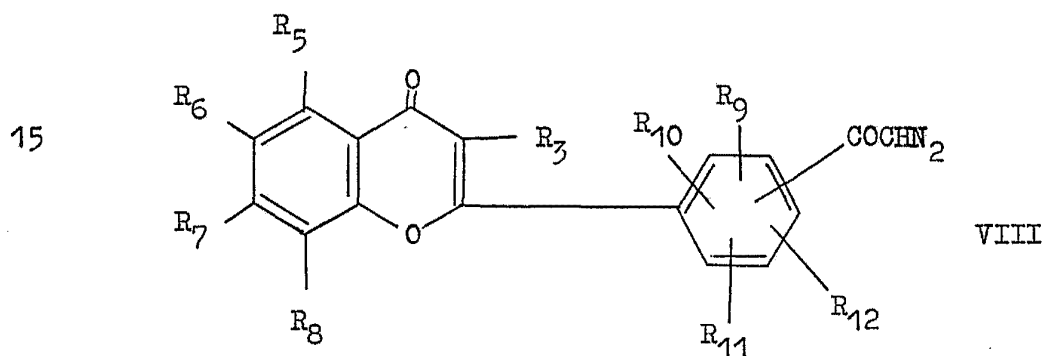


-7

(f) producir un compuesto de fórmula Ih,



10 en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son como se han definido arriba, tratando un compuesto de fórmula VIII,



20 en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son como arriba se definen, con agua;

(g) producir un compuesto de fórmula I

en que R_3 es un átomo de halógeno por halogenación selectiva de un correspondiente compuesto de fórmula I'

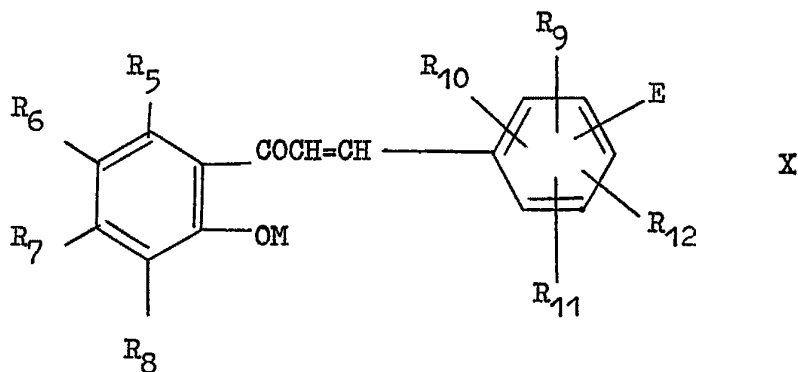
25 en que R_3 es un átomo de hidrógeno;

22-6-74.



(h) producir un compuesto de fórmula I en que R_3 es un grupo -OH por ciclización oxidante de un compuesto de fórmula X,

5



en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , E y M son como se definen arriba;

15

(i) producir un compuesto de fórmula I en que uno o más de R_3 a R_{12} son un grupo alcoxi o un grupo hidroxí-alcoxi, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de fórmula I en que uno o más de R_3 a R_{12} son un grupo -OH, con un agente alcoholante, o con un óxido de alcoholeno, respectivamente;

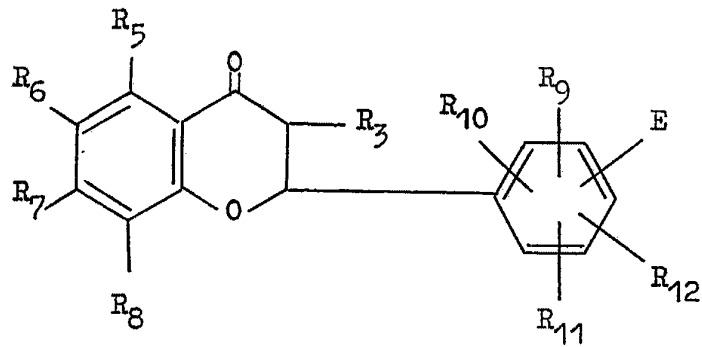
20

(j) deshidrogenar selectivamente un correspondiente compuesto de flavanona de fórmula IV,

22-6-74.



5



XV

en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, E$ y las condiciones son como arriba se definen;

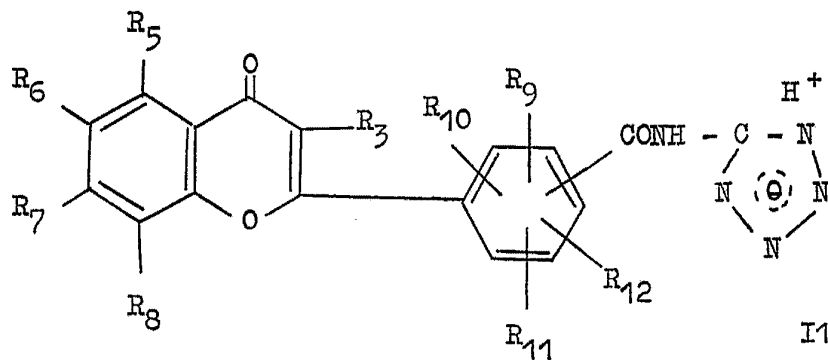
10

(k) producir un compuesto de fórmula I en que por lo menos uno de R_3 a R_{12} es un grupo amino por reducción selectiva de un correspondiente compuesto de fórmula I en que por lo menos uno de R_3 a R_{12} es un grupo $-NO_2$;

15

(l) producir un compuesto de fórmula I1,

20



I1

en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son como arriba se definen,

25

22-6-74.



haciendo reaccionar un anhídrido, éster
o halogenuro de ácido de un compuesto de fórmula Ia,
con 5-aminotetrazol;

o (m) producir un compuesto de fórmula I
5 en que R_3 a R_{12} y las condiciones son como arriba se
definen, excepto que uno de R_3 a R_{12} es un grupo -OH,
por desalcoholación de un correspondiente compuesto de
fórmula I en que R_3 a R_{12} son como arriba se definen
(pero las condiciones no se aplican), excepto que uno
10 de R_3 a R_{12} es un grupo alcoxi, y cuando se desea o es
necesario, convertir el compuesto de fórmula I en un
derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o vice
versa.

La ciclización del procedimiento (a) se
15 puede llevar a cabo por calentamiento, o en condiciones
básicas o neutras. Cuando Z es un grupo -OM se prefiere,
sin embargo, llevar a cabo la ciclización en presencia
de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, y en un di-
solvente que es inerte en las condiciones de reacción,
20 por ejemplo etanol. La reacción se puede llevar a cabo
también en una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acéti-
co. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatu-
ra de 20° a 150°C. Cuando Z es un átomo de halógeno
reactivo, por ejemplo un átomo de cloro, la reacción se
25 lleva a cabo preferiblemente en condiciones básicas,

22-6-74.



-7

por ejemplo a una temperatura elevada en piridina y en presencia de hidróxido de potasio.

5 En el procedimiento (b) el grupo Ry puede ser un grupo amino o nitrilo, o preferiblemente un grupo éster, por ejemplo un grupo éster alcohólico inferior. La hidrólisis se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales, por ejemplo en condiciones débilmente básicas, por ejemplo utilizando carbonato o bicarbonato de sodio, o en condiciones ácidas, por ejemplo utilizando una mezcla de dioxano acuoso y ácido clorhídrico, o bromuro de hidrógeno en ácido acético. La hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 25°C a 120°C dependiendo de los compuestos utilizados.

15 Disolventes apropiados que son inertes en las condiciones de reacción del procedimiento (c) incluyen aquellos en que son solubles ambos reaccionantes, por ejemplo N,N-dimetilformamida. Otros disolventes que pueden mencionarse incluyen dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, dietil-glicol y etil-metil-glicol. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de desde aproximadamente 20°C a 130°C, durante un período de aproximadamente 1 a 20 horas. La azida utilizada en la reacción es preferiblemente azida de amonio o una azida de metal alcalino, por ejemplo azida de sodio o

25
22-6-74.



de litio, pero pueden utilizarse también, si se desea, otras azidas, por ejemplo azida de aluminio o las azidas de bases nitrogenadas, por ejemplo azidas de mono-, di-, tri- y tetra-metil-amonio, anilinio, morfolinio y piperidinio. Cuando se utiliza una azida diferente de la de un metal alcalino, esta azida puede ser preparada en la mezcla de reacción por doble descomposición. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aceptador de electrones, por ejemplo cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, ácido etilsulfónico o ácido bencenosulfónico. Como una alternativa a las condiciones de reacción arriba indicadas, la reacción se puede llevar a cabo utilizando ácido hidrazoico (azida de hidrógeno) a una temperatura de desde aproximadamente 20° a 150°C en un disolvente apropiado, bajo una presión mayor que la atmosférica. Cuando se utiliza una azida diferente del ácido hidrazoico, por ejemplo azida de sodio, el producto de la reacción será la correspondiente sal de tetrazol. Esta sal puede ser convertida con facilidad en el ácido libre por tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico.

En el procedimiento (d) el anhídrido es preferiblemente un anhídrido mixto de un tipo tal que se desdoble preferentemente, para dar el deseado ácido flavon-carbohidroxámico, como el producto principal,

22-6-74.



cuando es hecho reaccionar con hidroxilamina. Ejemplos de ácidos apropiados a partir de los cuales se puede derivar el anhídrido mixto son ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido bencenosulfónico, ácidos carboxílicos impedidos estéricamente, por ejemplo ácido piválico, isovalérico, dietilacético o trifenilacético y ácidos alcoxifórmicos, por ejemplo ácido etoxi-fórmico o isobutoxi-fórmico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras en un disolvente que no reaccione ni con la hidroxilamina ni con el anhídrido mixto, por ejemplo piridina o dimetilformamida. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente no básico, por ejemplo dimetilformamida, deberán estar presentes también preferentemente por lo menos dos equivalentes molares de un agente aceptador de ácidos, por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de desde aproximadamente -15° a $+20^{\circ}\text{C}$. Cuando se utiliza un halogenuro de ácido, éste puede ser convenientemente un cloruro de ácido. Esteres apropiados de compuestos de fórmula Ia incluyen los derivados de alcoholes que contienen de 1 a 10 y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se utiliza un éster, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo dimetilformamida,

22-6-74.



en la presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio, y a la temperatura ambiente, es decir a aproximadamente 20°C.

5 El procedimiento (e) (i) se puede llevar a cabo en condiciones anhidras y se puede efectuar convenientemente en un disolvente no prótico apropiado, por ejemplo cloroformo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente aceptador de ácidos el cual, cuando se utiliza un disolvente básico, puede ser un ex 10 ceso del disolvente, o puede ser una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 0 a 100°C.

15 El halogenuro de ácido puede ser, por ejemplo, un cloruro de ácido o un bromuro de ácido. El anhídrido mixto es preferiblemente tal que se desdoblará de modo preferente para dar el deseado derivado de flavon-dicarbonilo. Ejemplos de ácidos apropiados a par 20 tir de los cuales se puede derivar el anhídrido mixto, incluyen ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido benceno-sulfónico, ácidos carboxílicos impedidos estéricamente, por ejemplo ácido piválico, isovalérico, dietilacético o trifenilacético, y ácidos alcoxi-fórmicos, por ejemplo 25 ácido etoxi-fórmico o isobutoxi-fórmico.

22-6-74.



La hidrólisis de los procedimientos (e)(i) y (e)(ii) se puede llevar a cabo, por ejemplo, a una temperatura elevada en un ácido acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso.

5 El procedimiento (f) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo diglima (es decir bis(2-metoxietil)-éter), y en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo óxido de plata. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo utilizando benzoato de plata en trietilamina y ter-butanol en calidad de disolventes. El procedimiento (f) es la última etapa en una reacción de Arndt-Eistert.

10 El procedimiento (g) se puede llevar a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo benceno. Agentes de halogenación selectivos apropiados incluyen cloruro de sulfuri-
15 lo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 20 a 150°C.

20 El procedimiento (h) se puede llevar a cabo en presencia de un peróxido inorgánico, por ejemplo peróxido de hidrógeno, y en condiciones básicas. La reacción se puede llevar a cabo en un medio prótico, por ejemplo metanol acuoso. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de desde aproximadamente -10 a
25 + 10°C.

22-6-74.



En el procedimiento (i) el agente de alcohilación puede ser un halogenuro de alcohol reactivo, por ejemplo un bromuro o un sulfato de monoalcohol o dialcohol, por ejemplo sulfato de dimetilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo acetona o 2-butanona. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 20 a 150°C.

En el procedimiento (j) la deshidrogenación se puede llevar a cabo por oxidación utilizando un agente oxidante suave, por ejemplo dióxido de selenio, negro de paladio o cloranilo, tetraacetato de plomo o perclorato de trifenil-metilo. Alternativamente, la deshidrogenación se puede llevar a cabo indirectamente por halogenación seguida por deshidrohalogenación, por ejemplo por tratamiento con N-bromosuccinimida o per-bromuro - bromuro de piridinio para producir el derivado 3-bromado que subsiguientemente es deshidrobromado. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, xileno, alcohol n-amílico o ácido acético glacial. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo de 20 a 150°C. El procedimiento se puede llevar a cabo en condiciones fuertemente básicas, por ejemplo en la presencia de un

22-6-74.



hidróxido de metal alcalino.

En el procedimiento (k) la reducción se lleva a cabo preferiblemente utilizando la forma de éster del compuesto en que E es un grupo de ácido carboxílico. La reducción se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales en sí conocidas para la reducción de grupos nitro, por ejemplo reacción con cloruro estannoso en HCl concentrado a una temperatura elevada. Se prefiere que el grupo amino no esté en la posición R_3 .

En el procedimiento (l) el anhídrido es preferiblemente un anhídrido mixto de un tipo tal que se desdoblará preferentemente, para dar el deseado flavon-carboxamido-tetrazol, como el producto principal, cuando se hace reaccionar con 5-amino-tetrazol. Ejemplos de ácidos apropiados a partir de los cuales se puede derivar el anhídrido mixto son ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido bencenosulfónico, ácidos carboxílicos impedidos estéricamente, por ejemplo ácido piválico, isovalérico, dietilacético o trifenilacético y ácidos alcoxi-fórmicos, por ejemplo ácido etoxi-fórmico o isobutoxi-fórmico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras en un disolvente que no reaccionará ni con el 5-amino-tetrazol ni con el anhídrido mixto, por ejemplo piridina o dimetilformamida. Sin embar-

22-6-74.



-7

5 go, cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente no básico, por ejemplo dimetilformamida, deberá estar presente preferiblemente también una proporción adecuada de un agente aceptador de ácidos, por ejemplo trietilamina. Cuando se utiliza un éster, éste puede ser, por ejemplo, un éster derivado de un alcohol C 1 a 10. Cuando se utiliza un halogenuro de ácido éste puede ser un cloruro de ácido. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de desde aproximadamente

10 -15 a + 20°C.

