

33299

# ANULADO

PROPUESTA: LA CONSULTA  
Y LA ENTREGA DE COPIAS  
Y CANCELACIONES

COPY 31/80/11213/35  
PATENTE

DE  
I N V E N C I O N

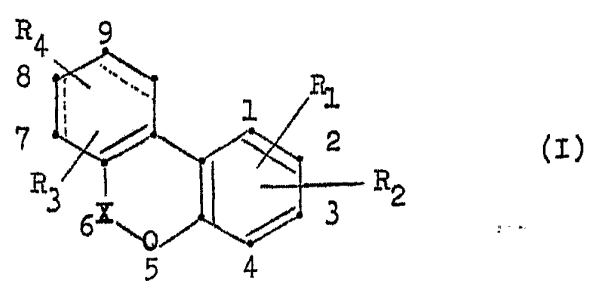
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO", a favor de la firma italiana CARLO ERBA S.p.A., residente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto un procedimiento para la preparaci3n de nuevos derivados de benzopirano que tienen la f3rmula general (I)

5.



10.

en la que

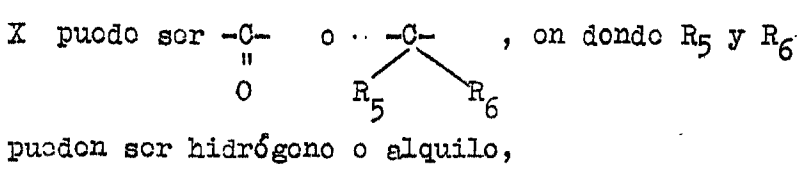
el s3mbolo --- representa un enlace doble o

**POOR  
QUALITY**

simple; uno de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es un grupo amínico insustituído o mono- o di-alquilo sustituido o un radical heteromonocíclico que contieno, opcionalmente otro heteroátomo ologido del

5. grupo constituido por N, O, S y el otro es hidrógeno o un grupo amínico insustituído o mono-di-alquilo-sustituído o un radical heteromonocíclico tal como se ha indicado antes;

10. cada uno de los radicales  $R_2$  y  $R_4$ , iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, ahalógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo o trifluorometilo;



15. y de una sal respectiva farmacéuticamente aceptable; con la exclusión de los compuestos siguientes:

- 2-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,
- 3-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,
- 8-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,

- 20. - 3-amino-8-metoxi-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,
- 3-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,
- 9-metil-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,

- 25. - 3-dialquilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.

Los grupos alquílicos y/o alcoxílicos contionon de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4, y pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada.

Quando  $R_1$  y/o  $R_3$  son un radical heteromonocíclico que contiene, eventualmente, otro heteroátomo, dicho radical heteromonocíclico es, de preferencia, pentatómico o hexatómico. Esto es, de preferencia, un radical pirrolidin-1-ilo, o un radical de piperidino, piperacín-1-ilo, morfolino o pirrol-1-ilo.

Los compuestos preferidos de este invento son los compuestos de la fórmula (I) en donde X es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$  y uno de

10.  $R_1$  y  $R_3$  es hidrógeno y el otro es un grupo amínico insustituido o sustituido por uno o dos grupos alquílicos, de preferencia metilo o etilo, uno de  $R_2$  y  $R_4$  es hidrógeno o halógeno, de preferencia cloro o bromo, y el otro es hidrógeno.
15. gono.

Las sales aceptables en farmacia son, por ejemplo, aquellas con ácido clorhídrico, cítrico y tartárico.

En particular, ejemplos de los compuestos preferidos objeto de este invento son los siguientes:

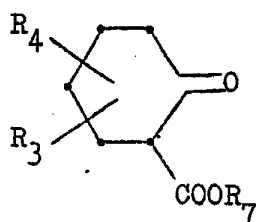
20. - 3-amino-8-cloro-6-oxo-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-metilamino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-metilamino-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-dimetilamino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-dimetilamino-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,
25. - 3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-etilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.

Los derivados de benzopirano de este invento pue-

den prepararse según un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

5.



(II)

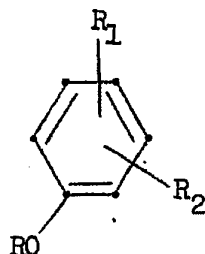
en la que

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado y

10.

R<sub>7</sub> es un grupo alquílico,

con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

15.

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado y

20.

