

Y-1-15270C (5984A)

EX-JA

442627

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 35,  
Hiranomachi 3-Chome, Higashi-Ku, Osaka,  
Japón, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ACIDOS ALCA-  
NOICOS SUBSTITUIDOS"

=====

Inventores: Michio Nakanishi, Takanori Oe y  
Mineo Tsuruda

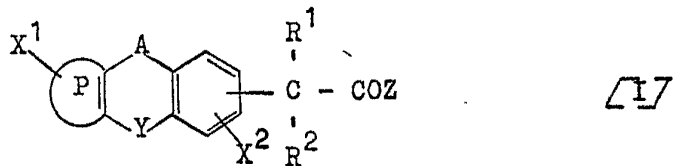
Prioridades: Solicitudes de patente en Japón nos.  
73679/1972, 73680/1972, 6759/1973,  
6760/1973 y 38418/1973, de fechas 21  
Julio 1972, 21 Julio 1972, 13 Enero  
1973, 13 Enero 1973 y 3 Abril 1973,  
respectivamente.

Nota: Solicitada como división de la solicitud de  
patente de invención 417.117.

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

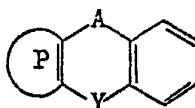
Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos, terapéuticamente valiosos, de la fórmula: -



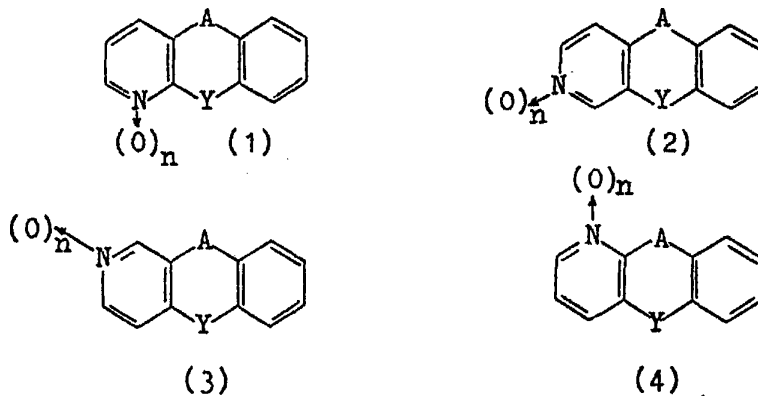
- y de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada una un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo F, Cl ó Br), un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo) o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi o butoxi); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo); A es un grupo carbonilo, un grupo metileno o un grupo alquilideno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo etilideno, propilideno, isopropilideno o butilideno); Y es -O-, -S- ó -N(R)- en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo); Z es OH ó Q-B-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) en que Q es O (un átomo de oxígeno) ó NH, B es un grupo alquileno que tiene de 1 a 4
- 5.
- 10.
- 15.

- átomos de carbono (por ejemplo metileno, etileno, trimetileno, propileno o tetrametileno) y  $R^3$  y  $R^4$  son cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo), ó  $R^3$  y  $R^4$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo forman un heterociclo saturado elegido del grupo compuesto por pirrolidina, piperidina, morfolina, piperacina y piperacina substituída por un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la posición 4 (por ejemplo 4-metilpiperacina, 4-etilpiperacina, 4-propilpiperacina ó 4-butilpiperacina)]; y el anillo P representa una piridina o un anillo de N-óxido de piridina. - - - - -

El sistema de anillos: - - - - -



- de la anterior fórmula representa uno de los siguientes (1)-(4). - - - - -



en que  $n = 0$  (cero) ó 1. Son útiles como agentes antirreumá

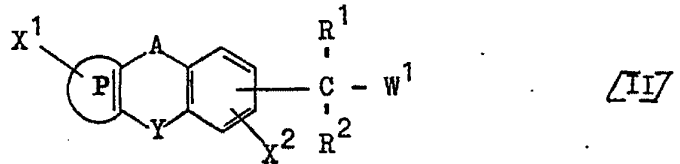
ticos, analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. - -

Los compuestos de la fórmula [I] pueden producirse, por ejemplo, por medio de los siguientes métodos: - - -

(I) En el caso de compuestos de la fórmula [I] en que Z es

5. OH;

(a) Hidrolizando un compuesto de la fórmula: - - - - -



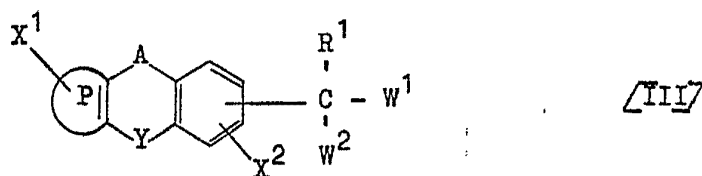
en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Y y P son como se han definido anteriormente y W<sup>1</sup> es un grupo funcional hidrolizable a COOH [por ejemplo COOR<sup>5</sup> (en que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo o butilo), CN, CONH<sub>2</sub>, CON O, CSNH<sub>2</sub> ó CSN O]. -

10.

15.