En el procedimiento (m) la reacción se puede llevar a cabo por técnicas convencionales, por ejemplo utilizando un ácido, por ejemplo HCl en etanol, HBr acuoso o HBr en ácido acético glacial. Alternativamente,

15 la reacción se puede llevar a cabo utilizando otros agentes de desdoblamiento de éter, por ejemplo utilizando clorhidrato de piridina a una temperatura elevada.

Los materiales de partida para los modos de procedimiento (g) e (i) son compuestos de la fórmula I o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos utilizando técnicas en sí conocidas.

20

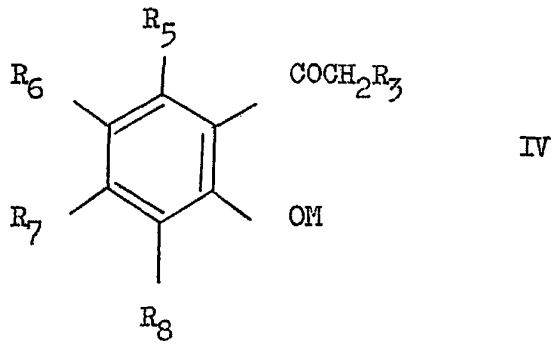
Compuestos de fórmula II en que Z es un grupo -OM pueden ser preparados haciendo reaccionar un

25 compuesto de fórmula IV,

22-6-74.



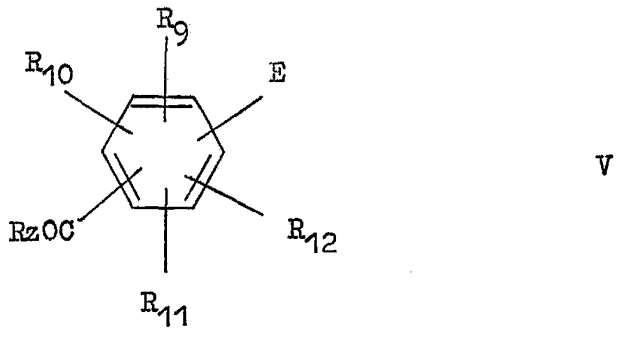
5



10

en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y M son como arriba se definen, con un compuesto de fórmula V,

15



20

o un éster del mismo, en que E , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son como arriba se definen, y

25

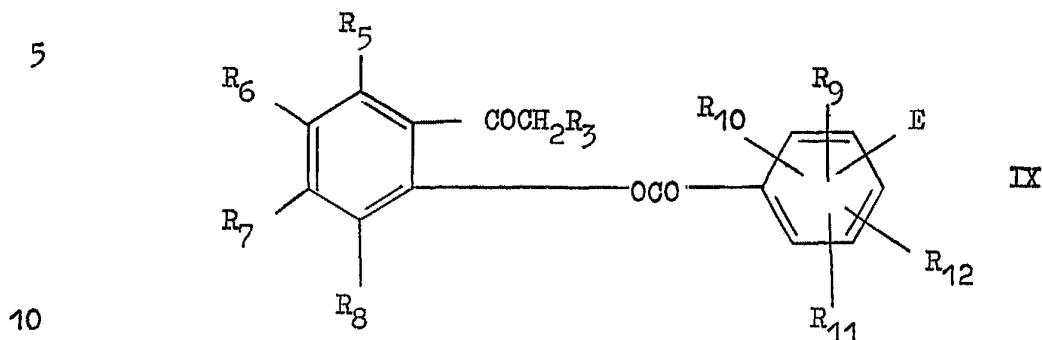
R_z es un grupo reactivo con un hidrógeno en el grupo $-COCH_2R_3$ del compuesto de fórmula IV, por ejemplo un grupo alcoxi, en condiciones convencionales de condensación de Claisen.

Los compuestos de fórmula II en que Z es un grupo $-OM$ pueden ser preparados también por reacción

22-6-74.



de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V en que Rz es un átomo de halógeno para formar un compuesto de fórmula IX,



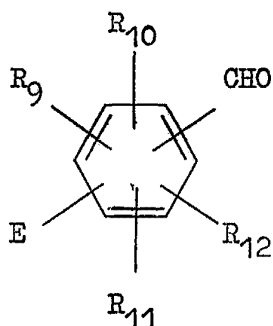
en que R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, E y las condiciones son como arriba se definen,

15 que después de tratamiento con una base anhidra se transpone para formar un compuesto de fórmula II.

20 Los compuestos de fórmula II en que Z es un átomo de halógeno reactivo son conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos utilizando técnicas en sí conocidas.

Compuestos de fórmula X pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV, en que R₃ es hidrógeno, con un compuesto de fórmula XI,

22-6-74.



en que R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y E son como arriba se definen.

10 Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos por un procedimiento análogo al procedimiento (a) antedicho.

15 Compuestos de fórmula VI pueden ser preparados convirtiendo el correspondiente éster en la correspondiente amida y deshidratando la amida utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmulas IV, V y XV son compuestos conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos utilizando técnicas convencionales.

20 Compuestos de fórmula VIII pueden ser preparados haciendo reaccionar un cloruro de ácido de un compuesto de fórmula Ia con diazometano en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo dietil-éter. Esta es la primera parte de una reacción de Arndt-Eistert.

25
22-6-74.



Los compuestos de fórmula I y los compuestos intermedios de los mismos pueden ser aislados desde sus mezclas de reacción utilizando técnicas convencionales.

5 Ciertos de los grupos R_3 hasta R_{12} pueden ser afectados por las condiciones de reacción. Por lo tanto, puede ser necesario proteger estos grupos durante una o varias de las etapas de reacción, y en esta memoria descriptiva, cuando sea apropiado, los grupos R_3
10 hasta R_{12} pueden estar en la forma de derivados protegidos de los mismos, por ejemplo grupos amino pueden estar acetilados, y grupos hidroxilo pueden estar esterificados.

15 Derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables, y cuando E es un grupo $-COOH$, ésteres y amidas de los mismos. Sales apropiadas incluyen sales solubles en agua, por ejemplo sales de amonio, de metal alcalino (por ejemplo de sodio y potasio) y de metal alcalino-térreo (por ejemplo de calcio y magnesio) y sales con bases orgánicas apropiadas, por ejemplo sales con alcohol inferior-(C 1 a 6) -aminas, por ejemplo metilamina o etilamina con alcohol C 1 a 6-aminas sustituidas con hidroxilo, o con compuestos heterocíclicos nitrogenados monocíclicos simples, por ejemplo piperidina

25
22-6-74.



5 y morfolina. Esteres apropiados incluyen ésteres alcohó-
licos C 1 a 10 y preferiblemente C 1 a 6, y ésteres al-
cohol C 1 a 6 - amino-alcohólicos C 1 a 6, por ejemplo
el éster dietilaminoetílico, y las sales por adición
de ácido de los mismos.

10 Los derivados farmacéuticamente aceptables
del compuesto de fórmula I pueden ser preparados y con-
vertidos unos en otros por técnicas convencionales cono-
cidas en sí, por ejemplo las técnicas descritas en los
ejemplos, por ej. en el ejemplo 7.

15 Los compuestos de fórmula I y sus deriva-
dos farmacéuticamente aceptables son útiles debido a
que poseen actividad farmacológica en animales, en par-
ticular son útiles ya que antagonizan broncoespasmos in-
ducidos por metacolina e histamina en un cobaya (véase
el método de Konzett J y Rossler R. Arch. exp. Path.
Pharmak. 1940, 195 71 modificado por Burden D T y
20 Parkes M W Br. J. Pharmac 1971 41 122). Por lo tanto,
los compuestos son útiles como agentes broncodilatado-
res en el hombre.

25 Para las utilidades arriba mencionadas
la dosificación administrada variará, desde luego, con
el compuesto empleado, con el modo de administración y
con el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se
obtienen resultados satisfactorios cuando los compues-

22-6-74.



tos son administrados en una dosificación de desde 0,5 a 5,0 mg por kg de peso corporal del animal en el ensayo especificado arriba. Para hombres, la dosis diaria total indicada se encuentra dentro del margen de desde
5 aproximadamente 20 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 20 mg a 200 mg, que puede ser administrada en dosis dividas de 2 a 3 veces por día o en forma de liberación re-
tardada. Así, formas de dosificación unitaria apropiadas para administración (por inhalación o por vía oral) com
10 prenden de aproximadamente 10 mg a 500 mg del compuesto mezclado con un diluyente, excipiente o coadyuvante sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos son también útiles, ya que inhiben la liberación y/o la acción de mediadores farma
15 cológicos que resultan de la combinación "in vivo" de ciertos tipos de anticuerpos y de antígenos específicos, por ejemplo la combinación de un anticuerpo reagínico con un antígeno específico (véase ejemplo A más abajo dado).

20 En hombres, cambios tanto subjetivos como objetivos que resultan de la inhalación de un antígeno específico por individuos sensibilizados, son inhibidos por previa administración de los nuevos compuestos. Así, los nuevos compuestos son útiles en el tratamiento de
25 asma, por ejemplo de asma alérgica. Los nuevos compues-

22-6-74.



tos son también útiles en el tratamiento del llamado asma "intrínseco" (en el cual no se puede demostrar sensibilidad a antígeno extrínsecos). Los nuevos compuestos son también valiosos para el tratamiento de
5 otros estados en que reacciones de antígenos y anticuerpos son responsables de enfermedades, por ejemplo fiebre de heno, ciertas condiciones oculares, por ejemplo tra-
coma; urticaria; y alergia gastrointestinal, especial-
mente en niños, por ejemplo alergia a la leche.

10 Para utilización en estados en que reacciones de antígenos y anticuerpos son responsables de enfermedades la dosis administrada variará, desde luego, con el compuesto empleado, con el modo de administración y con el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se
15 obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos son administrados en una dosificación de desde 0,1 a 50 mg por kg de peso corporal del animal en el ensayo especificado en el Ejemplo A. Para hombres la dosis diaria total se encuentra dentro del margen de aproximada-
20 mente 1 mg a 3,500 mg, que puede ser administrada en dosis divididas de 1 a 6 veces por día o en forma de liberación retardada. Así, formas de dosificación apropiadas para administración (por inhalación o por vía esofágica) comprenden de aproximadamente 0,17 mg a 600 mg
25 del compuesto mezclado con un diluyente o vehículo sólido

22-6-74.



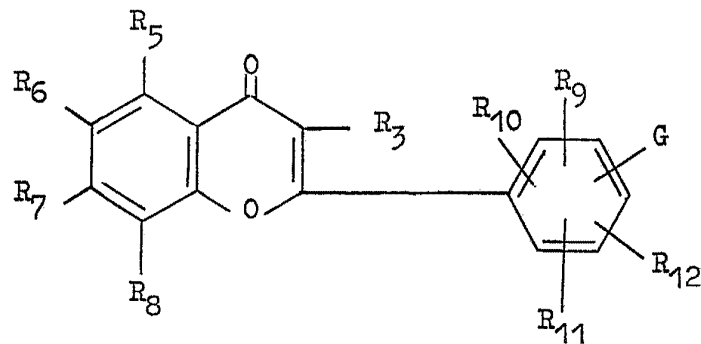
do o líquido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con el presente invento se crea también una composición farmacéutica que comprende (preferiblemente una proporción secundaria de) un compuesto de fórmula I, o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de coadyuvantes, diluyentes o excipientes apropiados son: para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco o ácido esteárico; para cápsulas, ácido tartárico o lactosa; para supositorios, aceites o ceras naturales o endurecidos; para composiciones de inhalación, lactosa gruesa. Para utilizarse en composiciones de inhalación, el compuesto de fórmula I, o el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un diámetro medio de masa de desde 0,01 a 10 micras. Las composiciones pueden contener también agentes de conservación, estabilizadores y humectantes, solubilizantes, edulcorantes y colorantes así como agentes saporíferos y aromas. Las composiciones pueden ser formuladas, si se desea, en forma de liberación retardada.

De acuerdo con el invento se crea también un procedimiento para la producción de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, que comprende tratar un compuesto de fórmula Ix,

22-6-74.



Ix

5

en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y las condiciones son como arriba se definen y

10

G es un grupo E, u otra sal del mismo, o cuando E en el compuesto de fórmula I es un grupo de ácido carboxílico, G puede ser un grupo de éster carboxílico, un grupo nitrilo, un grupo halogenuro de ácido o un grupo amido,

15

con un compuesto que contiene un catión farmacéuticamente aceptable asequible y capaz de convertir al grupo G en una sal farmacéuticamente aceptable de un grupo E.

20

Compuestos capaces de convertir el grupo E en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen compuestos, por ejemplo bases y resinas de intercambio de iones, que contienen cationes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sodio, potasio, calcio, amonio y cationes orgánicos nitrogenados apropiados. En general, se prefiere formar la sal farmacéuticamente

25

22-6-74.



5 acceptable tratando el ácido libre de fórmula I con una base apropiada, por ejemplo con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo en solución acuosa, o tratando otra sal de un compuesto de fórmula I con una sal apropiada mediante un procedimiento de metátesis. Cuando se utiliza un compuesto fuertemente básico se deberá tener cuidado, por ejemplo manteniendo suficientemente baja la temperatura, de asegurar que el compuesto de fórmula I no sea hidrolizado o degradado de otro modo. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser recuperada desde la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante precipitación con un disolvente y/o eliminación del disolvente por evaporación, por ejemplo mediante secado por congelación.

15 Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} contienen cada uno menos de 7, y preferiblemente menos de 6, átomos de carbono. Se prefiere también que sólo uno, dos o tres de R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} sean diferentes de hidrógeno. Cuando uno cualquiera de R_3 a R_{12} es halógeno, éste puede ser bromo o preferiblemente cloro.

20 Valores específicos de R_3 a R_{12} incluyen hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, metilo, hidroxilo, amino, alilo, ter.-butilo, 3-metil-n-butoxi, 2-etoxi-etoxi,

25
22-6-74.



2-hidroxi-propoxi, etilo, etoxi y nitro, o R_6 y R_7 conjuntamente forman una cadena $-(CH_2)_4-$ o una cadena $-(CH_2)_3O-$. Se prefieren también compuestos en que R_3 es hidrógeno, alcoholo, por ejemplo metilo, halógeno, por ejemplo cloro, o hidroxilo, R_5 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro o bromo, alcoxi, por ejemplo metoxi o 3-metil-n-butoxi, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi, por ejemplo hidroxilo-propoxi, o alcoxi-alcoxi, por ejemplo etoxi-etoxi, R_6 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, amino o alcoholo, por ejemplo ter.-butilo o etilo, R_7 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro o bromo, alcoxi, por ejemplo metoxi, o etoxi, amino, hidroxilo o hidroxilo-alcoxi, por ejemplo hidroxilo-propoxi, o R_6 y R_7 forman conjuntamente una cadena $-CH_2CH_2CH_2O-$ o $-(CH_2)_4$, R_8 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, alcoxi, por ejemplo metoxi, alcoholo, por ejemplo etilo o ter.-butilo, o alqueno, por ejemplo alilo, R_9 y R_{10} son hidrógeno, alcoxi, por ejemplo metoxi, halógeno, por ejemplo cloro, nitro o amino, y R_{11} y R_{12} son ambos hidrógeno.