R es hidrógeno o alquilo,

Para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$  y el símbolo  $\text{---}$  representa un solo

25.

enlace y, si se desea, deshidrogenar el compuesto de la fórmula (I), así obtenido, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I) en donde el símbolo  $\text{---}$  representa un doble enlace y/o, si se desea, reducir un compuesto de la fórmula (I) en donde

X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$  a un compuesto de la fórmula (I) en donde

X es  $-\text{CH}_2-$  y/o, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I), en donde X es  $-\text{C}-$  en un compuesto

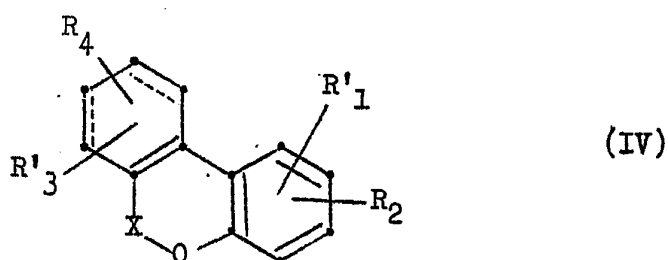
5,

de la fórmula (I) en donde X es  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_5}{\text{C}}}-\text{R}_6$ , donde  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$

son grupos alquílicos, mediante una reacción de Grignard;

(b) descarboxilar un compuesto de la fórmula (IV)

10.



15.

on la que

$\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  y X tienen el significado antes indicado, el símbolo ---- representa un enlace doble o simple y en donde uno de  $\text{R}'_1$  y  $\text{R}'_3$  es un

20.

radical  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}'' \\ \text{COOR}' \end{matrix}$ , en el que  $\text{R}'$  es alquilo y  $\text{R}''$  es hidrógeno o alquilo, y el otro es un

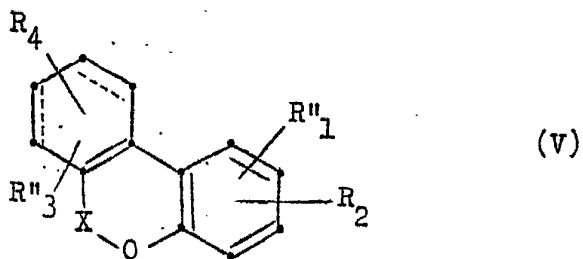
radical  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}'' \\ \text{COOR}' \end{matrix}$ , o tiene uno de los signifi-

25.

cados antes expuestos con relación a  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$ .  
Para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde uno, por lo menos, de los radicales  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$  es amina insustituida o monoalquil-substituida, cuyo grupo amino puede, si se desea, alquilarse ulteriormente;

(c) reducir un compuesto de la fórmula (V)

5.



en la que

10.

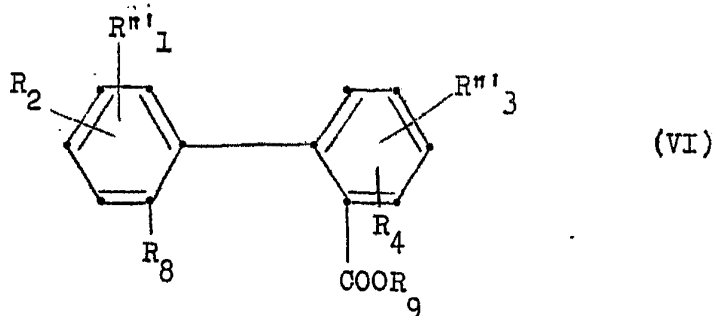
$R_2$ ,  $R_4$  y X tienen el significado antes indicado, el símbolo --- representa un enlace simple o doble, uno de los radicales  $R''_1$  y  $R''_3$  es nitro, y el otro es nitro o tiene uno de los significados antes indicado con respecto a  $R_1$  y  $R_3$ ,

15.

y, convertir, si se desea, el compuesto de la fórmula (I) así obtenido, en donde uno o ambos radicales  $R_1$  y  $R_3$  se substituyen por amino en un compuesto de la fórmula (I), en la que, por lo menos uno de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es amino mono- o di-alquil-substituido;

20.

(d) ciclizar un compuesto de la fórmula (VI)



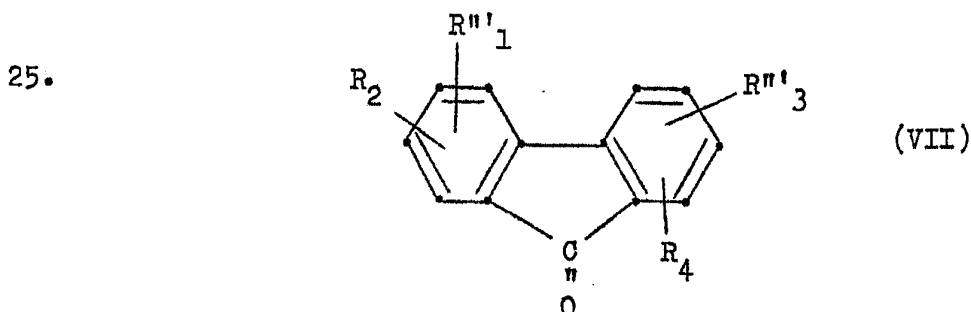
25.

en la que

$R_2$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado,  
 $R_8$  es hidrógeno, alcoxilo o carboxilo,  
 $R_9$  es hidrógeno, o