La hidrólisis se realiza ventajosamente en un disolvente (por ejemplo agua, metanol acuoso, dioxano acuoso o ácido acético) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o de un álcali (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico), normalmente bajo reflujo. - - - - -

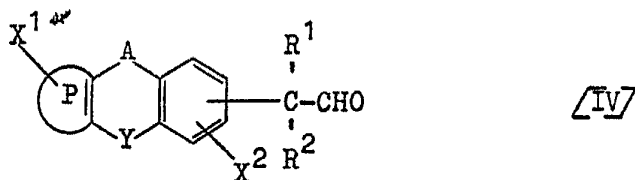
(b) Hidrolizando y descarboxilando un compuesto de la fórmula la: - - - - -



en que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ , A, Y,  $W^1$  y P son como se han definido anteriormente y  $W^2$  es un grupo funcional hidrolizable a COOH [por ejemplo  $COOR^5$  (en que  $R^5$  es como se ha definido anteriormente), CN,  $CONH_2$ ,  $CON$  ,  $CSNH_2$  ó  $CSN$  ]. - - - -

5. Más particularmente, el compuesto de la fórmula [III] se hidroliza ventajosamente bajo condiciones alcalinas con hidróxido sódico o hidróxido potásico, para dar un ácido malónico correspondiente, y el ácido malónico derivado así obtenido se descarboxila bajo condiciones neutras o ácidas; o el compuesto de la fórmula [III] se hidroliza y descarboxila al mismo tiempo bajo condiciones ácidas con ácido clorhídrico o sulfúrico. La reacción se realiza usualmente bajo reflujo. - - - -
- 10.

- Según este método (b), se obtiene el compuesto de la fórmula [I] en que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno. - - - -
- 15.
- (c) Oxidando un compuesto de la fórmula: - - - -



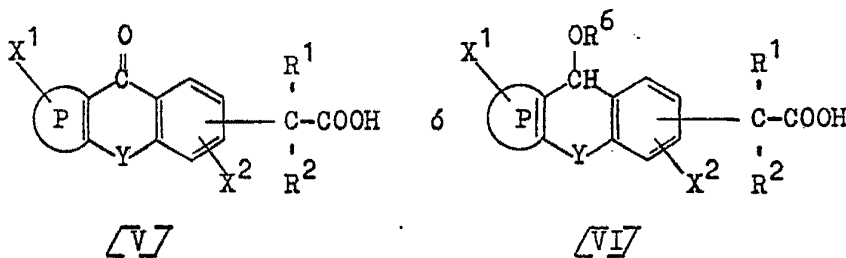
en que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , A, Y y P son como se han definido an

teriormente. - - - - -

La oxidación se realiza ventajosamente en un disolvente (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, acetona, dioxano, agua o una mezcla de agua y cualquiera de dichos disolventes) en presencia de un agente oxidante (por ejemplo ácido nítrico, halógeno, peróxido de hidrógeno, hidróxido de cobre, dióxido de selenio, anhídrido crómico, dicromato, permanganato, óxido de plata, perácido orgánico o éster hipocloroso) a 0-80°C. - - - - -

5.

10. (d) Reduciendo un compuesto de la fórmula: - - - - -



en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y y P son como se han definido anteriormente y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo). - - - - -

15.

La reducción del compuesto de la fórmula [V] da directamente el compuesto de la fórmula [I] en que A es un grupo metileno o el compuesto de la fórmula [VI], según el material de partida y/o las condiciones de reducción. - - -

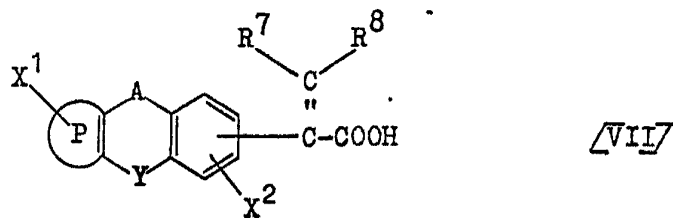
Puede aplicarse una reducción convencional, por

ejemplo la reducción de Wolff-Kishner, su modificación de Huang-Minlon, la reducción de Clemensen, la reducción catalítica con un catalizador tal como níquel, paladio o platino, la reducción por medio del uso de boruro sódico o la reducción por medio del uso de fósforo rojo y ácido yodhídrico. El compuesto de la fórmula [VI] puede también reducirse sólo por calentamiento, ventajosamente en presencia de un ácido, para dar el compuesto de la fórmula [I] en que A es un grupo metileno. - - - - -

10. La reducción se realiza usualmente en un disolvente (por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, dioxano o agua) a 10-100°C durante un período de 1 hora a unas 10 horas. - - - - -

15. Según este método (d), se obtiene el compuesto de fórmula [I] en que A es un grupo metileno. - - - - -

(e) Hidrogenando un compuesto de la fórmula: - - - - -

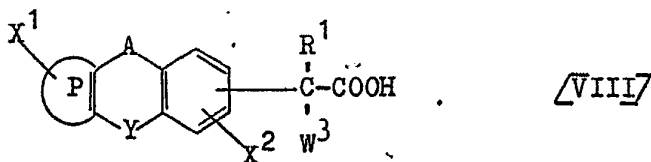


20. en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A, Y y P son como se han definido anteriormente y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo o propilo). La suma de átomos de carbono de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no es superior a 3. - - - - -

Puede aplicarse una hidrogenación convencional, por ejemplo hidrogenación catalítica con un catalizador, tal como níquel, paladio o platino, o hidrogenación por medio del uso de fósforo rojo y ácido yodhídrico. - - - - -

5. Según este método (e) se obtiene el compuesto de fórmula  $\text{[I]}$  en que  $R^1$  es un grupo alquilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno. - - - - -

(f) Hidrogenolizando un compuesto de la fórmula: - - - - -

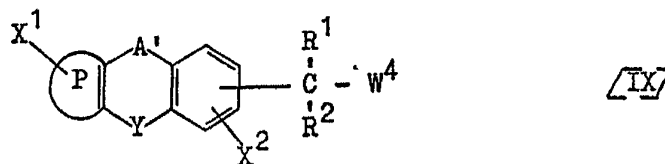


10. en que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ , A, Y y P son como se han definido anteriormente y  $W^3$  es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo Cl ó Br) o un residuo de una amina (por ejemplo dimetilamino, piperidino o morfolino). - - - - -

15. Puede aplicarse una hidrogenólisis convencional, por ejemplo una hidrogenólisis catalítica con un catalizador tal como níquel, paladio o platino, hidrogenólisis mediante el uso de metal y ácido (por ejemplo cinc-ácido acético) o hidrogenólisis mediante el uso de fósforo rojo y yodo. - - - - -