Valores específicos de R_1 y R_2 que se pueden mencionar, son etilo, etoxi, fenilo, amino, metilamino y dietilamino. Valores específicos del grupo $-CO-CHR_2CO-$ $-R_1$ son ciclopentanon-2-carbonilo, 2-benzoilacetilo, ω,ω -di-etoxicarbonilo, ω -acetil- ω -etoxicarbonilo, ω,ω -diacetilo, 5,5-dimetilciclohexan-1,3-dion-2-carbo

22-6-74.



nilo, y ciclohexanon-2-carbonilo.

5 Se prefiere que el grupo E esté en posición 4', es decir en posición "para" con respecto al enlace que une el núcleo de benceno con el núcleo de benzopirano.

Se prefiere también que el grupo E sea un grupo -COOH o un grupo -CONHOH.

10 Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en que uno, dos o tres de R_3 a R_{12} son halógeno, por ejemplo cloro o bromo, alcoxi, por ejemplo metoxi o 3-metil-n-butoxi, amino, alcoholo, por ejemplo metilo, etilo o ter.-butilo, hidrox*i* o alquenilo, por ejemplo alilo, y el resto de R_3 a R_{12} son hidrógeno. Como un grupo más específico de compuestos preferidos se crean aquellos en que uno, dos o tres (preferiblemente uno o dos) de R_3 a R_{12} son cloro, bromo, metoxi, amino, metilo, etilo, ter.-butilo o hidrox*i* y el resto son hidrógeno. Como un grupo todavía más preferido de compuestos se crean aquellos en que uno o dos de R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} (en la posición 2') son cloro, o R_6 es NH_2 , o R_5 es -OH, o R_6 y R_8 son ambos ter.-butilo y (en cada caso) el resto de R_3 a R_{12} son hidrógeno.

25 El invento es ilustrado, pero no limitado de ninguno de los modos, por los siguientes Ejemplos en que la temperatura está en grados centígrados.

22-6-74.



Ejemplo 1.

Acido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

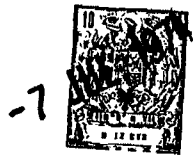
(a) 2-(4-carbometoxibenzoiloxi)-3-cloroacetofenona.

5 Una solución de 3-cloro-2-hidroxiacetofenona (10,9 g) en piridina anhidra (70 ml) fue añadida a una solución de cloruro de para-carbometoxi-benzoilo (139 g) en piridina anhidra (70 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 24 horas, vertida en agua, y el producto precipitado fue recogido para dar 19,5 g de 2-(4-carbometoxibenzoiloxi)-3-cloroacetofenona. Después de recristalización en etanol, el p. de f. era de 107-109°.

10 (b) 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-carbometoxifenil)-propan-1,3-diona.

15 Hidróxido de potasio pulverizado (3,2 g), 2-(4-carbometoxibenzoiloxi)-3-cloroacetofenona (17,3 g) y piridina anhidra (250 ml) fueron calentados a 60-80° durante 2 horas con agitación. Luego la mezcla de reacción fue vertida en ácido acético acuoso diluido, y el sólido amarillo precipitado fue separado por filtración, lavado con agua y secado. El rendimiento de 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-carbometoxifenil)-propan-1,3-diona, (p. de f. 191-192°) era de 6,9 g después de recristalización en etanol.

25
22-6-74.



(c) Ester metílico de ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

Una solución de 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-carbometoxifenil)-propan-1,3-diona (6,9 g) en ácido acético glacial (150 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) fue calentada a reflujo durante 1 1/2 horas. Luego la mezcla fue añadida a agua, y el sólido precipitado fue separado por filtración, lavado con agua y secado para dar 6,1 g de éster metílico de ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico, p. de f. 212-214°C.

(d) Acido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico

Una mezcla de éster metílico de ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico (6,0 g), etanol (400 ml) y dioxano (200 ml) fue calentada a reflujo durante 3 horas con carbonato de sodio (2,0 g) y agua (100 ml). La mezcla de reacción enfriada fue añadida a agua, filtrada y el producto filtrado fue acidificado. El producto precipitado fue recogido y lavado con agua y secado. La recristalización en alcohol tetrahydrofurfurílico proporcionó 3,5 g de ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico, p. de f. 343°C.

(e) Sal sódica de ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

25
22-6-74.



Acido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-
-2-il)-benzoico (2,0 g) fue suspendida en agua (50 ml),
y valorado con solución 0,1 normal de hidróxido de so-
dio (66,3 ml). La solución resultante fue filtrada y se
5 cada por congelación para dar 2,0 g de sal sódica de
ácido 4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico,
p. de f. >300º.

Ejemplo 2.

2-cloro-6-hidroxiacetofenona.

10 2-amino-6-cloroacetofenona (28,2 g) fue
calentada con ácido sulfúrico diluído (31,7 ml de ácido
sulfúrico concentrado y 83,2 ml de agua) hasta que se
disolvió. La solución fue enfriada a 0-5º y agitada rá-
pidamente con adición de una solución de nitrito de so-
15 dio (13,5 g) en agua (36,7 ml) de modo tal que la tempe-
ratura no excediese de 5º. El conjunto fue agitado du-
rante 15 minutos más y luego se agregó a un condensador
para poner a reflujo ácido sulfúrico diluído (176 ml
de ácido sulfúrico concentrado en 176 ml de agua), ase-
20 gurando que la formación de espuma fuese mantenida en
un mínimo. La mezcla de reacción fue calentada a reflu-
jo durante 10 minutos, enfriada y extraída con éter.
El extracto etéreo fue secado, evaporado y el residuo
fue destilado para dar 15,6 g de 2-cloro-6-hidroxiaceto-
25 fenona en forma de un aceite de color amarillo, p. de
22-5-74.

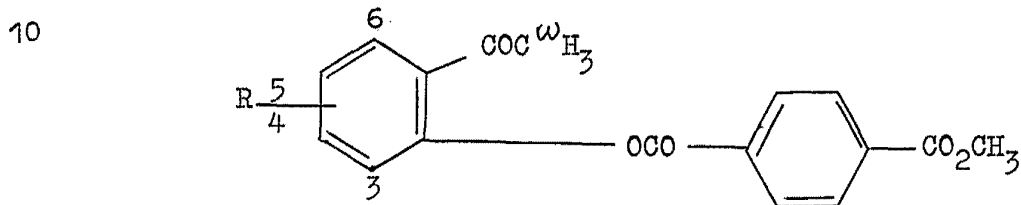


eb. 78 - 80º (0,5 mm).

Ejemplo 3.

Utilizando los métodos indicados en los Ejemplos 1 (a) hasta (e) antedichos se prepararon los siguientes compuestos a partir de materiales de partida conocidos.

Productos de acilación.

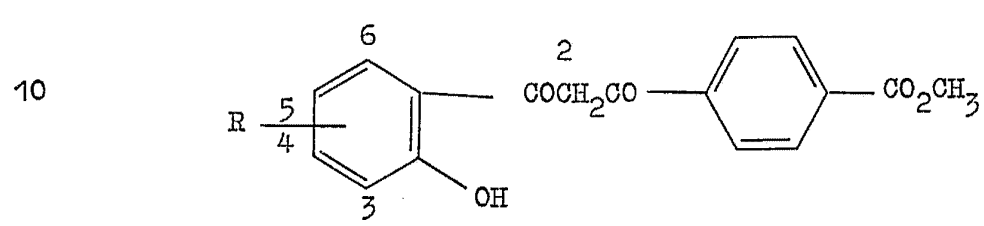


15	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
	4-bromo	119-121º
	6-bromo	109-110º
	6-cloro	105-106º
	5-cloro	112-115º
20	4-cloro	124-127º
	3-metoxi	132-134º
	ω -metilo	79-81º
	3,6-dimetoxi	125-129º
	3,4,6-trimetoxi	168-169º
25	4,5-dihidropirano	153-155º

22-6-74.



	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
	3,4-dicloro	90-91e
	6-(4-carbometoxibenzoiloxi)-	
	-3,5-dietilo	172-173e
5	3,5-dicloro	116-119e
	3,6-dicloro	139-140e
	<u>Dicetoésteres</u>	



	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
15	6-cloro	147-149e
	5-cloro	153e
	4-cloro	178-181e
	3-metoxi	138-142e
	6-bromo	138-142e
20	4-bromo	179-181e
	2-metilo	no aislado
	3,6-dimetoxi	146-148e
	3,4,6-trimetoxi	132-135e
	4,5-dihidropirano	no determinado
25	3,4-dicloro	212-213e

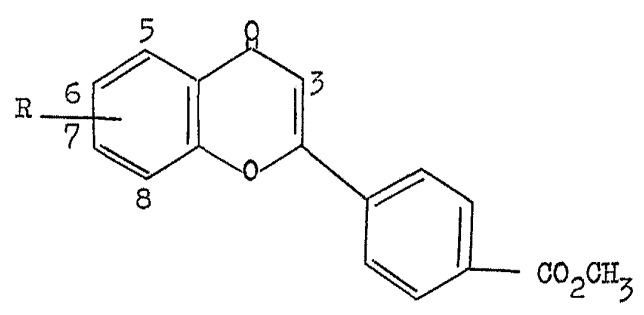
22-6-74.



<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
3,5-dicloro	199-201e
3,6-dicloro	167-169e

Productos de ciclización

5

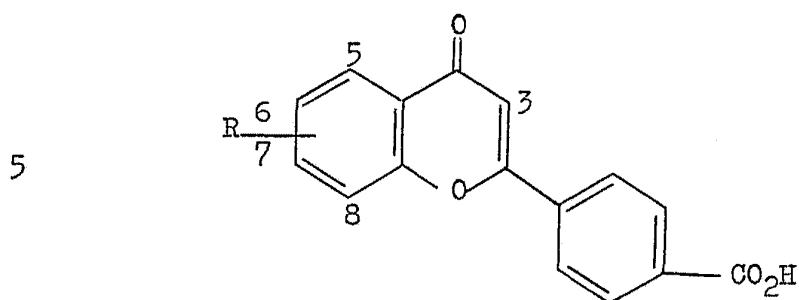


10

	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
	5-bromo	185-187e
	7-bromo	> 300e
15	5-cloro	229-230e
	6-cloro	182-186e
	7-cloro	257-260e
	8-metoxi	204e
	3-metilo	no aislado
20	5,8-dimetoxi	191-193e
	5,7,8-trimetoxi	205-208e
	6,7-dihidropirano	no aislado
	7,8-dicloro	247-249e
	6,8-dietil-5-hidroxi	169-170e
25	6,8-dicloro	250-254e
22-6-74.	5,8-dicloro	> 300e



Productos de hidrólisis

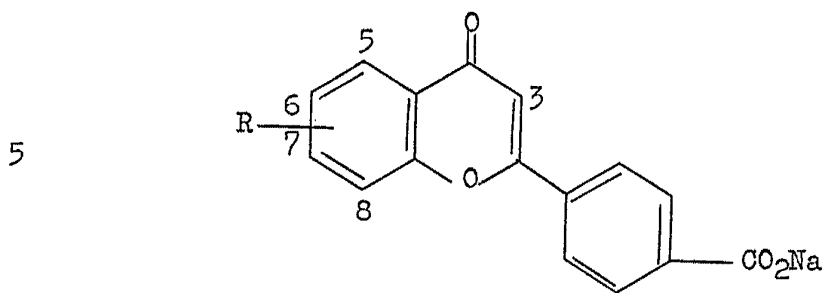


	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
10	5-bromo	346-348 ω
	7-bromo	> 340 ω
	5-cloro	> 350 ω
	6-cloro	> 350 ω
	7-cloro	> 350 ω
15	8-metoxi	343-345 ω (desc.)
	3-metilo	219-220 ω
	5,8-dimetoxi	314-316 ω
	5,7,8-trimetoxi	316-318 ω
	6,7-dihidropirano	337-339 ω
20	7,8-dicloro	> 360 ω
	6,8-dietil-5-hidroxi	aprox. 300 ω (desc.)
	6,8-dicloro	> 300 ω
23	5,8-dicloro	> 300 ω

22-6-74.



Sales sódicas.



	<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
10	5-cloro	> 300º
	6-cloro	"
	7-cloro	"
	8-metoxi	"
	3-metilo	"
15	5,8-dimetoxi	"
	5,7,8-trimetoxi	"
	6,7-dihidropirano	> 320º
	5-bromo	> 300º
	7-bromo	"
20	7,8-dicloro	> 360º
	6,8-dietil-5-hidroxi	> 300º
	6,8-dicloro	> 300º
23	5,8-dicloro	> 300º

22-6-74.



Ejemplo 4.

Acido 4-(8-alil-5-(3-metilbutoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-
-2-il)-benzoico

5 (a) 1-(3-alil-6-(3-metilbutoxi)fenil)-3-(4-carbometoxi-
fenil)-propan-1,3-diona.

Hidruro de sodio (dispersión oleosa al
50%; 19,2 g) fue añadido en porciones a una solución
agitada de 3-alil-2-hidroxi-6-(3-metilbutoxi)-acetofeno
na (26,2 g) y tereftalato de dimetilo (20,4 g) en dioxo
10 no anhidro (150 ml). La solución oscura resultante fue
calentada sobre un baño de vapor de agua durante una
hora, y luego fue concentrada eliminando el dioxano ba-
jo presión reducida. Luego el residuo sólido fue disuel
to en agua (600 ml) y la solución fue acidificada. El
15 sólido de color amarillo naranja precipitado fue separa
do por filtración, lavado con agua y secado, para dar
48,3 g de 1-(3-alil-6-(3-metilbutoxi)-fenil)-3-(4-carbo
metoxifenil)-propan-1,3-diona bruta. Este material no
fue purificado, sino que fue utilizado directamente en
20 la siguiente etapa.

(b) El ácido benzoico (p. de f. 235,5 -
236,5º), su éster (no aislado) y la sal sódica (p. de
f. >350º) fueron preparados a partir del producto de
(a) anterior utilizando las técnicas descritas en los
25 Ejemplos 1c), (d) y (e) antedichos.

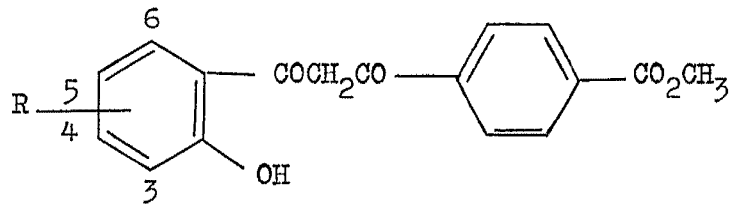
22-6-74.

-7 JUL


Ejemplo 5.