5. cuando  $R_8$  es alcoxilo,  $R_9$  es un grupo alquili-  
co y en donde uno de los radicales  $R''_1$  y  
 $R''_3$  es nitro o amino eventualmente substitui-  
do o un radical heteromonocíclico como se ha  
expuosto antes, y el otro es hidrógeno o ni-  
tro o amino eventualmente substituido o un ra-  
dical heteromonocíclico tal como se ha expues-  
to antes,
10. para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde  
X es  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ , y el símbolo  $\text{---}$  representa un doble enlace,  
y cuando el producto reaccional es un compuesto de la fórmula  
la (I) en la que uno o ambos radicales  $R''_1$  y  $R''_3$  son ni-  
tro, proceder según el método (c) y, si se desea, reducir  
15. un compuesto de la fórmula (I), en la que X es  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ , a un  
compuesto de la fórmula (I), en la que X es  $\begin{array}{c} -CH_2- \\ | \\ O \end{array}$  y/o con-  
vertir, si se desea, un compuesto de la fórmula (I), en la  
que X es  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$  en un compuesto de la fórmula (I) en la que  
20. X es  $\begin{array}{c} -C- \\ / \quad \backslash \\ R_5 \quad R_6 \end{array}$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$  son grupos alquílicos, me-  
diante una reacción de Grignard;

(c) oxidar un compuesto de la fórmula (VII)



en la que

$R''_1, R_2, R''_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde X es

5.  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$  y el símbolo  $\text{---}$  representa un doble enlace, y cuando

el producto reaccional es un compuesto de la fórmula (I) en donde uno o ambos de los radicales  $R''_1$  y  $R''_3$  son nitro, proceder según el método (c), y reducir, si se desea, un

10. compuesto de la fórmula (I), en la que X es  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$  a un com-

puesto de la fórmula (I), en donde X es  $-CH_2-$ , y/o convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula (I), en donde X es  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$  en un compuesto de la fórmula (I) en donde X es

15.  $\begin{array}{c} -C- \\ / \quad \backslash \\ R_5 \quad R_6 \end{array}$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$  son grupos alquílicos, mediante

una reacción de Grignard;

y convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula (I)

20. en otro compuesto de la fórmula (I) y/o convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula (I) en una sal respectiva aceptable en farmacia.

La reacción entre el compuesto de la fórmula (II)

25. y el compuesto de la fórmula (III) se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de agentes de deshidratación, tal como, por ejemplo, cloruro de zinc o ácido sulfúrico concentrado y en presencia o ausencia de disolventes. Cuando se utiliza cloruro de zinc, los disolventes apropiados son,

por ejemplo, metanol y etanol. La deshidrogenación opcional subsiguiente se lleva a cabo, de preferencia, por vía catalítica, por ejemplo con carbón paladiado a elevadas temperaturas que oscilan, por ejemplo, entre 200 y 400°C.

5. La reducción opcional de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{"} \\ \text{O} \end{array}$  a un compuesto de la fórmula (I)

en la que X es  $\text{-CH}_2\text{-}$  se lleva a cabo, de preferencia con  $\text{LiAlH}_4$  o con boranos.

10. La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I), en donde X es  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{"} \\ \text{O} \end{array}$ ,

(I) en donde X es  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{R}_5 \quad \text{R}_6 \end{array}$ , en donde  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son grupos al-

15. quílicos, puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I), en la que X es  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{"} \\ \text{O} \end{array}$ , con un exceso de haluro de alquilo de magnesio a la

temperatura de reflujo en un disolvente orgánico, por ejemplo anisol.

20. La descarboxilación del compuesto de la fórmula (IV) puede llevarse a cabo, a la temperatura de reflujo, en medio alcalino, por ejemplo con hidrato sódico o potásico en etanol o metanol, y en medio ácido, por ejemplo mediante tratamiento con una mezcla constituida por ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado.

25.

La reducción del compuesto de la fórmula (V) se lleva a cabo, de preferencia, por medio de niquol/Raney o hidrato de hidracina. La conversión opcional subsiguiente

de un compuesto de la fórmula (I), en donde uno o ambos radicales  $R_1$  y  $R_3$  son amino insustituido, en un compuesto de la fórmula (I), en donde uno o ambos radicales  $R_1$  y  $R_3$  son amino mono- o di-alquil-substituido, puede llevarse a

5. cabo siguiendo métodos convencionales, por ejemplo, mediante reacción con haluros de alquilo en un medio alcalino.

- La ciclización del compuesto de la fórmula (VI) se lleva a cabo, cuando  $R_8$  es hidrógeno o carboxilo y  $R_9$  es hidrógeno, de preferencia a través de agentes oxidantes, tales como, por ejemplo, con anhídrido crómico o peróxido de hidrógeno. Se utiliza, de preferencia, un exceso de peróxido de hidrógeno en ácido sulfúrico diluido caliente.
10. Cuando  $R_8$  es alcoxilo y  $R_9$  es alquilo, la ciclización del compuesto de la fórmula (VI) se lleva a cabo por el contrario, de preferencia, procediendo al mismo tiempo a reacción de desesterificación o hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos fuertes.