20. Según este método (f), se obtiene el compuesto de fórmula  $\text{[d]}$  en que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno. - - - - -

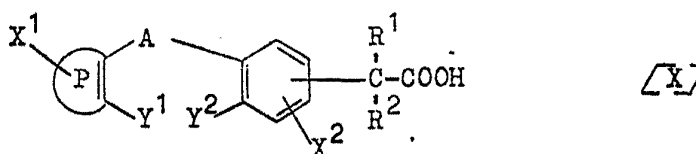
(g) Haciendo reaccionar, con dióxido de carbono, un compuesto de la fórmula: - - - - -



5. en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y y P son como se han definido anteriormente, A' es un grupo metileno o un grupo alquilideno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y W<sup>4</sup> es un átomo de litio o un residuo de un reactivo Grignard. - - - - -

Según este método (g) se obtiene el compuesto de fórmula IX en que A es un grupo metileno o un grupo alquilideno. - - - - -

10. (h) Sometiendo a condensación intramolecular un compuesto de la fórmula: - - - - -

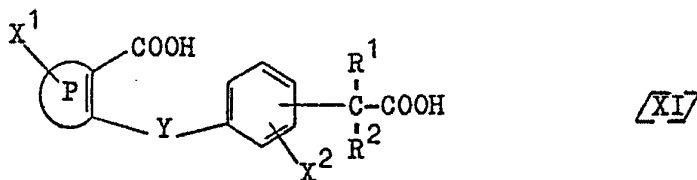


15. en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, A y P son como se han definido anteriormente, Y<sup>1</sup> ó Y<sup>2</sup> es Y-H X en que Y es como se ha definido anteriormente, y el otro es un átomo de halógeno (por ejemplo Cl, Br ó I). - - - - -

La condensación se realiza ventajosamente en presencia de un hidrocioruro o de un sulfato de piridina, qui-

nolina o picolina a 100-250°C. - - - - -

(i) Sometiendo a condensación molecular un compuesto de la fórmula: - - - - -

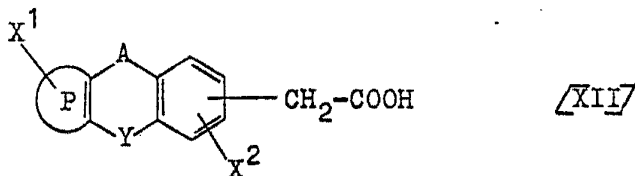


5. en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y y P son como se han definido anteriormente. - - - - -

10. La condensación se realiza con o sin disolvente (por ejemplo benceno, nitrobenceno o dicloroetano) en presencia de un agente condensante (por ejemplo ácido polifosfórico, anhídrido fosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de aluminio, anhídrido acético, trifluoruro de boro o cloruro de hidrógeno) a unos 20°-150°C. - - - - -

Según este método (i), se obtiene el compuesto de fórmula **XI** en que A es un grupo carbonilo. - - - - -

(j) Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - - -



15. en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A, Y y P son como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula: - - - - -



[XIII]

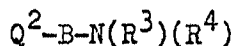
5. en que  $R^9$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo) y  $Q^1$  es un átomo de halógeno (por ejemplo Cl, Br ó I) o un alquil- ó arilsulfoniloxi (por ejemplo p-tolilsulfoniloxi o metilsulfoniloxi). - - - - -

10. La reacción se realiza ventajosamente en un disolvente inerte (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o amoníaco líquido) en presencia de un agente condensante alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, amida sódica, amida potásica o hidruro sódico) a unos  $-35^{\circ}$ - $150^{\circ}$ C. - - - - -

Según este método (j), se obtiene el compuesto de fórmula [I] en que  $R^1$  es un grupo alquilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o el mismo grupo alquilo que  $R^1$ . - - - - -

15. (II) En el caso de compuestos de la fórmula [I] en que Z es  $Q-B-N(R^3)(R^4)$ ;

(k) Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - - -



[XIV]

20. en que B,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente y  $Q^2$  es OH,  $NH_2$  o un átomo de halógeno (por ejemplo Cl ó Br) o un alquil- o arilsulfoniloxi (por ejemplo p-tolilsulfoniloxi o metilsulfoniloxi) con el compuesto de la fórmula [I]

en que Z es OH o su derivado reactivo adecuadamente elegido.

El derivado reactivo del compuesto de fórmula [I] en que Z es OH es, por ejemplo, una sal metálica (por ejemplo sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio), un haluro de ácido, un anhídrido de ácido o un alquiléster inferior (por ejemplo metiléster, etiléster, propiléster o isopropiléster). - - - - -

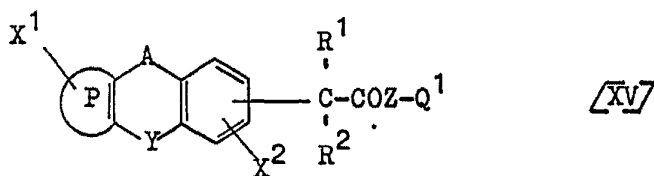
5.

La reacción se realiza de manera convencional.

Por ejemplo, en el caso de la reacción del compuesto de fórmula [I], en que Z es OH, con el compuesto de fórmula [XIV], en que Q<sup>2</sup> es OH ó NH<sub>2</sub>, la reacción se realiza en un disolvente (por ejemplo benceno, tolueno, xileno o cloroformo), opcionalmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico. - - - - -

10.