Se repitió el método del Ejemplo 4 utilizando materiales de partida conocidos apropiados y dando los compuestos abajo mostrados

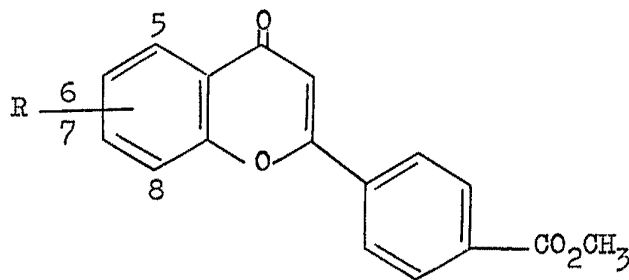
5 (a)



10

<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
4,5-ciclohexano	122-125 ^o
3,5-di-ter.-butilo	no aislado
6-(2-etoxietoxi)	no aislado

15 (b)



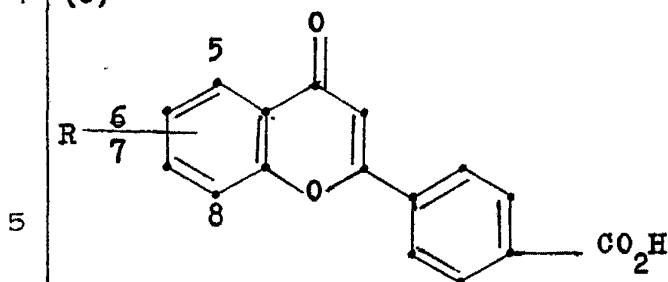
20

<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
6,8-di-ter-butilo	no aislado
5-(2-etoxietoxi)	146-147, 5 ^o
6,7-ciclohexano	no aislado

25

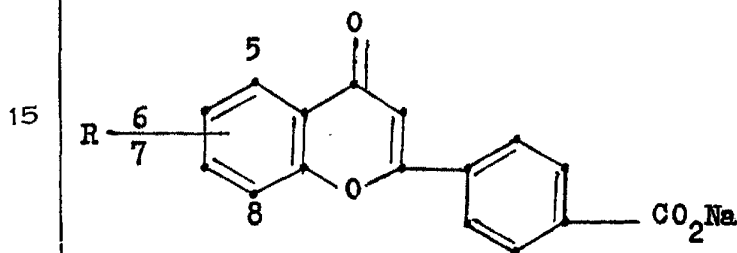
22-6-74.

1 (c)



<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
6,8-di-ter.-butilo	309-312º
5-(2-etoxietoxi)	223-225º
6,7-ciclohexano	263-264º

10 (d)



<u>R</u>	<u>p. de f.</u>
6,8-di-ter-butilo	300º
5-(2-etoxietoxi)	350º

Ejemplo 64-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de 2-dietilaminoeti-25 lo(a) Cloruro de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoilo.

Una suspensión de ácido 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico (10,0 g) en dicloroetano anhidro (100 ml) fue tratada con cloruro de tionilo (3,0 ml) y dimetilformamida

30

1 da anhidra (2 gotas). La mezcla fue agitada y calentada a
reflujo durante 3 1/2 horas, y luego fue dejada reposar du-
rante 24 horas. El sólido precipitado fue separado por fil-
tración, lavado con éter de petróleo anhidro y secado para
5 dar 8,3 g de cloruro de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-ben-
zoilo, p. de f. 201-202°.

(b) Clorhidrato de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-
-benzoato de 2-dietilaminoetilo.

Una mezcla de cloruro de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-
10 -2-il)-benzoilo (7,4 g), 2-dietilaminoetanol (6,1 g) y piri-
dina anhidra (100 ml) fue agitada durante la noche a la tem-
peratura ambiente, y luego fue añadida a agua. Un extracto
en acetato de etilo de la mezcla acuosa fue lavado con solu-
ción de carbonato de sodio y con agua, y fue secado y evapo-
15 rado para rendir 4,4 g de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-ben-
zoato de 2-dietilaminoetilo. Este fue disuelto en una mezcla
de éter anhidro (150 ml) y etanol anhidro (50 ml) y fue tra-
tado con cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso durante una ho-
ra. El precipitado fue separado por filtración y recristali-
20 zado en etanol anhidro para dar 3,3 g de clorhidrato de 4-
-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de 2-dietilaminoetilo,
p. de f. 217-220°.

Ejemplo 7

Acido 3-cloro-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

25 (a) 2-(2-cloro-4-nitrobenzoiloxil)-acetofenona
2-hidroxiacetofenona (16,4 g) en piridina anhidra
(100 ml) fue añadida a cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo
(26,6 g) en piridina anhidra (100 ml) y la mezcla de reac-
ción fue agitada durante 18 horas a la temperatura ambiente.
30 La mezcla de reacción fue vertida en HCl diluído para preci-

1 pitar un aceite que solidificó con rapidez. El producto fue
extraído con acetato de etilo, lavado con HCl diluido, con
solución acuosa de carbonato de sodio y luego con agua, y
finalmente secado. El acetato de etilo fue evaporado para
5 dar un sólido ligeramente pegajoso. Este fue triturado con
éter de petróleo de 40-60°, y filtrado para dar 30,8 g de
sólido de color pardo claro de p. de f. 111-113°.

1,0 g fue recristalizado en etanol para dar 0,6 g
de agujas alargadas incoloras de p. de f. 113-114°.

10 (b) 1-(2-hidroxifenil)-3-(2-cloro-4-nitrofenil)-
-propano-1,3-diona.

El producto de éster de la etapa (a) (1,0 g) en
piridina anhidra (15 ml) fue tratado con KOH en forma de pol
vo (0,193 g) y calentado y agitado a 80° durante 1 1/2 ho-
15 ras. La mezcla de reacción fue vertida en ácido acético acuo
so y el sólido amarillo fue recogido por filtración y secado
para dar 0,8 g de un producto p. de f., 117-124°. La recr
talización de este producto en éter de petróleo (p. de eb.
100-120°), con decantación a partir de una goma negra dio
20 0,3 g de un producto de p. de f. 133-134°. Otra recr
stalización en éter de petróleo de 100-120° dio 0,23 g de produc
to cristalino amarillo, p. de f. 135-136° (23%).

(c) 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-oxo-4H-1-benzopira-
no.

25 El producto de dicetona de la etapa (b) (2,0 g) fue
calentado a reflujo en ácido acético glacial (75 ml) y ácido
sulfúrico concentrado (0,5 ml) durante 1 hora. La mezcla de
reacción fue vertida en agua y el sólido de color crema pre-
cipitado fue recogido por filtración y secado para dar 1,9
30 g, p. de f. 148-151°. Una recristalización en etanol dio 1,1

1 g de agujas incoloras, p. de f. 154-155° (rendimiento 58,3%)

(d) 2-(4-amino-2-clorofenil)-4-oxo-4H-1-benzopirano

El compuesto producto de la etapa (c) (1,81 g)
5 fue puesto a reflujo con cloruro estannoso (10 g) en ácido
clorhídrico concentrado (100 ml) durante 30 minutos con agi-
tación. Precipitó un sólido de color naranja desde la mez-
cla de reacción tras aproximadamente 15 minutos. Toda la
mezcla de reacción fue enfriada a 0° durante la noche y el
10 sólido insoluble fue recogido y secado en vacío sobre KOH.
Luego el sólido fue disuelto en el mínimo de metanol hirvien-
do ajustado a pH 7-8 con amoníaco acuoso, y evaporado hasta
sequedad. El residuo fue calentado a reflujo con etanol
(500 ml), filtrado en caliente y el producto filtrado fue re-
15 ducido a pequeño volumen y vertido en agua. El producto pre-
cipitado fue recogido y secado para dar 1,4 g de sólido de
color amarillo p. de f. 143-144°.

(e) 2-(2-cloro-4-cianofenil)-4-oxo-1-benzopirano

El producto de amina de la etapa (d) (14 g) es
20 ácido sulfúrico al 50% (300 ml) a 0° fue tratado con nitrito
de sodio (3,92 g) en agua (15 ml) con agitación. Tras adi-
ción la reacción fue mantenida a 0° durante 1/2 hora y lue-
go fue añadido a cianuro cuproso (18,2 g) y cianuro de pota-
sio (27 g) en agua (300 ml) a 0°C. La mezcla de reacción
25 fue agitada durante 1/2 hora más a 0°C y luego fue dejada
calentarse a la temperatura ambiente. Después de haber sido
calentada durante 2 horas a 60°, la mezcla fue filtrada y el
producto fue lavado con agua y secado en aire. El sólido fue
extraído tres veces con acetona hirviendo y el cianuro cupro-
30 so insoluble en exceso fue separado por filtración. La aceto

1 na fue evaporada y el residuo húmedo fue utilizado sin puri-
ficación en la etapa (f).

(f) Acido 3-cloro-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-
-benzoico

5 El producto de nitrilo de la etapa (e) fue calen-
tado en un baño de aceite con ácido acético glacial (150
ml), agua (150 ml) y ácido sulfúrico concentrado (150 ml)
durante 3 horas a 130°C. La mezcla de reacción fue enfriada
y vertida en agua, y el producto precipitado fue recogido
10 por filtración. Este material fue digerido con solución de
carbonato de sodio moderadamente caliente, fue filtrado pa-
ra eliminar material insoluble y el producto filtrado fue
acidificado. El precipitado fue separado por filtración y
secado para dar 2,2 g de p. de f. 285-288°. Una recristali-
15 zación en alcohol tetrahidrofurfúrico dio 1,4 g de p. de
f. 293-294° (9% a partir de la amina).

Ejemplo 8

Acido 3-cloro-4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoi-
co

20 (a) Acido 3-cloro-4-(2-hidroxi-3-cloro-benzoilace-
til)-benzoico

Hidruro de sodio (80%; 6 g) fue lavado con éter
anhidro y luego suspendido en glicina (50 ml). 3-cloro-2-hidro-
xiacetofenona (10,6 g) disuelta en glicina (75 ml) fue añadida
25 gota a gota durante 10 minutos. Tras 2 minutos se añadió en
el espacio de 5 minutos una suspensión de ácido 4-carbometo-
xi-3-clorobenzoico (13 g) en glicina (100 ml). La mezcla fue
agitada a reflujo durante 13 horas. La reacción se condujo
durante todo el tiempo bajo nitrógeno.

30 La mezcla fue añadida a agua, lavada con CHCl_3 y

1 acidificada. El sólido filtrado fue extraído con solución
de NaHCO_3 . El material soluble era ácido clorotereftálico
(7,44 g). El material insoluble, un sólido de color verde
oscuro, fue lavado repetidamente con CHCl_3 para eliminar al
5 go de cetona que no había reaccionado. Esto dio 6,11 g de
ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-3-clorobenzoilacetil)-benzoico.

(b) Acido 3-cloro-4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopir-
ran-2-il)-benzoico.

Una mezcla del producto ácido de la etapa (a) y
10 ácido acético (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (7 ml)
fue calentada durante 4 horas a 95° . La mezcla fue filtrada,
el sólido fue lavado con agua y secado. La recristalización
en alcohol tetrahidrofurfurílico dio el producto deseado en
forma de un sólido blancuzco (2,34 g), p. de f. $292-294^\circ\text{C}$.

15 Ejemplo 9

Acido 3-metoxi-4-(4-oxo-4H-1-benzopirran-2-il)-benzoico

(a) 1-(2-hidroxifenil)-3-(4-acetilamino-2-metoxifenil)-
propan-1,3-diona.

Hidruro de sodio (27 g de dispersión al 80%) fue
20 suspendido en piridina anhidra (400 ml). Se añadió gota a go-
ta ortohidroxiacetofenona (29,2 g), seguido por una solución
de 2-metoxi-4-acetil-aminobenzoato de metilo (48 g) en piri-
dina anhidra. Tras 4 horas se eliminó algo de la piridina a
presión reducida y la mezcla de reacción fue vertida cuida-
25 dosamente en agua. La solución acuosa fue extraída con éter
para eliminar cualquier cantidad de material de partida,
fue acidificado y extraído con cloroformo. El extracto orgá-
nico fue lavado, secado y evaporado para dar un aceite de co-
lor pardo espeso que cristalizó en etanol. Rendimiento =
30 36,5 g. P. de f. $122-130^\circ$. El compuesto fue recristalizado

1 nuevamente en etanol. Rendimiento: 32 g (45,5%) p. de f. 131-134°.

(b) 2-(4-amino-2-metoxifenil)-4-oxo-4H-1-benzopirano

La dicetona intermedia (33 g) fue disuelta en etanol a reflujo (200 ml) y se añadió en porciones al condensador ácido clorhídrico concentrado (200 ml). La reacción fue vigilada mediante cromatografía en capa delgada. Después de una hora, la mezcla de reacción fue dejada enfriarse y vertida en agua. La solución fue alcalinizada con Na_2CO_3 y el producto fue filtrado y secado para rendir 26 g de un producto que cuando fue recristalizado en tolueno/etanol rindió 6,8 g de un producto de p. de f. 169-171°. Una segunda tanda pesaba 13 g, p. de f. 168-170°. Rendimiento total = 19,8 g (76%).

15 (c) Acido 3-metoxi-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

El producto de amina de la etapa (b) fue convertido en 2-(4-ciano-2-metoxifenil)-4-oxo-4H-1-benzopirano, p. de f. 185-190°, por el método indicado en el Ejemplo 8 (e). Este compuesto cianico fue convertido en ácido 3-metoxi-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico, p. de f. 279-281°, por el método indicado en el Ejemplo 8 (f). La correspondiente sal sódica, p. de f. $>300^\circ$, fue preparada por el método indicado en el Ejemplo 1 (e).

25 Ejemplo 10

Acido 4-(3-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico

(a) Acido 4-(3-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico

Acido 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico (1 g) fue calentado a reflujo con cloruro de sulfurilo (20 ml) y benceno anhidro durante cuatro horas. Luego la mezcla de

30

1 reacción fue vertida en agua. El producto precipitado fue separado por filtración y cristalizado en etanol para rendir 0,5 g de un sólido de color blanco, p. de f. 288-289°.

5 (b) Sal sódica de ácido 4-(3-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il)-benzoico.

El producto ácido de la etapa (a) (0,75 g) fue agitado con bicarbonato de sodio acuoso (0,2 g) a la temperatura ambiente durante 1/2 hora. Luego la suspensión fue calentada a aproximadamente 40° durante 10 minutos. La solución fue filtrada y el producto filtrado fue secado por congelación para rendir un sólido de color amarillo pálido que fue secado en vacío a 110°, p. de f. >300°.

Ejemplo 11

Acido 4-(3-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il)-benzoico.

15 (a) 2-hidroxi-4'-carboxicalcona.

Hidróxido de sodio (32 g) en agua (64 ml) fue añadido a una solución agitada de orto-hidroxiacetofenona (32 g) y para-carboxibenzaldehído (32 g) en etanol (400 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante dos horas y, después de enfriar, fue acidificada (HCl diluido). El producto de color amarillo brillante fue separado por filtración y cristalizado en etanol/dioxano para dar 28,3 g, p. de f. 274°.