- La oxidación del compuesto de la fórmula (VII) se efectúa, de preferencia, con ácido peracético. Por ejemplo, la oxidación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, como diclorometano, a temperaturas que oscilan entre 0 y 100°C, por medio de una mezcla de oxidación constituida por anhídrido acético, ácido sulfúrico concentrado y peróxido de hidrógeno concentrado.

25. Según se ha indicado anteriormente, un compuesto de la fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (I) siguiendo métodos conocidos. Así pues, cuando uno o ambos radicales  $R_2$  y  $R_4$  son hidroxilo, puede llevarse a cabo una esterificación opcional mediante la reac-

ción de la sal correspondiente, por ejemplo, una sal alcalina, con ésteres de alquilo reactivos de ácidos fuertes, por ejemplo, haluros de alquilo o sulfatos de dialquilo. Cuando uno o ambos radicales  $R_2$  y  $R_4$  son grupos de alcoxilo, éstos

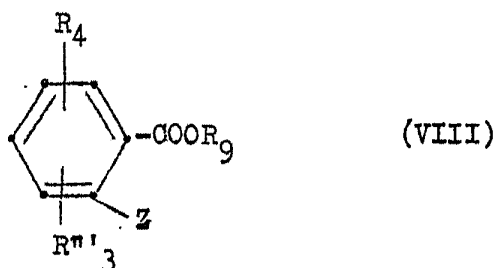
5. pueden convertirse en grupos hidroxílicos mediante tratamiento con ácidos fuertes, por ejemplo, ácido bromhídrico o con una sal de piridina, por ejemplo, clorhidrato de piridina. Asimismo, la etapa de salificación opcional puede llevarse a cabo siguiendo métodos usuales.

10. Los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) pueden prepararse, por ejemplo, según el método (a), variando en forma apropiada los sustituyentes en los materiales de partida.

Los otros materiales de partida son conocidos en la literatura o pueden prepararse, respectivamente, siguiendo métodos conocidos.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (VI) pueden prepararse según Ulmann [véase, por ejemplo, Ann. 332, 38 (1904)], haciendo reaccionar un compuesto de la

20. fórmula (VIII)



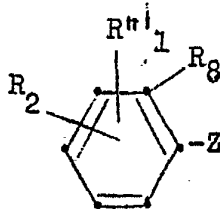
25.

en la que

$R^{n'}_3$ ,  $R_4$  y  $R_9$  tienen el significado antes indicado,

y

Z es halógeno,  
con un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

5. on la que
- $R^{n1}$ ,  $R_2$ ,  $R_8$  y  $Z$  tienen el significado antes indicado,
10. on presencia de agentes metálicos, especialmente polvo de cobre, y subsiguiente hidrólisis del producto reaccional, por ejemplo, con ácidos fuertes. En los compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX),  $Z$  es, de preferencia, yodo.

15. El compuesto de la fórmula (VII) puede prepararse, por ejemplo, según el método descrito en J. Amer. Soc. (1931), 53, 2720.

20. Los derivados de benzopirano, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, objeto del presente invento, son activos sobre el sistema nervioso central, particularmente en calidad de agentes sedantes anti-psicóticos y antidepresivos. En particular la actividad antidepressiva de los compuestos del invento se evaluó en el ratón a partir de la prevención de blefarospasmo o hipotermia inducido por reserpina.

25. La reserpina se administró por vía endoperitoneal con una dosis de 2,5 mg/kg y los compuestos probados se administraron por vía oral 30 minutos antes de la administración de la reserpina. El registro de blefarospasmo (evaluado en coeficientes según la técnica descrita por Rubin B.

y col. en J. Pharmacol., 120, 125, 1957) y la medición de la temperatura corporal (por medio de una termocopa rectal) se tomó al cabo de una hora y cuatro horas, respectivamente, después de la administración de la reserpina.

5. Además, los compuestos objeto del presente invento probaron ser mucho menos tóxicos que los agentes anti-depresivos corrientes, como, por ejemplo, la imipramina, la amitriptilina y sus derivados; en particular probaron estar desprovistos del efecto de la atropina periférico.

10. Los compuestos del presente invento se administran, de preferencia, por vía oral.

Los resultados de las pruebas clínicas en los humanos confirmaron los datos farmacológicos.

15. La dosis apropiada para administración oral a humanos adultos es, de preferencia, de 10-50 mg por dosis 1 a 4 veces al día.