15. (1) Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - -



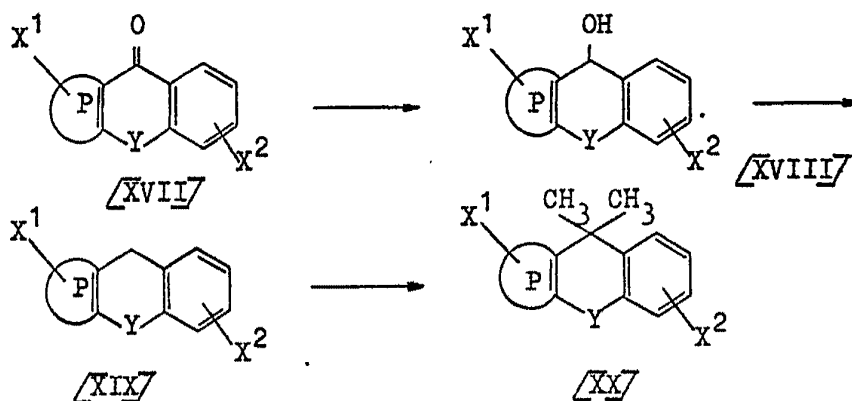
en que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, Y, Z, B, Q<sup>1</sup> y P son como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula: - -



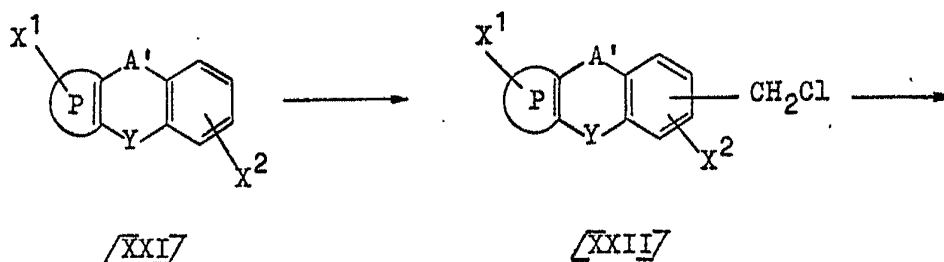
en que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente. - -

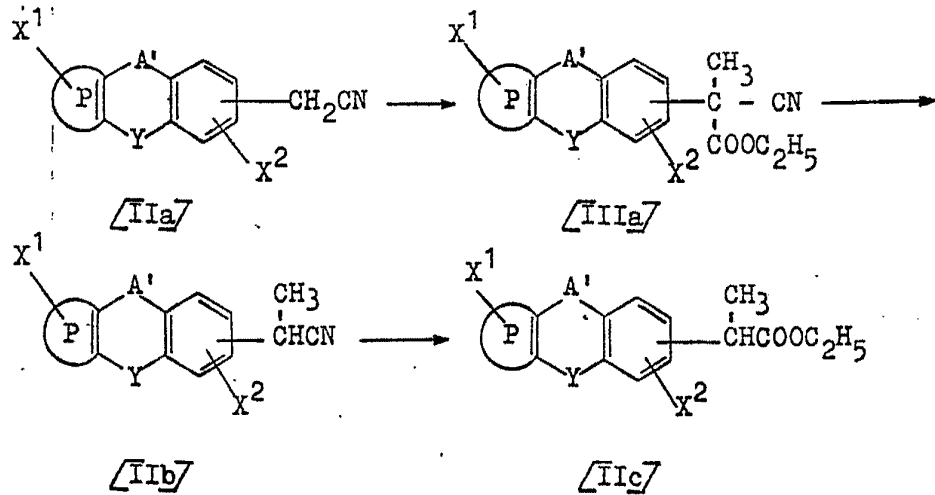
La reacción se realiza usualmente en un disolvente inerte (por ejemplo benceno, tolueno, acetona, dimetilformamida, dioxano o etanol) a unos 20°-150°C, opcionalmente en presencia de un agente condensante (por ejemplo una base orgánica, tal como piridina, quinolina o picolina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico o carbonato sódico).

Los anteriores compuestos de partida pueden producirse, por ejemplo, como sigue: -----



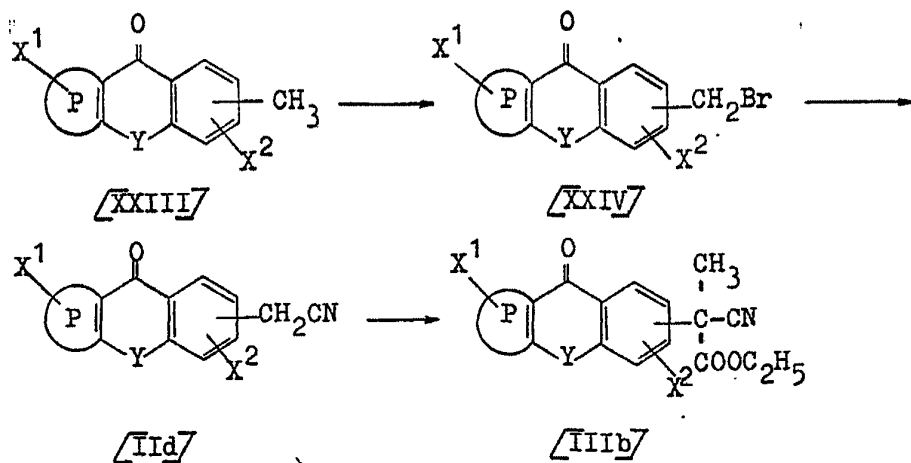
10. XVII se reduce a XVIII, por ejemplo por medio del método descrito en Journal of the Chemical Society, 1952, páginas 2057-62; XVIII se calienta en presencia de un ácido para dar XIX; XIX se metila con yoduro de metilo en presencia de un agente condensante alcalino, tal como amida sódica, para dar XX. -----