20 (b) Acido 4-(3-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il)-benzoico.

2-hidroxi-4'-carboxicalcona (11,5 g) fue disuelta en metanol (115 ml) y NaOH al 20% (57 ml). Se añadió lentamente, gota a gota, con agitación a 0°, peróxido de hidrógeno (al 30%; 23 ml), y la solución resultante fue mantenida a 0° durante la noche. Se añadió lentamente, gota a gota, ácido acético diluido en exceso. El precipitado de color amarillo pálido fue separado por filtración, lavado con agua, y

30

1 secado. El rendimiento fue de 6,6 g, p. de f. $> 300^{\circ}$.

(c) 4-(3-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de metilo

5 Sulfato de dimetilo (6,5 ml) fue añadido a una suspensión del producto de hidroxí-ácido de la etapa (b) (6,6 g) y carbonato de potasio (6,6 g) en acetona anhidra (100 ml). La mezcla fue agitada a reflujo durante 19 horas, enfriada y filtrada. El sólido filtrado fue lavado con acetona (6 x 100 ml) para eliminar todo el producto. Rendimien-
10 to total de éster 3,86 g (53%). La recristalización en metanol rindió un producto de p. de f. 154-156°.

(b) Acido 4-(3-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

A una solución del producto de la etapa (c) (2,0 g) en metanol (150 ml) y dioxano (100 ml) se añadió NaOH
15 0,1 N (70 ml) gota a gota durante 10 minutos. Se desarrolló instantáneamente un color amarillo, seguido por un precipitado amarillo poco después de haber añadido la base. Este precipitado fue disuelto añadiendo dioxano (100 ml). La solución fue agitada durante la noche. Los disolventes fueron
20 evaporados por suave calentamiento a presión reducida. La filtración de la solución acuosa resultante dio éster inalterado (0,2 g). El producto filtrado, al efectuar acidificación, proporcionó el ácido deseado, que requirió purificación por extracción de una solución de CHCl_3 con NaHCO_3 acuoso. Rendimiento de ácido puro 1,5 g, p. de f. 214,5 - 217°.
25

Ejemplo 12

2-bromo-6-hidroxi-acetofenona

(a) Cloruro de 2-bromo-6-nitrobenzoilo.

30 Acido 2-bromo-6-nitrobenzoico (42,5 g) fue puesto a reflujo en cloruro de tionilo (100 ml) durante 3 horas. La

1 mezcla de reacción fue separada por filtración de algo de material insoluble y el producto filtrado fue evaporado para dejar un aceite residual que solidificó rápidamente para dar 38,7 g del producto deseado, p. de f. 53-54° (84,7%).

5 (b) 2-bromo-6-nitrobenzoilmalonato de dietilo

Malonato de dietilo (55,6 g) fue añadido a una suspensión agitada de virutas de magnesio (8,3 g), en etanol anhidro (80 ml) y tetracloruro de carbono (3,0 ml).

Cuando la reacción inicial hubo cesado la mezcla fue puesta a reflujo y agitada hasta que hubo pasado a solución todo el magnesio. El etanol fue separado por destilación en vacío, se añadió benceno anhidro (160 ml) y éste fue también separado por destilación. Se añadió un volumen adicional de benceno anhidro (160 ml) y se añadió a la solución agitada una solución de cloruro de 2-bromo-6-nitrobenzoilo (38,7 g) en benceno anhidro (100 ml). Luego la solución fue puesta a reflujo durante 2 1/2 horas.

La mezcla de reacción fue enfriada y se añadió, con agitación, H_2SO_4 diluido (300 ml). La capa en benceno fue separada, la porción acuosa fue lavada con benceno, y el extracto y los líquidos de lavado fueron secados y evaporados para dar un sólido de color amarillo que fue recogido y bien lavado con éter de petróleo de 60-80° para eliminar algo de malonato de dietilo.

25 Rendimiento: 45,1 g, p. de f. 114-116° (79,6%).

(c) 2-bromo-6-nitroacetofenona.

Una mezcla de 2-bromo-6-nitrobenzoil-malonato de dietilo (45,1 g), ácido acético glacial (40 ml), ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml) y agua (25 ml) fue calentada a reflujo durante 5 1/2 horas. La mezcla fue enfriada a fondo

1 en hielo, alcalinizada con NaOH acuoso al 20% a pH 7-8 y
agitada con éter. El extracto etéreo fue lavado con agua y
secado. El disolvente fue evaporado y el aceite residual so-
lidificó para dar 26,8 g del producto deseado, p. de f.

5 73-74°.

(d) 2-amino-6-bromo-acetofenona.

A una solución de 2-bromo-6-nitroacetofenona (26,8
g) en ácido acético glacial (120 ml) a 90-95°, se añadió
polvo de hierro (31,5 g) en pequeñas porciones durante una
10 hora. La mezcla fue agitada a fondo y se añadió agua en por-
ciones de 30 ml a intervalos de 0, 20, 40, y 60 minutos du-
rante la reacción, siendo mantenida la temperatura a 90-95°. Después de 3 horas a esta temperatura se añadió agua (200
ml) y el producto fue extraído con éter. El extracto etéreo
15 fue lavado con agua, con carbonato de sodio acuoso y nueva-
mente con agua, y secado. El éter fue eliminado para dar 18
g del producto deseado, p. de f. 114-116°.

(e) 2-bromo-6-hidroxiacetofenona.

A 2-amino-6-bromoacetofenona (18 g) se añadió áci-
20 do sulfúrico diluído caliente (15 ml de H_2SO_4 concentrado +
42 ml de H_2O). La solución transparente fue agitada y enfria-
da a 15°, después de lo cual se añadió hielo (38 g). Luego
se separó el sulfato de amina. Se añadió a la mezcla de reac-
ción, a una temperatura de <5°, nitrito de sodio (6,8 g) en
25 agua (18,5 ml). La solución fue agitada durante 5 minutos
adicionales y luego se añadieron sucesivamente agua (60 ml),
urea (0,6 g) y hielo (60 g). La solución de sal de diazonio
fue añadida en porciones a sulfato de sodio anhidro (31,5 g),
ácido sulfúrico concentrado (23 ml) y agua (20 ml), mante-
30 niendo la temperatura interna en 130-135°. El producto que

1 salió solidificó instantáneamente. Finalmente, la mezcla de
reacción fue separada por destilación con vapor de agua. El
producto destilado fue extraído con cloroformo y el extrac-
to fue secado y evaporado para dar 9,1 g de sólido de color
5 pardo claro p. de f. 106-108°.

Ejemplo 13

Acido 4-(6-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico

(a) 2-acetil-4-acetamidofenil-tereftalato de metilo

5-acetamido-2-hidroxiacetofenona (9,65 g) en piri-
10 dina anhidra (50 ml) fueron añadidos a cloruro de para-car-
bometoxibenzoilo (10,9 g) en piridina anhidra (50 ml) a la
temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla
de reacción fue vertida en agua y el precipitado fue extraí-
do con cloroformo, que fue lavado con HCl diluído, con solu-
15 ción de bicarbonato de sodio y luego con agua, y finalmente
secado. El disolvente fue evaporado para dar 15,6 g del pro-
ducto deseado de p. de f. 179-183°.

1,0 g del producto fue recristalizado en dioxano
para dar 0,7 g de un producto puro, p. de f. 187-188°.

20 (b) 4-(2-hidroxi-6-acetamidofenil)-1,3-dicetoprop-3-il 7-
-benzoato de metilo.

El producto de éster de la etapa (a) (12,4 g) en
piridina (300 ml) fue tratado con KOH en forma de polvo
(2,09 g) y calentado y agitado a 80° durante 1/2 hora. La
25 mezcla de reacción fue vertida en ácido acético acuoso y el
producto fue extraído con acetato de etilo. El extracto or-
gánico fue lavado con HCl diluído, luego dos veces con agua
y secado. El disolvente fue evaporado para dar 7,1 g de pro-
ducto, p. de f. 214-216°.

30 (c) Clorhidrato de 4-(6-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-

1 -benzoato de metilo.

El producto de dicetona de la etapa (b) (5,3 g) fue disuelto en metanol (750 ml) a reflujo y se añadió al condensador HCl concentrado (250 ml). Después de aproximada
5 mente 1/2 hora se separó por precipitación un sólido incoloro, y se continuó la puesta a reflujo durante 2 1/2 horas más. La mezcla de reacción fue enfriada y el producto fue filtrado. Rendimiento: 4,4 g de un producto, p. de f. 273-277° con descomposición (88,9%).

10 (d) Acido 4-(6-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

El producto de clorhidrato de éster de amina de la etapa (c) (4,4 g) fue suspendido en etanol (450 ml), y se añadió Na_2CO_3 (2,81 g) en agua (200 ml).

15 La mezcla de reacción fue calentada y agitada hasta que se formó una solución transparente. Se añadió más cantidad de agua (400 ml) y la solución fue puesta a reflujo durante 2 horas más, fue filtrada y el producto filtrado fue ajustado a pH 4 con HCl diluido. El producto precipita-
20 do fue recogido por filtración, lavado con un poco de agua y secado. Esto dio 3,7 g de un producto, p. de f. 286°, con descomposición. Una recristalización en etanol acuoso dio 3,1 g de un producto, p. de f. 290° con descomposición.

El producto ácido fue convertido en su sal de sodio, p. de f. $> 300^\circ\text{C}$ por el procedimiento del Ejemplo 1(e).

Utilizando el método antedicho y partiendo de 4-acetamido-2-hidroxiacetofenona, se preparó ácido 4-(7-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico, p. de f. $> 300^\circ$ pasando por 2-acetil-5-acetamidofenil-tereftalato de metilo
30 (p. de f. 166-169°), 4-(2-hidroxi-4-acetamidofenil)-1,3-

1 -dicetoprop-3-il]-benzoato de metilo (p. de f. 243-246^o)
y 4-(7-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de metilo
(p. de f. 284-286^o).

Ejemplo 14

5 Acido 4-(5-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico

(a) 4-(5-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de metilo

2-acetil-3-clorofeniltereftalato de metilo (2,0 g) en piridina (30 ml) fue tratado con KOH en forma de polvo (0,372 g), y fue calentado sobre un baño de vapor durante 10
10 vo (0,372 g), y fue calentado sobre un baño de vapor durante 1 hora a aproximadamente 80-90^o, y luego fue puesto a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en ácido acético acuoso diluido y el sólido amarillo precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado.
15 Una recristalización en etanol dio 0,4 g de agujas esponjosas de color amarillo de p. de f. 203-206^o. Una recristalización adicional en etanol dio 0,1 g de producto, p. de f. 206-207^o.

(b) Acido 4-(5-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

20 El producto de 5-hidroxi-éster de la etapa (a) (1,7 g) fue disuelto en etanol (200 ml) y dioxano (50 ml). Se añadió en porciones carbonato de sodio (0,609 g) seguido por agua y se continuó la puesta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua, filtrada y el
25 producto filtrado fue acidificado. El producto precipitado fue recogido, lavado con agua y secado para dar 1,1 g de un producto, p. de f. 330^oC con descomposición. Una recristalización en alcohol tetrahidrofurfurílico dio 0,74 g de un pro
ducto puro, p. de f. 335-337^o.

30 El producto ácido fue convertido en su sal de so-

1 dio p. de f. $> 300^{\circ}$ por el procedimiento del Ejemplo 1 (e).

Ejemplo 15

Acido 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzohidroxámico

(a) Acido 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzohidroxámico

5 Cloruro de 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoi-
lo (10 g) fue añadido a una solución de clorhidrato de hi-
droxilamina (2,57 g) en piridina (100 ml) a la temperatura
ambiente. Después de haber sido agitada vigorosamente duran-
te 15 minutos la mezcla fue calentada a 80° durante 10 minu-
10 tos hasta obtenerse una solución transparente. Después de
reposar durante la noche la mezcla fue vertida en hielo/áci-
do clorhídrico en exceso y el producto fue recogido, lavado
con agua y secado.

15 La cristalización en alcohol tetrahidrofurfurílico
dio agujas (4,9 g), p. de f. $226-228^{\circ}$ (con descomposi-
ción).

(b) 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzohidroxamato de so-
dio.

20 Hidróxido de sodio (148,2 ml; 0,1 N) fue añadido
al producto de ácido hidroxámico de la etapa (a) (4,265 g)
y la suspensión fue agitada durante la noche. Luego se añ-
dió etanol (100 ml) y la mezcla fue agitada durante 3 horas
a 60° .

25 La evaporación de la solución transparente dio un
sólido de color amarillo que fue secado a 60° en vacío para
rendir un producto (4,3 g) p. de f. $> 300^{\circ}$.

Ejemplo 16

2- $\sqrt{4}$ -(ciclopentanon-2-carbonil)-fenil 7-4-oxo-4H-1-benzopi-
rano

30 (a) 2- $\sqrt{4}$ -(ciclopentanon-2-carbonil)-fenil 7-4-oxo-4H-1-benzo

1 pirano

N-(1-ciclopenten-1-il)-morfolina (6,94 g) y trietilamina (4,83 g) fueron disueltos en cloroformo (65 ml) y enfriados a 0°. Se añadió lentamente, con agitación, durante 5 te 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, cloruro de 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4\text{-oxo-4H-1-benzopiran-2-il} \\ \diagdown \end{array} \right]$ -benzoilo (12,9 g) en cloroformo (75 ml). La mezcla fue dejada calentarse hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 10 rante 30 horas. La mezcla (de color pardo oscuro) fue calentada a reflujo durante 1 hora antes de la adición de ácido clorhídrico concentrado (6,5 ml) y agua (15 ml). Se continuó la puesta a reflujo durante 3 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada y la capa en cloroformo del producto filtrado fue separada, lavada con solución de bicarbonato de 15 sodio dos veces, lavada con agua dos veces y secada sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue eliminado dejando un sólido pegajoso de color pardo amarillo. Este fue tratado con éter y filtrado para dar 5,7 g de un sólido de color pardo amarillo.

20 La cristalización de este sólido en acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°) dio cristales (2,6 g) que recrystalizaron (dos veces) en tolueno/éter de petróleo (p. de eb. 60-80°) en forma de prismas (1,6 g) p. de f. 178-181°. Se cristalizó de nuevo en tolueno en forma de pris 25 mas (1,2 g) p. de f. 181-183°.

(b) Sal de sodio de 2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4\text{-ciclopentanon-2-carbo-} \\ \diagdown \end{array} \right]$ -fenil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4\text{-oxo-4H-1-benzopirano} \\ \diagdown \end{array} \right]$.

Hidróxido de sodio (0,1 N, 24,9 ml) fue añadido al producto de β -dicetona (825 mg) de la etapa (a) a la temperatura ambiente, y la suspensión resultante fue agitada a la 30

1 temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 60° durante
1 hora. En este punto quedó algo de β -dicetona sin reaccio
nar.