- Los compuestos objeto del presente invento pueden incorporarse a composiciones farmacéuticas apropiadas que son, de preferencia, pastillas, píldoras o cápsulas de gomatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes como, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato cálcico o magnésico y/o polietilenglicoles; o pueden contener también aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidones, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes, tales como, por ejemplo, almidones, ácido algínico, alginatos, almidón-gli-
- 20.
- 25.

colato, sódico; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes; agentes humectantes, como por ejemplo, lecitina, pólisorbatos, laurilsulfatos y, en general, sustancias atóxicas y farmacológicamente inactivas, utilizadas en las formulaciones farmacéuticas. Estos preparados farmacéuticos pueden obtenerse de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, formación de pastillas, grageas o revestimiento de película.

10. Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin que supongan limitación del mismo.

EJEMPLO 1.

15. Se mantiene a la temperatura de reflujo, durante dos días, una mezcla constituida por ciclohexanona-2-carboxilo (0,1 mol), p-dimetilaminofenol (0,1 mol) y  $ZnCl_2$  (0,01 mol) en etanol (250 cc). Luego se adicionó agua (500 cc) y se extrajo la solución dos veces con cloroformo (300 cc), lo que dió, después de evaporación, 2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento 70%).

20. Procediendo de modo análogo, a partir de fenoles substituidos apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

25. - 1-cloro-2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 1-metoxi-2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 1-hidroxi-2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;

- 3-cloro-2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 4-cloro-2-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano.

5. EJEMPLO 2.

Se mantiene a la temperatura de reflujo, durante dos días, una mezcla constituida por ciclohexanona-2-carbotoxilo (0,1 mol), 5-dimetilamino-m-metoxi-fenol (0,1 mol) y  $ZnCl_2$  (0,1 mol) en etanol (250 cc). Luego se adiciona 10. agua (500 cc) y se extrae la solución dos veces con cloroformo (300 cc), lo que dá, después de evaporación, 1-metoxi-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano (rendimiento del 70%).

De modo análogo, a partir de dimetilamino-fenolos 15. apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

- 3-(pirrolidin-1-il)-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-(pirrol-1-il)-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 20. - 3-piperidino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 1-cloro-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 1-hidroxi-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 25. - 2-metoxi-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 2-cloro-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibonzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 4.

Se mantiene a la temperatura de reflujo, durante dos días, una mezcla constituida por ciclohexanona-2-carbetoxilo (0,1 mol); o-dimetilaminofenol (0,1 mol) y  $ZnCl_2$  (0,1 mol) en etanol (250 cc). Luego se adiciona agua (500 cc) y se extrae la solución dos veces con cloroformo (300 cc), lo que dá, después de evaporación, 4-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento del 70%).

10. De modo análogo, a partir de dimetilamino-fenoles apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

- 1-cloro-4-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,

- 2-cloro-4-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;

15. - 3-cloro-4-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;

- 1-metoxi-4-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.

20. EJEMPLO 4.

Se mantiene bajo agitación a la temperatura de reflujo durante 2 días una mezcla constituida por ciclohexanona-2-carbetoxilo (0,1 mol) y N-carbotoxi-3-metilamino-fenol (0,1 mol) en  $H_2SO_4$  concentrado (15 cc). Luego se vierte en agua (600 cc). El producto separado, o sea, el N-carbotoxi-3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,, se somete a reflujo con un exceso de NaOH 1N en etanol (100 cc) durante tres horas.

Después de enfriar, se vierte la solución en agua (500 cc), lo que da, después de filtración, 3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano, (rendimiento = 75%; punto de fusión 204-205°).

5. Siguiendo el mismo procedimiento se obtienen los compuestos que se exponen a continuación:
- 3-etilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,
  - 2-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
  - 10. - 4-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
  - 2-metoxi-3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
  - 15. - 4-metoxi-3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
  - 1-hidroxi-3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano,
  - 4-cloro-3-metilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.
  - 20.

EJEMPLO 5.

- Se mantiene bajo agitación y a la temperatura de reflujo, durante 2 días, una mezcla constituida por ciclohexanona-2-carbotoxilo (0,1 mol) y N-carbotoxi-p-aminofenol (0,1 mol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (15 cc), vertiéndose luego en agua (600 cc). El producto separado, o sea, el N-carbotoxi-2-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano, se trata con una mezcla de ácido sulfúrico en
- 25.

ácido acético glacial en partes iguales. Se somete a refluxo la mezcla durante tres horas, se vierte luego en agua (500 cc) y se alcaliniza con NaOH 1N, lo que dá, después de filtración, 2-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-5. -dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 70%).

Procediendo de modo análogo, a partir de aminofenoles apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

- 2-metoxi-3-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 10. - 3-amino-4-metoxi-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 2-cloro-3-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 1-metoxi-3-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo-
- 15. [b,d]pirano;
- 3-amino-4-cloro-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 4-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 2-metoxi-4-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo-
- 20. [b,d]pirano;
- 3-metoxi-4-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 2-cloro-4-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 25. - 3-cloro-4-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 6.