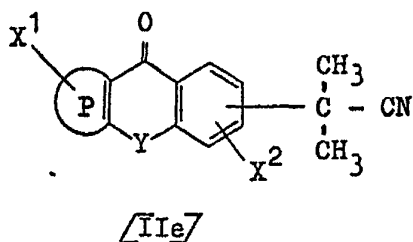




en que A' es un grupo metileno o un grupo alquilideno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. -----

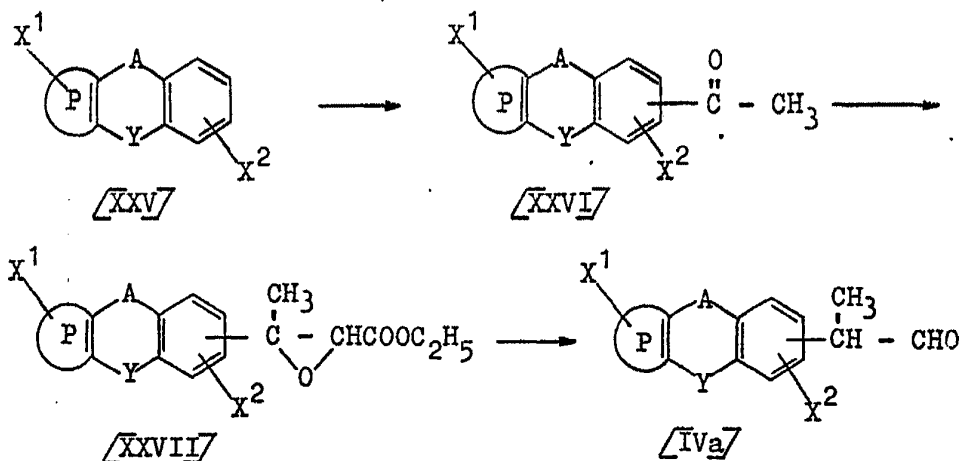
5.  $\text{[XXI]}$  se clorometila con cloruro de hidrógeno y formaldehído para dar  $\text{[XXII]}$ ;  $\text{[XXII]}$  se deja reaccionar con cianuro potásico o cianuro cuproso en un disolvente (por ejemplo dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo) para dar  $\text{[IIa]}$ ;  $\text{[IIa]}$  se deja reaccionar con carbonato de dietilo y yoduro de metilo en presencia de metóxido sódico para dar  $\text{[IIIa]}$ ;  $\text{[IIIa]}$  se descarboxila bajo reflujo para dar  $\text{[Ib]}$ ;
10.  $\text{[Ib]}$  se deja reaccionar con etanol en presencia de ácido sulfúrico concentrado para dar  $\text{[Ic]}$ . -----





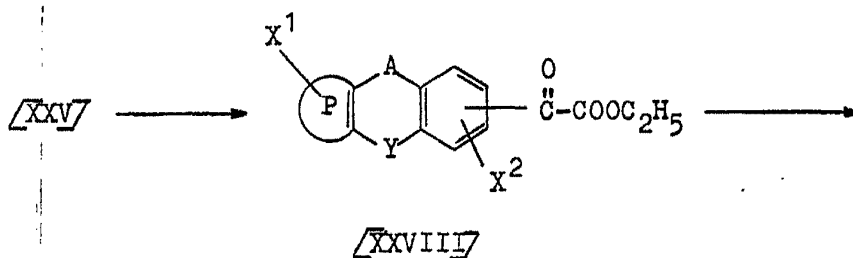
[XXIII] se bromina con N-bromosuccinimida (N.B.S.) para dar [XXIV]; [IId] y [IIb] se derivan de [XXIV] por medio del método mencionado anteriormente; la metilación de [IId] con yoduro de metilo, en presencia de un agente alcalino condensante, da [IIe]. -----

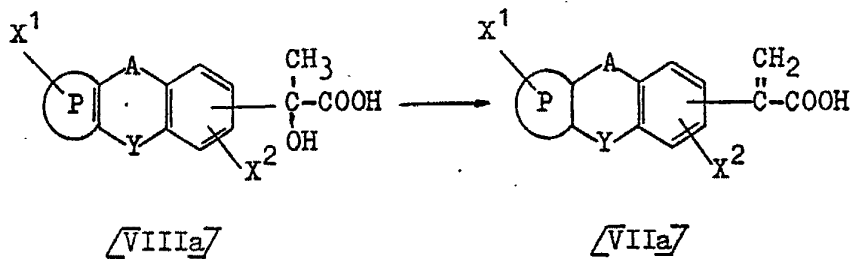
5.



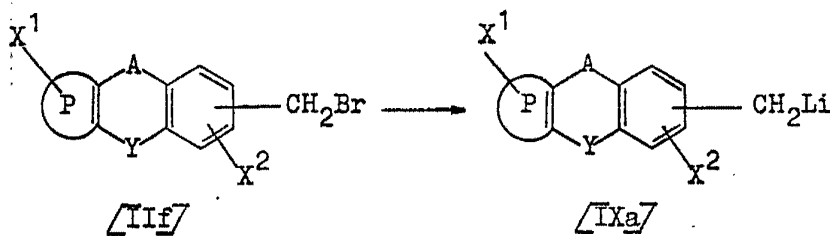
[XXV] se acetila con cloruro de acetilo o anhídrido acético en presencia de un catalizador tal como cloruro de aluminio anhidro para dar [XXVI]; [XXVI] se somete a la condensación de Darzens para dar [XXVII]; [XXVII] se hidroliza y el ácido resultante se descarboxila por calentamiento en un disolvente acuoso o alcohólico en presencia de un ácido para dar [IVa]. -----

10.