5 Se añadió etanol (20 ml) y la mezcla fue agitada
durante la noche a la temperatura ambiente. Luego la solu-
ción transparente fue evaporada y el residuo fue secado eva
porando tolueno desde él tres veces. El sólido fue luego se
cado a 100° en vacío durante 4 horas para rendir 820 mg de
un producto, p. de f. con descomposición por encima de 250°.

10 Ejemplo 17

Acido 4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-fenilacético

Una suspensión de cloruro de 4-(4-oxo-4H-1-benzo-
piran-2-il)-benzoilo (5,0 g) en éter (200 ml) fue añadida
a 0-10° a una solución agitada de diazometano (aproximada-
mente 3,0 g) en éter (200 ml). Se dejó que la mezcla de
15 reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó a es-
ta temperatura durante 18 horas. El producto insoluble fue
recogido por filtración para dar 4,1 g de un producto, p.
de f. 175-177°. La diazocetona (4,1 g) fue suspendida en
20 diglima (100 ml) y se añadió lentamente a óxido de plata
(1 g), carbonato de sodio anhidro (2 g) y tiosulfato de so-
dio (1,5 g) en agua (200 ml) a 60-70° con agitación. Se con-
tinuó la agitación durante 1 hora a esta temperatura y la
mezcla de reacción fue calentada finalmente a 90-100°. La
25 mezcla de reacción fue filtrada y el producto filtrado fue
acidificado. El precipitado oleoso fue extraído con acetato
de etilo que fue lavado con solución saturada acuosa de bi-
carbonato de sodio. Los líquidos de lavado fueron acidifica-
dos para dar 1,5 g de un producto, p. de f. 192-196°. Una
30 recristalización en etanol acuoso dio 0,8 g del producto de

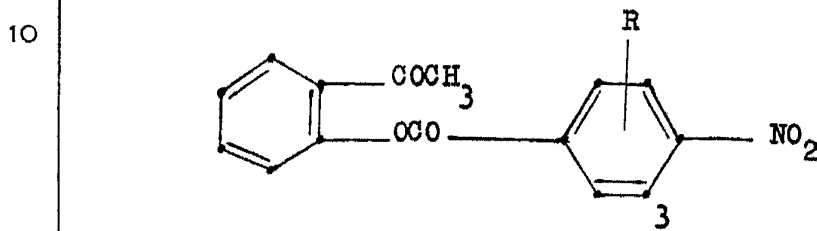
1 seado, p. de f. 195-199º.

El ácido fue convertido en la sal de sodio median
te el procedimiento del Ejemplo 1 (e). La sal de sodio te-
nía un p. de f. > 300º.

5 Ejemplo 18

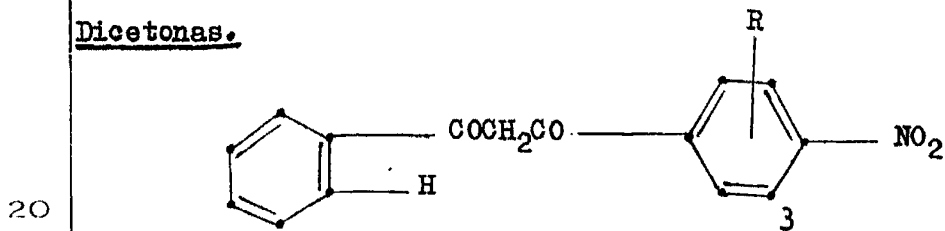
Utilizando el método indicado en los Ejemplos
7(a) hasta (f) antedichos, se prepararon los siguientes com-
puestos a partir de materiales de partida conocidos.

Productos de acilación



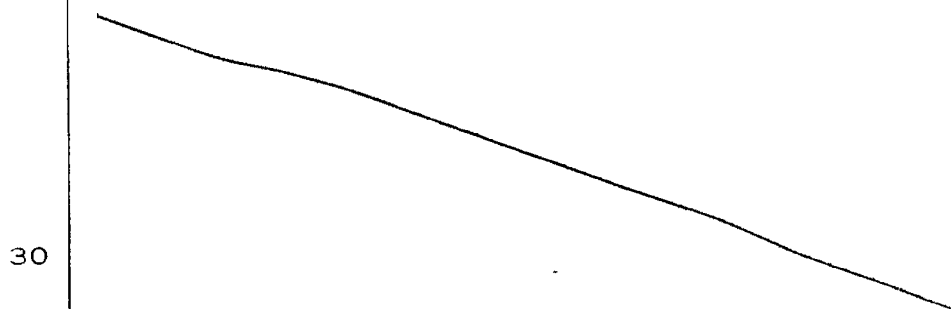
15 R p. de f.
3-cloro 89-91º

Dicetonas.



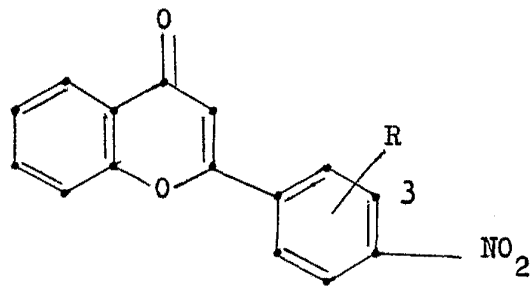
25 R p. de f.
3-cloro 162-164º

Productos de ciclización



1

5

Rp. de f.

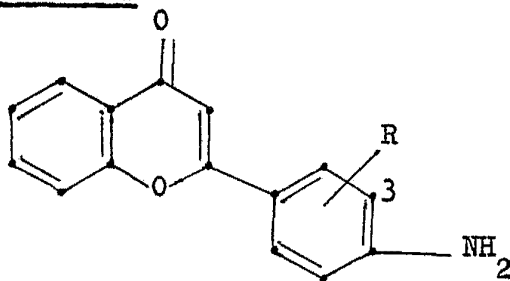
3-cloro

236-238º

Aminoflavonas

10

15

Rp. de f.

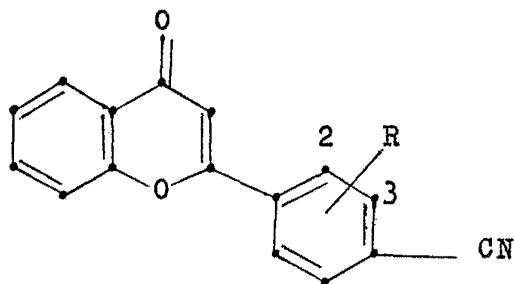
3-cloro

185-186º

Cianoflavonas.

20

25

Rp. de f.

3-cloro

no aislado

2-metoxi

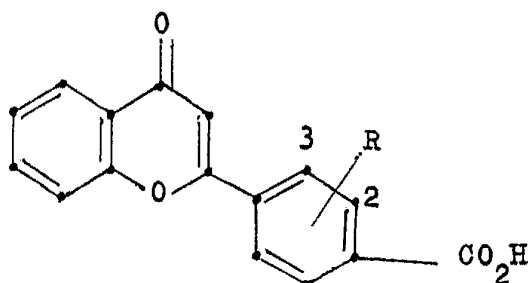
185-190º

Acidos benzoicos.

30

1

5

Rp. de f.

2-metoxi

245-246°

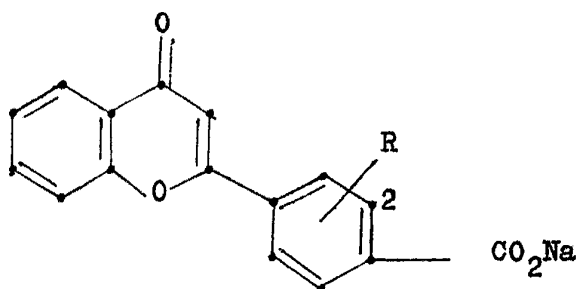
2-cloro

301-302°

10

Salas de sodio

15

Rp. de f.

2-metoxi

286°

2-cloro

> 300°

20

Ejemplo 19

Acido 4-(7-(2-hidroxiopropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-7-
-benzoico

25

(a) Ester metílico de ácido 4-(7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopi-
ran-2-il)-benzoico.

30

Una mezcla de éster metílico de ácido 4-(7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico (13 g) y clorhidrato de piridina (40 g) fue calentada a 200° durante 2 horas y luego enfriada. El aceite resultante fue triturado con agua para dar un sólido de color verde. Este sólido fue cristali-

1 zado en metanol en forma de agujas de color verde de ácido
4-(7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il)-benzoico, p. de f.
336° (desc.), rendimiento : 10 g.

5 El hidroxi-ácido antedicho fue esterificado en so-
lución de metanol-cloruro de hidrógeno para dar el éster me-
tílico en forma de agujas de color verde, p. de f. 306-307°,
rendimiento: 6,5 g.

(b) Acido 4- $\sqrt{7}$ -(hidroxipropoxi)-4-oxo-4H-1-benzo-
pirán-2-il $\sqrt{7}$ -benzoico.

10 Una mezcla del producto de la etapa (a) antedicha
(2,5 g), óxido de propileno (2 ml) y Triton B (5 gotas) en
dioxano (20 ml) fue calentada en un recipiente herméticamen-
te cerrado durante 3 días.

15 La solución de color pardo resultante fue evapora-
da hasta sequedad para dejar un aceite de color pardo. Este
aceite fue hidrolizado con bicarbonato de sodio, con etanol
y con agua hasta que la cromatografía en capa delgada mostró
completa hidrólisis.

20 La solución fue tratada con carbón y acidificada
con ácido clorhídrico diluido para dar un sólido de color an-
te. Este sólido fue cristalizado en etanol en forma de agu-
jas de color ante, p. de f. 265-267° (con descomposición),
rendimiento 0,85 g.

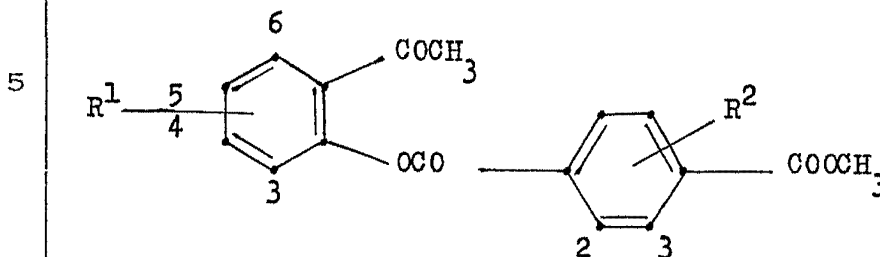
25 La sal de sodio fue producida por el procedimiento
del Ejemplo 1 (e) y se encontró que tenía un p. de f. >350°C.

Ejemplo 20

30 Utilizando los métodos indicados en los Ejemplos
1(a) hasta (e), y utilizando los derivados 2-clorado, 2-ni-
trado y 3-nitrado de cloruro de 4-carbometoxibenzoilo, se
prepararon los siguientes compuestos a partir de materiales

1 de partida conocidos.

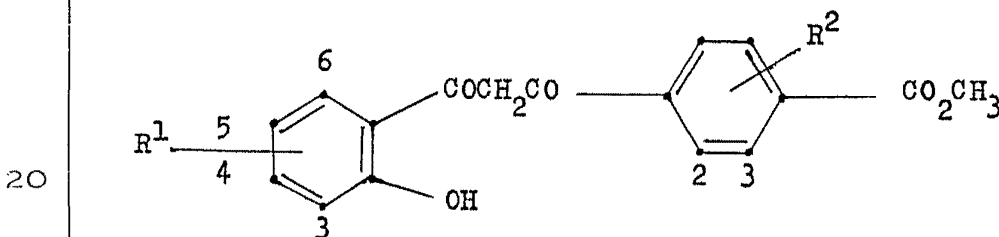
Productos de acilación



10

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p. de f.</u>
H	2-nitro	
H	3-nitro	95-97°
4-etoxi	2-cloro	115-117°
5-acetamido	2-cloro	162-164°
6-cloro	2-cloro	129-134°

15 Dicetonas.



25

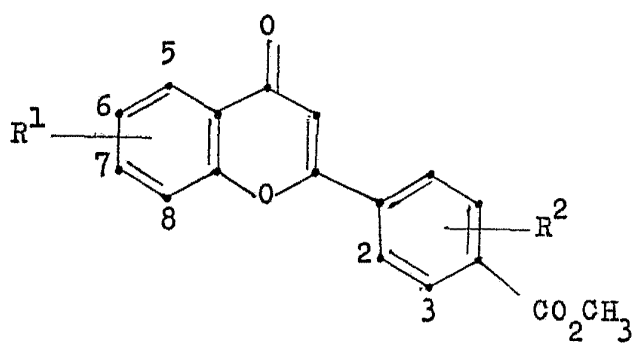
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p. de f.</u>
H	2-nitro	
H	3-nitro	137-140°
4-etoxi	2-cloro	133-136°
5-acetamido	2-cloro	120-122°
6-cloro	2-cloro	191-194°

Productos de ciclización

30

1

5



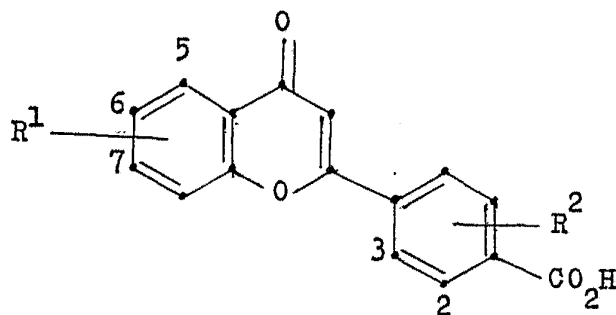
10

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p. de f.</u>
H	2-nitro	
H	3-nitro	201-202º
7-etoxi	2-cloro	169-172º
6-amino	2-cloro	239-241º
5-cloro	2-cloro	No aislado

15

Productos de hidrólisis

20



25

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p. de f.</u>
H	3-nitro	314-315º
H	2-nitro	335-336º
7-etoxi	3-cloro	273-275º
6-amino	3-cloro	317-318º (desc.)
5-cloro	3-cloro	298-299º

Ejemplo 2130 3,4-dicloro-2-hidroxiacetofenona

1 (a) Acido 7,8-dicloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico

Triton B (30 gotas) fue añadido a una mezcla de 2,3-diclorofenol (100 g) y dicarboxilato de dimetilacetileno (87 g) en dioxano anhidro (150 ml).

5 La mezcla fue calentada sobre un baño de vapor durante 15 minutos y luego calentada a 95° durante 2 horas y dejado durante la noche a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaOH (60 g) en agua (300 ml) y la solución fue calentada hasta que estuvo completa la hidrólisis (2 ho-
10 ras). La solución acuosa fue acidificada y el ácido precipitado fue extraído con éter. Los extractos en éter secos, al evaporar, dieron un sólido que fue disuelto en bicarbonato de sodio acuoso. La solución acuosa fue bien lavada con éter para eliminar impurezas. La acidificación de la capa en bi-
15 carbonato dio un sólido que fue extraído en éter. Los extractos en éter secos dieron, al evaporar, 112 g de ácido 2,3-diclorofenoxifumárico intermedio.