Se mezcla 3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetra-

hidro-6H-dibonzo[b,d]pirano (8 g) con carbón paladiado (paladio al 10%: 3 g) y se calienta la mezcla durante 10 minutos bajo nitrógeno a una temperatura superior a 300°C. Después de enfriamiento y trituración se extrae el polvo resultante bajo agitación durante 10 horas con etanol caliente, lo que da, después de filtración y evaporación del disolvente, 3-dimetilamino-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano (rendimiento = 70%; punto de fusión 138-140°C).

10. Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

- 3-metilamino-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano, punto de fusión 207-214°C;
- 3-amino-2-cloro-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-amino-2-metoxi-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 15. - 3-metilamino-8-cloro-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-(pirrolidin-1-il)-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-(pirrol-1-il)-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-piperidino-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 20. - 3-metilamino-2-metoxi-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-dimetilamino-8-cloro-6-oxo-dibonzo[b,d]pirano;
- 3-amino-8-cloro-6-oxo-6H-dibonzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 7.

25. Se somete a reflujo, durante 8 horas, una mezcla constituida por ácido 4'-cloro-4-nitro-2-difénico (0,02 mcl) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 mcl) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5N (250 cc). Después de enfriar se adicionó metanol (10 cc), luego se neutralizó la mezcla con NaOH 1N y se extrajo repetidamente con acetato de etilo, lo que dió, después de evaporación,

3-cloro-8-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 60%).

Utilizando el mismo método se obtienen los compuestos siguientes:

5. - 3-hidroxi-8-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
- 3-metoxi-8-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 8.

Se somete a reflujo, durante 12 horas, una solución constituida por ácido 2'-metoxi-5-nitro-2-difenil-carboxílico (0,02 mol) en ácido acético (200 cc), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (100 cc) y agua (50 cc). Después de enfriar, mediante la adición de agua fría se forma un precipitado que, después de filtración, se cristaliza en tolueno, lo que da 9-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 55%).

15. Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

- 3-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;  
- 2-nitro-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;  
20. - 3-nitro-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;  
- 3-nitro-8-metoxi-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 9.

Se reduce con niquel Rancy o hidrato de hidracina una solución de 3-cloro-8-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (0,01 mol) en tolueno (100 cc) y etanol (100 cc). La evaporación y cristalización en CHCl<sub>3</sub> da 3-cloro-8-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 90%).

Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

- 7-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 9-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-hidroxi-8-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 2-amino-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 5. - 3-amino-8-cloro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-amino-8-metoxi-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 10.

- Se trata, a la temperatura del ambiente, una solución constituida por 1-nitro-9-fluorono (0,02 moles) en
10. ácido acético (50 cc) y  $H_2SO_4$  concentrado (30 cc) con ácido paraacético al 40% (0,04 moles; 8 cc). Después de agitar durante una hora a la temperatura del ambiente se neutraliza la solución con  $Na_2CO_3$  y se extrae repetidamente con éter, lo que da, después de evaporación del disolvente,
15. to, 7-nitro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 80%).

EJEMPLO 11.

- Se adiciona un exceso de  $LiAlH_4$  (0,3 mol) a una solución de 3-dimetilamino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (0,1 mol) en tetrahidrofurano (50 cc) y se somete a refluxo la mezcla reaccional durante 24 horas. Después de neutralización mediante la adición de ácido sulfúrico diluido, se separan por filtración las sales orgánicas y se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío, lo que da 3-dimetilamino-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 50%).
- 20.

25. Siguiendo el mismo método se obtienen los compuestos siguientes:

- 3-amino-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-amino-8-cloro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-metilamino-6H-dibenzo[b,d]pirano;

- 3-metilamino-8-cloro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-dimetilamino-8-cloro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-amino-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-metilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 5. - 3-dimetilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-dimetilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]pirano.

EJEMPLO 12.

- Se adiciona 3-dimetilamino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano (0,1 mol) a una solución de yoduro de metilmagnesio (0,5 mol) en anisol y se calienta la mezcla a 80°C durante 20 horas. Después de la neutralización de la mezcla reaccional mediante la adición de ácido sulfúrico diluido, se separa el anisol en una corriente de vapor. Después de extracción con éter dietílico y evaporación del éter se obtiene 3-dimetilamino-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano (rendimiento = 55%).
- 10.
- 15.

Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

- 3-amino-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 20. - 3-amino-8-cloro-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-metilamino-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-metilamino-8-cloro-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-dimetilamino-8-cloro-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano;
- 3-amino-7,8,9,10-tetrahidro-6,6-dimetil-6H-dibenzo-
- 25. [b,d]pirano;
- 3-metilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6,6-dimetil-6H-dibenzo
- zo[b,d]pirano;
- 3-metilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6,6-dimetil-6H-dibenzo
- [b,d]pirano;

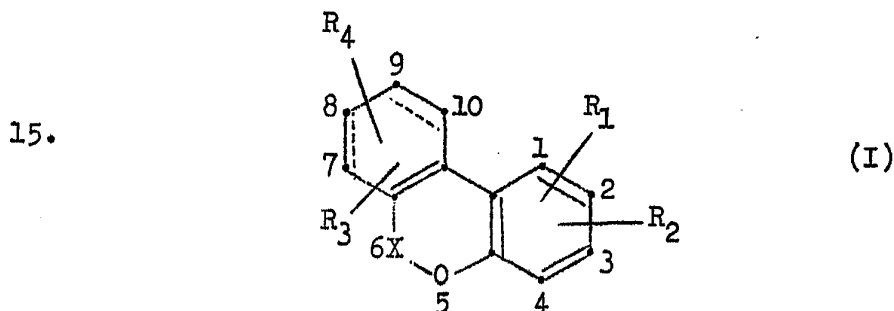
- 3-otilamino-7,8,9,10-tetrahidro-6,6-dimetil-6H-dibenzo  
[b,d]pirano.

= . =

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes italianas nº 32088 A/73 del 27 de Diciembre de 1973 y nº 20294 A/74 del 8 de Febrero de 1974:

10. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirano, que tienen la fórmula general (I)



20. on la que  
el símbolo --- representa un enlace doble o simple;  
uno de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es un grupo amínico, insustituído o mono- o di-alquilo-sustituído o un radical heteromonocíclico que contiene, opcionalmente, otro heteroátomo ologido del grupo constituido por N, O, S y el otro es hidrógeno o un grupo amínico insustituído o mono- di-alquilo-sustituído o un radical heteromonocíclico tal como se ha indicado antes;

25.

cada uno de los radicales  $R_2$  y  $R_4$ , iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo o trifluorometilo;

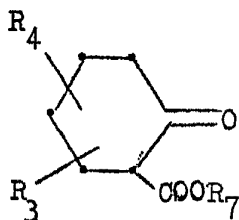
5. X puede ser  $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ O \end{array}$  o  $\begin{array}{c} -C- \\ / \quad \backslash \\ R_5 \quad R_6 \end{array}$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$

pueden ser hidrógeno o alquilo,

y una sal respectiva farmacéuticamente aceptable;

con la exclusión de los compuestos siguientes:

10. - 2-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
 - 3-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
 - 8-amino-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
 - 3-amino-8-metoxi-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pirano,  
 - 3-amino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]-  
 15. pirano,  
 - 9-metil-3-dimetilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-  
 -dibenzo[b,d]pirano,  
 - 3-dialquilamino-6-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-dibenzo-  
 [b,d]pirano,  
 20. caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



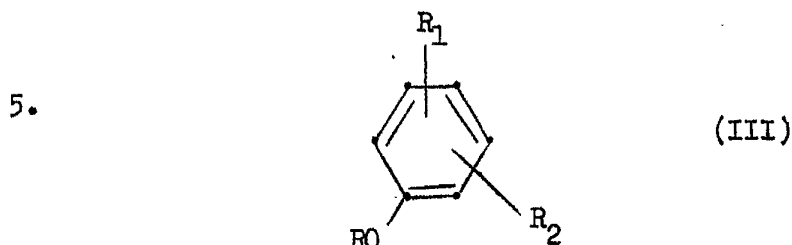
(II)

25.

en la que

$R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado y  
 $R_7$  es un grupo alquílico,

con un compuesto de la fórmula (III)



en la que

10.  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado y  
 $R$  es hidrógeno o alquilo,

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde

15.  $X$  es  $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ O \end{array}$  y el símbolo  $\text{---}$  representa un solo

- enlace y, si se desea, deshidrogenar el compuesto de la fórmula (I), así obtenido, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I) en donde el símbolo  $\text{---}$  representa un doble enlace y/o, si se desea,

20. reducir un compuesto de la fórmula (I) en donde  $X$  es  $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ O \end{array}$  a un compuesto de la fórmula (I) en donde

$X$  es  $-CH_2-$  y/o, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I), en donde  $X$  es  $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ O \end{array}$  en un compuesto

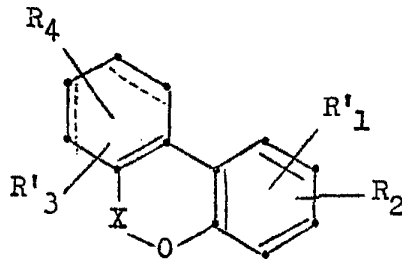
25. de la fórmula (I) en donde  $X$  es  $\begin{array}{c} -C- \\ / \quad \backslash \\ R_5 \quad R_6 \end{array}$ , donde  $R_5$  y  $R_6$

son grupos alquílicos, mediante una reacción de Grignard.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1,

caracterizado, en una alternativa de su realización, por descarboxilar un compuesto de la fórmula (IV)

5.