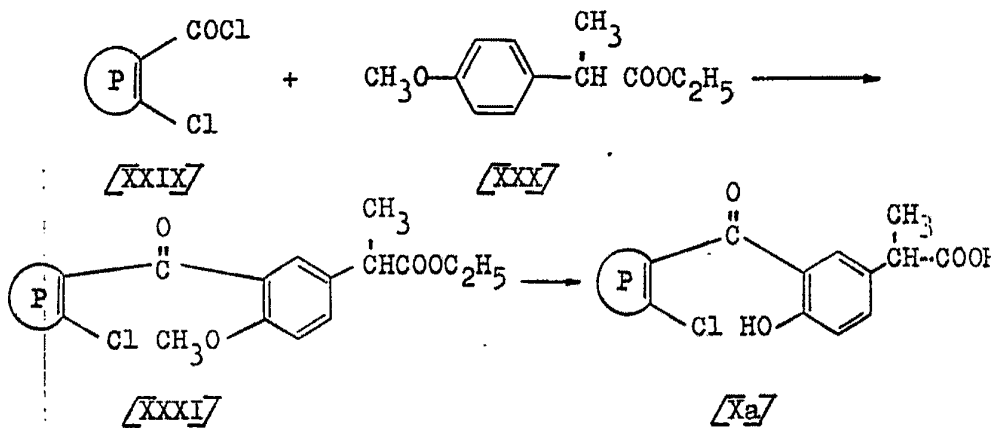




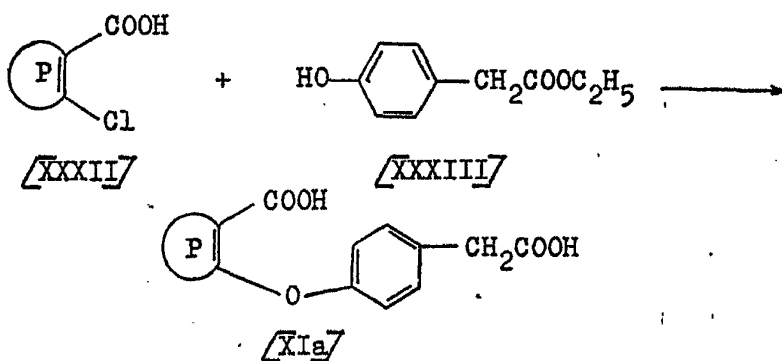
5.  $\text{[XXV]}$  se deja reaccionar con cloruro de etoxalilo en presencia de cloruro de aluminio para dar  $\text{[XXVIII]}$ ;  $\text{[XXVIII]}$  se hidroliza y el ácido resultante se somete a la reacción de Grignard con yoduro metilmagnésico para dar  $\text{[VIIIa]}$ ;  $\text{[VIIIa]}$  se deshidrata con ácido sulfúrico para dar  $\text{[VIIa]}$ .



$\text{[IIf]}$  se deja reaccionar con butil-litio en tetra hidrofurano para dar  $\text{[IXa]}$ .

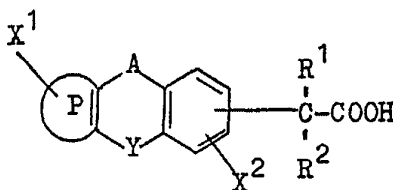


10. La reacción de  $\text{[XXIX]}$  con  $\text{[XXX]}$  en dicloroetano, en presencia de cloruro estánnico, da  $\text{[XXXI]}$ ;  $\text{[XXXI]}$  se hidroliza a  $\text{[Xa]}$ .



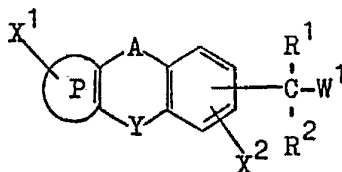
XXXII se calienta con XXXIII a 160-170°C para dar XIa.

5. En su aspecto reivindicado en la presente, la invención se refiere en particular a un procedimiento para producir ácidos alcanóicos sustituidos, de la fórmula: - - - -



10. en que  $X^1$  y  $X^2$  son cada una un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^1$  y  $R^2$  son cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; A es un grupo carbonilo, un grupo metileno o un grupo alquilideno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; Y es -O-, -S- ó -N(R)- en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y el anillo P representa

15. una piridina o un anillo de N-óxido de piridina, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula:



en que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , A, Y y el anillo P son como se han de  
finido anteriormente y  $W^1$  es un grupo funcional hidrolizable  
a COOH. - - - - -

- Los compuestos de fórmula  $\text{[I]}$  en que Z es OH pue-  
den convertirse de manera convencional en las correspondien-  
tes sales metálicas (siendo el metal, por ejemplo, Na, K,  
Ca, Mg ó Al), las correspondientes sales amónicas o las co-  
rrespondientes sales de adición, con bases orgánicas tales  
como trietilamina, dietilamina, morfolina o piperacina, y  
el compuesto de fórmula  $\text{[I]}$  en que Z es Q-B-N( $R^3$ )( $R^4$ ) pue-  
de convertirse de una manera convencional en las correspon-  
dientes sales de adición con varios ácidos inorgánicos u or-  
gánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fos-  
fórico, nítrico, metansulfónico, p-toluensulfónico, acético,  
oxálico, maleico, fumárico, cítrico o camforsulfónico. - - -

Los compuestos de fórmula  $\text{[I]}$  y sus sales farma-  
céuticamente aceptables tienen efectos analgésicos y antiin-  
flamatorios como se demuestra, por ejemplo, por medio de  
los siguientes ensayos en los que las notaciones alfabéti-  
cas A a D significan los siguientes compuestos, respectiva-  
mente: - - - - -

A: Acido 2-(5H- $\text{[I]}$ benzopirano $\text{[2;3-b]}$ piridin-7-il)  
propiónico, - - - - -

- B: Acido 2-(5H-[1]benzotiopirano[2,3-b]piridin-7-il) propiónico, - - - - -
- C: Acido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)butírico, - - - - -
5. D: Hidrocloruro de 2-dimetilaminoetil-2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato. - - - - -

Efecto antiinflamatorio:

(i) Método del edema de carragenina:

10. Según el método de Winter et al. [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 111, 544 (1962)], a un grupo de 5 ratas macho de la cepa Donryu, que pesaban cada una aproximadamente 130 g, se les administró oralmente una disolución de ensayo que contenía un compuesto de ensayo. Una hora después se inyectó subcutáneamente 0,05 ml de una disolución al 1% de carragenina como sustancia flogogénica en la garra de la pata trasera. Dos horas después de la administración se midió el volumen de la garra a fin de obtener el porcentaje de aumento respecto al de antes de la administración. La relación del aumento de volumen entre un grupo de control y un grupo de ensayo se calculó como porcentaje de inhibición. - - - -
- 15.
- 20.