Este ácido fue añadido lentamente a H_2SO_4 concen-
20 trado (550 ml) durante 30 minutos. La solución fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 1/2 horas, y luego fue añadida a hielo-agua. El ácido que se separó fue cristalizado en etanol para dar 74,4 g del producto deseado, p. de f. 235-238°. Rendimiento: 47%.

(b) 3,4-dicloro-2-hidroxiacetofenona

25 Una mezcla de NaOH (24,0 g) y el producto de ácido de cromona de la etapa (a) (30 g) en agua (750 ml) fue calentado a 95° durante 1/2 hora, fue dejado a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego acidificado. El extracto en éter de la solución en ácido fue lavado con bicarbonato de
30 sodio, secado y evaporado para dar 9,0 g del producto desea-

1 do, p. de f. 109-110° (38%).

Ejemplo 22

Cloruro de 4-carbometoxi-3-nitrobenzoilo

(a) Acido 4-carbometoxi-3-nitrobenzoico

5 Nitrotereftalato de dimetilo (83,1 g) fue puesto a reflujo en metanol (2 1/2 litros) y tratado con KOH (19,5 g) en metanol (500 ml) gota a gota, con agitación, durante 1 1/2 horas. La mezcla de reacción fue puesta a reflujo durante 1 hora más, concentrada hasta la mitad de volumen y
10 vertida en agua, El diéster precipitado fue extraído con acetato de etilo y la capa acuosa fue acidificada y extraída con acetato de etilo.

El disolvente acetato de etilo fue evaporado para dar el producto deseado que fue puesto en ebullición con
15 agua (aproximadamente 1 3/4 litros) y fue dejado enfriar. El producto insoluble fue recogido por filtración para dar 47,4 g p. de f. 177-178° (60,6%).

(b) Cloruro de 4-carboximetoxi-3-nitrobenzoilo.

El producto ácido de la etapa (a) (53,2 g) fue
20 puesto a reflujo en cloruro de tionilo (150 ml) durante 3 1/2 horas. Después de dejar a la temperatura ambiente durante la noche se separó por precipitación desde la solución un sólido cristalino incoloro. Después de secar, esto dio 34,7 g de p. de f. 174-176° (la cromatografía en capa delgada
25 mostró que éste era ácido inalterado). La evaporación del cloruro de tionilo dio un residuo viscoso el cual, al destilar, dio 12,0 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó rápidamente, p. de eb. 150°/0,1 mm. El ácido recuperado fue puesto a reflujo
30 con cloruro de tionilo (120 ml) con 2 gotas de piridina du-

1 rante 2 horas. El cloruro de tionilo en exceso fue evaporado y el residuo fue destilado para dar 33,9 g del producto deseado, p. de eb. 156^o/0,15 mm.

Rendimiento total: 45,9 g (79,7%).

5 Ejemplo 23

Cloruro de 4-carbometoxi-2-nitrobenzoilo

Acido 4-carbometoxi-2-nitrobenzoico (172,8 g) fue puesto a reflujo en cloruro de tionilo (500 ml) que contenía unas pocas gotas de piridina durante 2 horas, y luego fue dejado reposar a la temperatura ambiente durante la noche. El cloruro de tionilo en exceso fue eliminado en vacío. Al enfriar, solidificó el residuo en el matraz; después de recristalización en tolueno/éter de petróleo se obtuvieron 149,1 g de producto incoloro, p. de f. 41-42^o (79,8%).

15 Ejemplo 24

Acido 2-amino-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoico.

(a) 2-amino-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de metilo

2-nitro-4-(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoato de metilo (10,0 g) fue puesto a reflujo con cloruro estannoso (50 g) en ácido clorhídrico concentrado (500 ml) durante 30 minutos, con agitación. La mezcla de reacción fue enfriada a 0^o durante 1 hora y el sólido insoluble fue recogido por filtración y secado en vacío sobre KOH. El clorhidrato fue digerido en metanol hirviendo (500 ml) y tratado con solución de amoníaco a pH 7-8. La mezcla fue vertida en agua y el sólido de color amarillo pálido fue recogido por filtración y secado para dar 8,0 g de producto bruto. Este fue extraído con dioxano hirviendo, fue filtrado y el producto filtrado fue evaporado para dar 5,5 g de producto de p. de f.

1 221-223° (60,6%).

Utilizando el método indicado en el Ejemplo 1(d), el éster fue convertido en el ácido, p. de f. 306-308°, con un rendimiento de 77%.

5 Se preparó directamente ácido 3-amino-4-(4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il)-benzoico, p. de f. 285-286°, con un rendimiento de 85%, por el método antedicho.

Ejemplo 25

3,6-dicloro-2-hidroxiacetofenona.

10 (a) Acido 5,8-dicloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico

Solución de hidróxido de benciltrimetilamonic (30 gotas) fue añadida a una solución de 2,5-diclorofenol (162 g) y acetilendicarboxilato de dimetilo (142 g) en dioxano (250 ml). La solución fue calentada sobre un baño de vapor durante 1 hora. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (80 g) en agua (320 ml), y la mezcla fue puesta a reflujo sobre un baño de vapor durante 6 horas. Se separaron por destilación a presión reducida aproximadamente 100 ml de disolventes. Se añadió agua (200 ml), seguido por ácido clorhídrico concentrado en exceso. Se precipitó un sólido blancuzco, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó.

25 Esta mezcla de ácidos 2,5-diclorofenoxi-fumárico y 2,5-diclorofenoxi-maleico fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente con ácido sulfúrico concentrado (600 ml). La adición de la solución ácida a hielo-agua dio un sólido incoloro que fue separado por filtración y lavado con agua. El producto fue purificado por extracción con agua caliente (para eliminar ácido 2,5-diclorofenoxi-maleico) seguido por recristalización en etanol, dando 97,5 g de ácido

30

1 5,8-dicloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico, p. de f.
268-270°.

(b) 3,6-dicloro-2-hidroxiacetofenona.

Hidróxido de sodio (26,4 g) y el producto ácido
5 de la etapa (a) (43,7 g) en agua (1 litro) fueron calenta-
dos durante 1 hora sobre un baño de vapor (con agitación).
La solución de color amarillo fue luego agitada durante 1
hora a la temperatura ambiente, fue acidificada y extraída
con éter. La capa en éter fue lavada con solución de bicar-
10 bonato de sodio, secada y evaporada para dar 3,6-dicloro-2-
-hidroxiacetofenona en forma de un aceite amarillo que soli-
dificó rápidamente. Rendimiento 31,7 g, p. de f. 55-56°.

Ejemplo 26

Acido 3-cloro-4-(5,8-dicloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-ii)-
15 -benzoico.

3,6-dicloro-2-hidroxiacetofenona (5 g), cloruro
de 2-cloro-4-carbometoxibenzoilo (6,25 g) y carbonato de po-
tasio (25 g) fueron calentados a reflujo en acetona anhidra
(300 ml) durante 10 horas. La acetona fue separada por des-
20 tilación desde la mezcla de reacción y el residuo de color
amarillo brillante fue acidificado con ácido acético gla-
cial (150 ml) y H₂SO₄ concentrado (15 ml). La mezcla fue ca-
lentada, con agitación, sobre un baño de vapor durante 5 ho-
ras. Luego la mezcla mostró una mancha principal y una man-
25 cha secundaria sobre un cromatograma en capa delgada indi-
cando una mezcla de éster y de ácido, siendo el componente
principal el éster. La mezcla de reacción fue luego calenta-
da a reflujo durante aproximadamente 5 horas, después de lo
cual mostró una mancha en un cromatograma en capa delgada.
30 Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en

1 agua. El precipitado fue recogido, bien lavado con agua y
secado para rendir 7,5 g del producto deseado.

La cristalización en alcohol tetrahidrofurfurílico
dio 5,2 g, p. de f. $> 300^{\circ}$.

5

Ejemplo 27

(a) 5- $\sqrt{4}$ -(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzamido 7-tetrazol

5-aminotetrazol (3,36 g) y cloruro de 4-(4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-il)-benzolo (8,0 g) en piridina anhidra
(200 ml) fueron agitados conjuntamente durante 1 hora a la
10 temperatura ambiente y calentado sobre un baño de vapor a
aproximadamente 85° durante 12 horas. La mayor parte de la
piridina fue eliminada en vacío, y la mezcla fue vertida en
hielo/ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue acidifi-
cada y el sólido de color crema fue separado por filtración
15 y secado para dar 11,7 g de un producto de p. de f. $> 290^{\circ}$.

La cristalización del producto en alcohol tetra-
hidrofurfurílico, el lavado con ácido clorhídrico al 50% y
el secado dieron 7,3 g del producto deseado.

(b) Sal sódica de 5- $\sqrt{4}$ -(4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benza-
20 mido 7-tetrazol

El producto de amidotetrazol de la etapa (a) (5,0
g) fue suspendido en agua (100 ml). Se añadió con agitación
hidróxido de sodio diluido (0,1 N) (150 ml). Luego la mezcla
fue agitada y calentada a aproximadamente 50° durante 2 ho-
25 ras, y luego filtrada. Al enfriar precipitó algo de la sal
de sodio y se separó por filtración. El producto filtrado
fue secado por congelación para dar 2,5 g del producto de-
seado. p. de f. $> 300^{\circ}$.

Ejemplo 28

30

Los siguientes compuestos, y sus sales de sodio,

1 pueden ser preparados por el método del Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados:

(a) Acido 4- $\left[\begin{array}{c} 5 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \right]$ -(2-hidroxiopropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ -benzoico .

5 (b) Acido 3- $\left[\begin{array}{c} 5 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \right]$ -(2-hidroxiopropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ -benzoico

(c) Acido 2- $\left[\begin{array}{c} 5 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \right]$ -(2-hidroxiopropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ -benzoico

(d) 2-(3-carboxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-nafto
10 $\left[\begin{array}{c} 2,3-b \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ pirano

(e) 2-(2-carboxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-nafto
 $\left[\begin{array}{c} 2,3-b \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ pirano

Los siguientes compuestos (y la sal de sodio del ácido hidroxámico) fueron preparados por los métodos de los
15 Ejemplos 6(a), 15(a) y 1(e) respectivamente.

Cloruro de 3-cloro-4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzoilo, p. de f. aproximadamente 190°, y ácido 3-cloro-4-(8-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)-benzohidroxámico, p. de f. 246-247°.

20 Ejemplo 29

(4'- $\left[\begin{array}{c} 4 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \right]$ -benzoil)-malonato de dietilo.

Malonato de dietilo (8,02 g) fue añadido a una suspensión agitada de virutas de magnesio (1,2 g) en etanol anhidro (15 ml) que contenía tetracloruro de carbono (1 ml).
25 Después de que hubo cesado la reacción inicial la mezcla fue puesta a reflujo hasta que todo el magnesio hubo reaccionado (aproximadamente 10 minutos). El etanol fue separado por destilación en vacío, y se añadió benceno anhidro (20 ml). Este
30 fue separado por destilación en vacío, eliminando cualquier

1 cantidad de alcohol residual.

Se añadió benceno anhidro (20 ml) a la sal de magnesio y se añadió una suspensión de cloruro de 4'-[4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il]-benzoilo (6,0 g) en benceno anhidro
5 (70 ml). La mezcla fue agitada y puesta a reflujo durante 5 1/2 horas y luego enfriada en hielo y tratada con ácido sulfúrico diluido enfriado con hielo. La mezcla fue filtrada, y se añadió al producto filtrado acetato de etilo. La
10 capa en acetato de etilo fue separada, lavada con agua, secada y evaporada para dar 1,2 g de sólido, después de tratamiento con éter de petróleo para eliminar cualquier cantidad de malonato de dietilo residual. El sólido filtrado fue triturado con ácido sulfúrico diluido y extraído con acetato de
15 etilo. El acetato de etilo fue separado, secado, evaporado y combinado con el producto anterior para dar 7,6 g (88,3%) de un sólido de color beige. Recristalizado dos veces en acetato de etilo/éter de petróleo para dar agujas, 4,6 g, p. de f. 130-133° (53,4%).

Ejemplo A.

20 El método abajo indicado puede ser utilizado para comprobar la eficacia de un compuesto para inhibir la liberación de los mediadores farmacológicos de la anafilaxis.

En este ensayo se comprueba la eficacia de los
25 compuestos para inhibir la reacción anafiláctica cutánea pasiva en ratas. Se ha indicado que esta forma de ensayo proporciona indicaciones cualitativas dignas de confianza acerca de la aptitud de los compuestos en ensayo para inhibir reacciones de anticuerpos y antígenos en hombres.

En este método de ensayo, ratas de cría Charles River France/Fisons (machos o hembras) que tenían un peso cor-
30

1 poral de desde 100 hasta 150 g, son infectadas por vía sub-
cutánea a intervalos semanales con larvas de N. brasiliensis
5 en dosis que crecían desde aproximadamente 2.000 larvas
por animal hasta 12.000 larvas por animal con el fin de es-
tablecer la infección. Después de 8 semanas las ratas son
sangradas mediante punción en el corazón y se recogieron 15
a 20 ml de sangre de cada animal. Luego las muestras de san-
gre son centrifugadas a 3.500 r.p.m. durante 30 minutos con
el fin de eliminar las células sanguíneas desde el plasma
10 sanguíneo. El suero es recogido y utilizado para proporcio-
nar un suero que contiene anticuerpos de N. brasiliensis.
Un ensayo de sensibilidad experimental se lleva a cabo para
determinar la mínima de suero que se requiere para dar un
halo cutáneo de 2 cm de diámetro en animales testigo en el
15 ensayo abajo descrito. Se ha encontrado que se obtiene una
sensibilidad óptima de ratas en el margen de pesos corpora-
les de 100 a 130 g utilizando un suero diluido con ocho
partes de solución salina fisiológica. Esta solución diluí-
da es denominada suero de anticuerpos A.

20 El antígeno que ha de reaccionar con el anticuer-
po en el suero A es preparado retirando lombrices de N. bra-
siliensis del intestino de las ratas infestadas, centrifugan-
do el producto homogeneizado y recogiendo el líquido sobrena-
dante. Este líquido es diluido con solución salina para dar
25 un contenido de proteínas de 1 mg/ml y es conocido como so-
lución B.

Ratas de cría Charles River France/Fisons con un
margen de pesos corporales de 100 a 130 g, son sensibiliza-
das por inyección por vía intradermal de 0,1 ml de suero A
30 en el flanco derecho. Se deja que se desarrolle sensibili-

1 dad durante 24 horas y luego las ratas son inyectadas por
vía intravenosa con 1 ml/100 g de peso corporal de una mez-
cla de solución B (0,25 ml), de solución de colorante Evans
Blue (0,25 ml) y la solución del compuesto en ensayo (0,5
5 ml con porcentajes variables de materia activa). Los com-
puestos insolubles son administrados en forma de una inyec-
ción intraperitoneal separada 5 minutos antes de administra-
ción intravenosa de solución B y de colorante Evans Blue.
Para cada nivel de porcentaje de materia activa en la solu-
10 ción en ensayo se inyectan cinco ratas. Se utilizan cinco
ratas como testigos en cada ensayo. Las dosificaciones del
compuesto en ensayo son seleccionadas para dar un margen de
valores de inhibición.