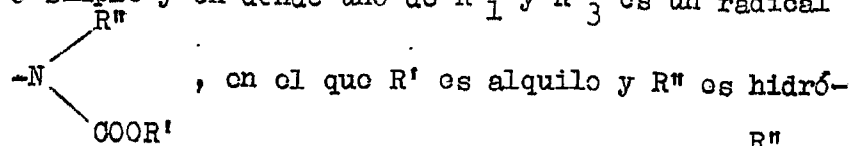
(IV)

en la que

10.

$R_2$ ,  $R_4$  y  $X$  tienen el significado dado en la reivindicación 1, el símbolo — — representa un enlace doble o simple y en donde uno de  $R'_1$  y  $R'_3$  es un radical

15.



, en el que  $R'$  es alquilo y  $R''$  es hidró-

geno o alquilo, y el otro es un radical  $-N \begin{array}{c} \diagup R'' \\ \diagdown COOR' \end{array}$ , o tiene uno de los significados expuestos en la reivindicación 1 con relación a  $R_1$  y  $R_3$ ,

20.

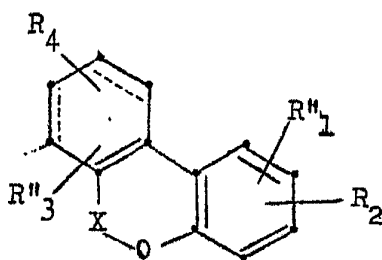
para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde uno, por lo menos, de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es amino insustituido o monoalquil-substituido, cuyo grupo amino puede, si se desea, alquilarse ulteriormente.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, ca-

25.

racterizado en otra alternativa de su realización por reducir un compuesto de la fórmula (V)

5.



(V)

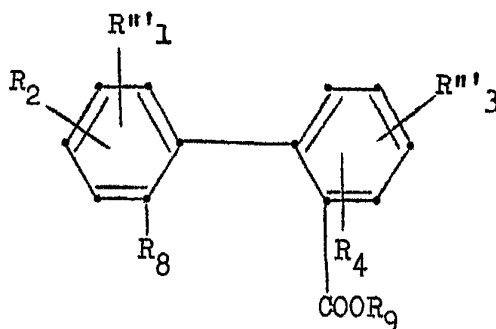
en la que

10.  $R_2$ ,  $R_4$  y  $X$  tienen el significado dado en la reivindicación 1, el símbolo  $- - -$  representa un enlace simple o doble, uno de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es nitro, y el otro es nitro o tiene uno de los significados indicado en la reivindicación 1, con respecto a  $R_1$  y  $R_3$ ,

15. y, convertir, si se desea, el compuesto de la fórmula (I) así obtenido, en donde uno o ambos radicales  $R_1$  y  $R_3$  se substituyen por amino en un compuesto de la fórmula (I), en la que, por lo menos uno de los radicales  $R_1$  y  $R_3$  es amino mono- o di-alquil-substituido.

20. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado, en otra alternativa del mismo, por ciclizar un compuesto de la fórmula (VI)

25.



(VI)

en la que

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado en la reivindicación 1,

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alcoxilo o carboxilo,

R<sub>9</sub> es hidrógeno, o

- 5. cuando R<sub>8</sub> es alcoxilo, R<sub>9</sub> es un grupo alquílico y en donde uno de los radicales R''<sub>1</sub> y R''<sub>3</sub> es nitro o amino opcionalmente substituído o un radical heteromonocíclico como ya se ha definido y el otro es hidrógeno o nitro o amino eventualmente substituido o un radical heteromonocíclico tal como ya se ha definido,
- 10.

para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$ , y el símbolo  $\text{---}$  representa un doble

- 15. enlace, y cuando el producto reaccional es un compuesto de la fórmula (I) en la que uno o ambos radicales R''<sub>1</sub> y R''<sub>3</sub> son nitro, proceder según el método de la reivindicación 3 y, si se desea, reducir un compuesto de la fórmula (I) en la que X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$  a un compuesto de la fórmula
- 20. (I) en la que X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$

(I) en la que X es -CH<sub>2</sub>- y/o, convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula (I), en la que X es  $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$  en un compuesto

- 25. de la fórmula (I) en la que X es  $\begin{matrix} -C- \\ / \quad \backslash \\ R_5 \quad R_6 \end{matrix}$ , en donde R<sub>5</sub> y

R<sub>6</sub> son grupos alquílicos, mediante una reacción de Grignard.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, en otra alternativa de realización por oxidar un compuesto de la fórmula (VII)



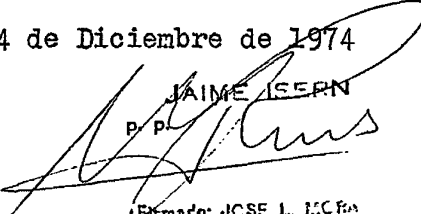
un compuesto de la fórmula (I) en una sal respectiva aceptable en farmacia.

7.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirano.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 de Diciembre de 1974

p.a.

JAIMÉ ISERN  
P. P.  
  
Firmado: JOSE L. MORA

mpc.