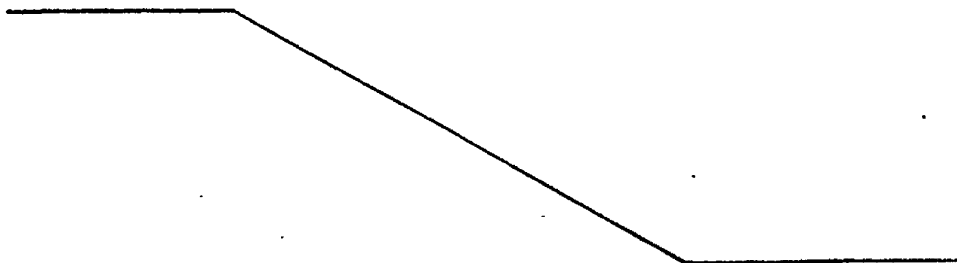
(ii) Método del eritema de ultravioletas:

Utilizando cobayas que pesaban 250-450 g, se les fijó al abdomen, cuyo pelo se eliminó previamente, una pla-

- ca de caucho con tres orificios de 7 mm de diámetro y se iluminaron mediante una lámpara de mercurio (300 W, Tokyo Shibaura Electric Co., Ltd.) a una distancia de 15 cm durante 150 segundos. Dos horas después se marcó el grado de formación de eritema según el método de Winter et al. (Arch. Intern. Pharmacodyn., 116, 261 (1958)) y se calculó el régimen de eficacia, basado en el criterio de que fueran eficaces de 1,5 o menos de las marcas totales. La mitad de la disolución de ensayo se administró oralmente 1 hora antes y después de la irradiación. - - - - -
- 5.
- 10.

Acción analgésica (Método de la feniquinona):

- Según el método de Hendershot et al. [J. Pharmacol. Exptl. Therap., 125, 237 (1957)] se administró oralmente a un grupo de 6 ratones macho de cepa dd, que pesaban cada uno aproximadamente 20 g, una disolución de ensayo que contenía un compuesto de ensayo y una hora después se inyectó intraperitonealmente 0,2 ml/20 g de peso de cuerpo de una disolución de o-fenil-p-benzoquinona al 0,02%. Se midió la frecuencia de los síntomas de distensión así inducidos durante 30 minutos, se comparó con la de un grupo de control y se calculó el porcentaje de inhibición (efecto). - - - -
- 15.
- 20.



Resultados:

Método del edema de carragenina

Compuesto	Dosis mg/kg p.o.	% Inhibición
A	1	58
	3	61
B	1	32
	3	60
C	10	48
	30	70
D	5	23
	10	57
Aspirina	30	15
	100	52
Fenilbutazona	10	10
	30	56

Método del eritema de ultravioletas

Compuesto	Dosis mg/kg p.o.	Animales con marca de 1,5 o menos <hr/> Total animales en 2 h
A	0,05	2/5
	0,25	7/10
B	0,05	2/5
	0,5	3/5
C	1	1/5
	2,5	3/5
D	0,5	1/5
	1	3/5
Aspirina	50	1/10
	100	4/10
Fenilbutazona	5	3/10
	10	6/10

Método de la fenilquinona

Compuesto	Dosis mg/kg p.o.	% inhibición
A	1	26,7
	2,5	59,4
B	5	32,7
	10	63,1
C	5	61,0
D	5	65,1
	25	80,0
Aspirina	100	29,3
	250	62,9
Fenilbutazona	100	37,2
	250	55,4

- En vista de varios ensayos que incluyen los mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula [I] preparados según la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse con seguridad como antirreumáticos, analgésicos, antipiréticos y agentes antiinflamatorios, ya sea solos o en forma de una composición farmacéutica que esté compuesta esencialmente por una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en mezcla con un vehículo o coadyuvante adecuado convencional, administrable por vía bucal, percutáneamente o por inyección, sin perjudicar al enfermo.
- 5.
- 10.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de tabletas, gránulos, polvo o cápsulas, para la administración oral, de disolución inyectable para la administración

5. subcutánea o intramuscular, o de crema, ungüento, jalea o supositorio para la administración tópica. La elección del vehículo está determinada por la forma preferida de administración, por la solubilidad de los compuestos y por la práctica farmacéutica normal. - - - - -

Sigue a continuación un ejemplo de formulaciones cuando se administra el compuesto preparado según la invención para fines farmacéuticos: - - - - -

10. Se preparan cápsulas de 25 mg a partir de la siguiente composición: - - - - -

15.	Compuesto [A]	25 mg
	Lactosa	37
	Celulosa microcristalina	18
	Almidón de maíz	7
	Talco	13
		<hr/>
		100 mg

Se preparan tabletas de 25 mg a partir de la siguiente composición: - - - - -

20.	Compuesto [A]	25 mg
	Lactosa	45
	Talco	4,4
	Celulosa microcristalina	31,2
	Almidón de maíz	18,5
	Estearato magnésico	0,9
25.		<hr/>
		125,0 mg