Treinta minutos después de inyección de solución
15 B las ratas son muertas y se retiran las pieles y se invier-
ten. La intensidad de la reacción anafiláctica es comproba-
da comparando el tamaño del halo azul característico produ-
cido diseminando el colorante Evans Blue desde el lugar de
sensibilización, con el tamaño del halo en los animales tes-
20 tigo. El tamaño del halo es calificado desde 0 (no se detec-
ta halo, es decir 100% de inhibición) hasta 4 (no hay dife-
rencia en el tamaño del halo, es decir no hay inhibición) y
el porcentaje de inhibición para cada nivel de dosis se cal-
cula como:

$$25 \quad \% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{Calificación del grupo testigo} - \text{ca-} \\ \text{lificación del grupo tratado}) \times 100}{\text{Calificación del grupo testigo}}$$

Los porcentajes de inhibición para los diversos ni-
veles de dosis son representados gráficamente para cada com-
30 puesto. A partir de estos gráficos se puede determinar la do-

1 sis requerida para lograr una inhibición de 50% de la reac-
ción anafiláctica (DI_{50}).

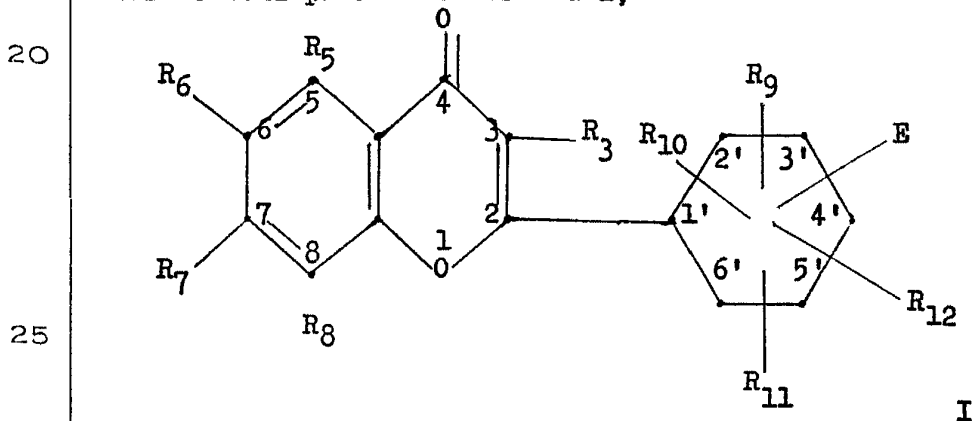
Los compuestos son evaluados también de la manera
antedicha utilizando administración por vía intestinal y
5 por vía gástrica del compuesto.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Gran Bretaña, el 8 de Junio de 1973, bajo el
Nº 27379/73 (Provisional) y 28 de Mayo de 1974 (Completa),
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Esta-
10 tuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
15 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la producción de deri-
vados de benzopirano de fórmula I,

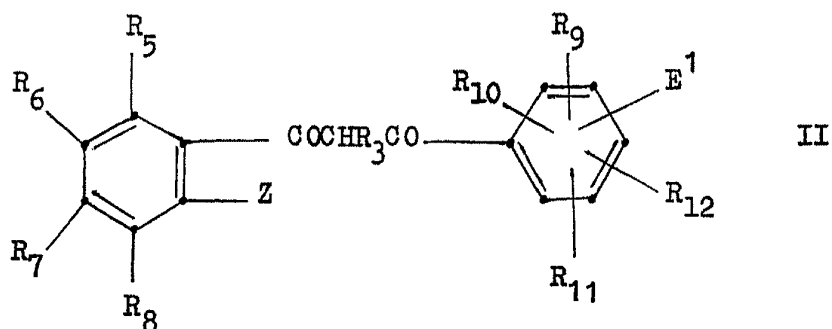


1 en que $R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$, que pueden
ser iguales o diferentes representan cada uno hidrógeno,
alcoholo, alcoxi, halógeno, alquenilo, amino, hidroxí, $-CF_3$,
-CN, alcoholamino, alcoxialcoxi, hidroxialcoxi, $-NO_2$, o R_6
5 y R_7 conjuntamente forman una cadena $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_3O-$,
y E es un grupo de ácido carboxílico, un grupo 1H-tetrazol-
-5-ilo, un grupo N-(1H-tetrazol-5-il)-carboxamido, un grupo
-CH₂COOH, un grupo -CONHOH, o un grupo -CO-CHR₂CO-R₁, R₁ re-
presenta alcoholo C 1 a 6, alcoxi C 1 a 6, fenilo, amino o
10 monoalcoholo o dialcoholo C 1 a C 6-amino, R₂ representa hi-
drógeno o -CORx, y Rx representa alcoholo C 1 a 6, alcoxi C
1 a 6, amino, o monoalcoholo o dialcoholo C 1 a 6-amino, o R₁
o R₂ forman conjuntamente una cadena alcoholeno de 3 ó 4
miembros que está interrumpida opcionalmente por un grupo
15 -NH-, y la cual cadena está sustituida opcionalmente por
uno o más grupos alcoholo C 1 a 6 y/o en el átomo de carbo-
no α con respecto al protón metino, con un átomo de oxígeno
carbonilo, con la condición de que (i) cuando E es un grupo
-COOH, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,
20 y $R_3, R_8, R_9, R_{10}, R_{11},$ y R_{12} son todos ellos hidrógeno, en-
tonces (A) R_5 no es hidrógeno ni alcoxi, o (B) R_6 no es hi-
drógeno, hidroxí, alcoholo ni alcoxi, o (C) R_7 no es hidróge-
no ni alcoxi, o (ii) cuando E es un grupo -COOH, o un deriva-
do farmacéuticamente aceptable del mismo, E no está en la po-
25 sición 2', y derivados farmacéuticamente aceptables de los
mismos, que comprende ciclizar un compuesto de fórmula II



1

5



en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y las condicio-
 nes son como arriba se definen, E^1 representa un grupo E
 tal como se ha definido anteriormente o un grupo hidroliza-
 ble a un grupo carboxilo, Z es un átomo de halógeno reacti-
 vo o un grupo $-OM$, y M es hidrógeno o un catión de metal al-
 calino, y si es necesario o si se desea hidrolizar el grupo
 E^1 , y si R_3 en el compuesto producto es hidrógeno, haloge-
 nar tal compuesto, si se desea, para dar el correspondiente
 compuesto en el que R_3 es halógeno, y si uno o más de R_3 a
 R_{12} en el compuesto producto representan hidroxilo, hacer
 reaccionar tal compuesto, si se desea, con un agente de al-
 cohilación o con un óxido de alcoholeno, para dar el corres-
 pondiente compuesto en el que uno o más de R_3 a R_{12} repre-
 sentan alcoxi o hidroxilo-alcoxi, y si uno o más de R_3 a R_{12}
 en el compuesto producto representan nitro, reducir selecti-
 vamente tal compuesto, si se desea, para dar el compuesto co-
 rrespondiente en el que uno o más de R_3 a R_{12} representan
 amino, y si uno de R_3 a R_{12} representa alcoxi, desalcoholar
 tal compuesto, si se desea, para dar el correspondiente com-
 puesto en el que uno de R_3 a R_{12} representa hidroxilo, y si E
 en el compuesto producto representa carboxilo, formar, si se
 desea, un anhídrido, éster o haluro de ácido de tal compues-
 to y hacerlo reaccionar con hidroxilamina para dar el com-

30



1 puesto correspondiente donde E representa -CONHOH, y si E
en el compuesto producto representa carboxi, formar, si se
desea, un haluro de ácido o anhídrido mixto de tal compues-
to y hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula
5 $\text{CH}_2\text{R}_2\text{COR}_1$ o una enamina del mismo (seguido por hidrólisis
si se emplea una enamina) para dar el compuesto correspon-
diente donde E representa -CO-CHR₂COR₁, y si E en el com-
puesto producto representa carboxi, formar, si se desea, un
anhídrido, éster o haluro de ácido de tal compuesto y hacer
10 lo reaccionar con 5-aminotetrazol para dar el compuesto co-
rrespondiente donde E representa 1H-tetrazol-5-ilo, y si se
desea o es necesario convertir el compuesto de fórmula I en
un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que, cuando Z es un grupo -OM, la ciclización
se lleva a cabo en presencia de un ácido y en un disolvente
que es inerte en las condiciones de reacción.

20 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que, cuando Z es un átomo de halógeno reacti-
vo, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que el grupo E¹ es un grupo amido, nitrilo o
éster.

25 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª o la reivindicación 4ª, en que la hidrólisis del
grupo E¹ se lleva a cabo en condiciones débilmente básicas
o en condiciones ácidas.

30 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un halogenuro de ácido de un compuesto de
fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

1 $\text{CH}_2\text{R}_2\text{COR}_1$ o una enamina del mismo, y la reacción se lleva a
cabo en un disolvente no prótido y en presencia de un acep-
tador de ácido.

5 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un halogenuro de ácido de un compuesto de
fórmula I, se hace reaccionar con una enamina de un compues-
to de fórmula $\text{CH}_2\text{R}_2\text{COR}_1$, y la hidrólisis subsiguiente se
lleva a cabo utilizando ácido acuoso.

10 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un compuesto de fórmula I donde R_3 repre-
senta hidrógeno se halogena por medio de cloruro de sulfuri-
lo a una temperatura de 20 a 150°C.

15 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un compuesto de fórmula I donde uno o más
de R_3 a R_{12} representan hidroxilo, se alcoholiza por medio de
un halogenuro de alcoholo reactivo o un sulfato de monoalco-
hilo o dialcoholo y la reacción se lleva a cabo en un disol-
vente que es inerte en las condiciones de reacción.

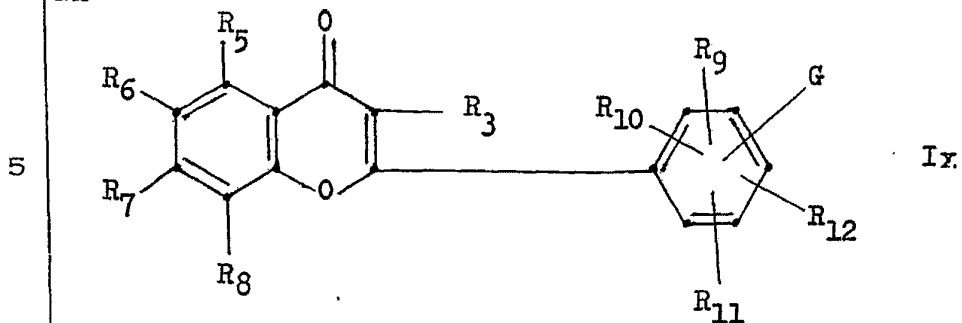
20 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un compuesto de fórmula I donde uno o más
de R_3 a R_{12} representan nitro, se reduce por medio de cloru-
ro estannoso.

25 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que un compuesto de fórmula I donde uno de R_3
a R_{12} representa alcoxi se desalcoholiza por medio de un ácido
en un disolvente adecuado, o clorhidrato de piridina a una
temperatura elevada.

30 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en que se produce una sal farmacéuticamente acep-
table de un compuesto de fórmula I según se ha definido an-



1 teriormente y que comprende tratar un compuesto de fórmula
Ix



10 en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y las condicio-
nes son como arriba se definen, y G es un grupo E, u otra
sal del mismo, o cuando E en el compuesto de fórmula I es
un grupo de ácido carboxílico, G puede ser un grupo éster
carboxílico, un grupo nitrilo, un grupo halogenuro de ácido
15 o un grupo amido, con un compuesto que contiene un catión
farmacéuticamente aceptable asequible y capaz de convertir
el grupo G en una sal farmacéuticamente aceptable de un gru-
po E.

13^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 12^a, que comprende tratar el ácido libre de fórmula
20 I, tal como se define en la reivindicación 1^a, con una base
apropiada o por tratamiento de otra sal de un compuesto de
fórmula I con una sal apropiada, por un procedimiento de me-
tátesis.

14^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
25 cación 12^a o la reivindicación 13^a, en que la sal farmacéuti-
camente aceptable es la sal de sodio.

15^a.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquie-
ra de las precedentes reivindicaciones en que R_3 , R_5 , R_6 , R_7 ,
 R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} contienen cada uno menos de 7 átomos
30 de carbono.

1 16ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones en que sólo uno, dos o tres de R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son diferentes de hidrógeno.

5 17ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que R_3 a R_{12} se seleccionan de hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, metilo, hidroxilo, amino, alilo, ter-butilo, 3-metil-n-butoxi, 2-etoxi-etoxi, 2-hidroxilo-propoxi, etilo, etoxi y nitro, o R_6 y
10 R_7 conjuntamente forman una cadena $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_3O-$.

15 18ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 17ª, en que R_3 es hidrógeno, alcoholilo, halógeno o hidroxilo; R_5 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, hidroxilo-alcoxi, alcoxi-alcoxi o hidroxilo; R_6 es
20 hidrógeno, halógeno, amino o alcoholilo; R_7 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, amino, hidroxilo o hidroxilo-alcoxi; o R_6 y R_7 forman conjuntamente una cadena $-CH_2CH_2CH_2O-$ ó $-(CH_2)_4-$; R_8 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, alcoholilo o alqueno; R_9 y R_{10} son hidrógeno, alcoxi, halógeno, nitro o amino; R_{11} y
20 R_{12} son ambos hidrógeno y las condiciones son como se definen en la reivindicación 1ª.

19ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que el grupo E está en la posición 4'.

25 20ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que E es un grupo $-COOH$ ó un grupo $-CONHOH$.

30 21ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones en que uno, dos o tres de R_3 a R_{12} son halógeno, alcoxi, amino, alcoholilo,

1 hidroxi o alquenilo y el resto de R_3 a R_{12} son hidrógeno.

22ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que uno, dos o tres de R_3 a R_{12} son cloro, bromo, metoxi, amino, metilo, etilo, ter.-butilo o hidroxilo y el resto son hidrógeno.

23ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones en que uno o dos de R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} (en la posición 2') son cloro, ó R_6 es NH_2 , ó R_5 es $-OH$, ó R_6 y R_8 son ambos ter-butilo y (en cada caso) el resto de R_3 a R_{12} son hidrógeno.

24ª.- Un procedimiento para la producción de derivados de benzopirano.

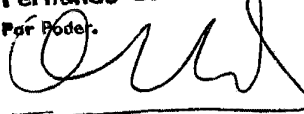
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de ochenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. MAY 1976

P.A.

Fernando de Ezaburu
Por Poder.



~~mc.~~