Las tabletas pueden recubrirse con azúcar de una manera convencional. - - - - -

La dosis usual diaria del compuesto [A] o de su sal queda dentro del intervalo de aproximadamente 50-100 miligramos para adulto humano. - - - - -

5. La presente invención se explica adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos ilustrativos. Los Ejemplos 1-4, 16 y 17 son particularmente relevantes para el aspecto reivindicado de la invención. - - - - -

Ejemplo 1

10. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas una disolución de 11,5 g de 7-cianometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina en una mezcla de 60 ml de ácido acético y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de la concentración se añade agua al residuo y se añade además una disolución de hidróxido sódico al 10% para disolver el residuo. Se elimina un material insoluble por extracción con cloroformo. 15. La capa acuosa se acidula con ácido acético y el precipitado cristalino resultante se filtra. Los cristales se recrystalizan a partir de dioxano para dar 8,5 g de ácido 5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il-acético como agujas blancas que 20. funden a 218°C. - - - - -

25. El anterior compuesto puede también obtenerse a partir de 7-acetil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina. En particular, el compuesto acetilo se somete a la reacción de Willgerodt y el compuesto tioamida obtenido se hidroliza con hidróxido potásico en alcohol isopropílico. - - - - -

El compuesto de partida 7-cianometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina se prepara como sigue: - - - - -

5. Se prepara 5-hidroxi-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina a partir de 5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina por medio del método descrito en Journal of the Chemical Society, 1952, páginas 2057-62. - - - - -

10. Una mezcla de 10 g de 5-hidroxi-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina, 100 ml de alcohol isopropílico y 10 ml de ácido clorhídrico al 20% en alcohol isopropílico se refluxe durante 3 horas y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. El alcohol isopropílico se destila bajo presión reducida, se añade una disolución acuosa de carbonato al residuo y entonces la mezcla se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se seca y el cloroformo se destila.
15. El residuo se recristaliza a partir de alcohol isopropílico para dar 7,5 g de 5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina como cristales blancos que funden a 87-88°C. - - - - -

20. Se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una mezcla de 10 g de 5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina, 1,4 g de paraformaldehído, 110 ml de ácido sulfúrico concentrado y 22 ml de ácido clorhídrico concentrado a 80°C durante 12 horas, al tiempo que se añaden 2 g de paraformaldehído en varias porciones a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se vierte en agua y toda la mezcla se neutraliza con carbonato sódico y se extrae con una gran cantidad
25. de cloroformo. La capa de cloroformo se seca, se concentra

a 30 ml y se enfría. El precipitado cristalino resultante se filtra y se recrystaliza a partir de cloroformo para dar 7-clorometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina que funde a 172-174°C. - - - - -

5. Se añade gota a gota una disolución de 7,8 g de cianuro potásico en 20 ml de agua a una mezcla de 23 g de 7-clorometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina y 200 ml de dimetilformamida. La mezcla se deja reposar a 55-60°C durante 2 horas y luego se vierte en una gran cantidad de agua.
10. El precipitado cristalino resultante se filtra, se lava con agua y se recrystaliza a partir de dioxano acuoso para dar 20 g de 7-cianometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina que funde a 166-167°C. - - - - -

Ejemplo 2

15. Se calienta bajo reflujo, en un baño de aceite y durante 24 horas, una disolución de 12 g de 7-cianometil-5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina en una mezcla de 60 ml de ácido acético y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de la concentración se añade agua al residuo y además se añade una disolución de hidróxido sódico al 10% para disolver el residuo. Se elimina un material insoluble por extracción con cloroformo. La capa acuosa se acidula con ácido acético y el precipitado cristalino resultante se filtra y se recrystaliza a partir de dimetilformamida acuosa para
20. dar 8,6 g de 5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il-acético como agujas blancas que funden a 244-245°C. - - - - -

El anterior compuesto puede también obtenerse a partir de 7-acetil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina. En particular, el compuesto acetilo se somete a la reacción de Willgerodt y el compuesto tioamida obtenido se hidroliza con hidróxido potásico en alcohol isopropílico. - - - - -

5.

El compuesto de partida, 7-cianometil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina, se prepara como sigue: - - - -

Una mezcla de 42 g de 7-metil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina, 36 g de N-bromosuccinimida, 0,4 g de peróxido de benzoilo y 420 ml de tetracloruro de carbono se refluje con agitación bajo luz ultravioleta durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra rápidamente mientras está caliente. Los cristales así obtenidos son suspendidos en agua caliente (aproximadamente 60°C). La suspensión se agita cuidadosamente y se filtra. Los cristales son recristalizados a partir de dioxano para dar 47,1 g de 7-bromometil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina que funde a 211-212,5°C.

10.

15.

A una mezcla de 25 g de 7-bromometil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina y 175 ml de dimetilformamida se le añaden 5,1 g de cianuro sódico bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añaden 300 ml de agua a la mezcla de reacción. El precipitado cristalino resultante se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de dioxano para dar 17 g de 7-cianometil-5-oxo-5H- $\square$ 1 benzopirano $\square$ 2,3-b piridina que funde a 198-201°C. - - - - -

20.

25.

Ejemplo 3

- Una mezcla de 3 g de etil-2-(5H- $\square$ 17)benzotio-  
pirano/ $\square$ 2,3-b7piridin-7-il)propionato y 0,48 g de hidróxi-  
do sódico se disuelve en una mezcla de 25 ml de etanol y 5 ml de  
5. agua y la disolución se calienta bajo reflujo durante 1,5  
horas. El etanol se destila bajo presión reducida y se aña-  
de agua al residuo. La mezcla se acidula con ácido acético  
y el precipitado cristalino se filtra y se recristaliza a  
partir de dioxano acuoso para dar 2,4 g de ácido 2-(5H- $\square$ 17)  
10. benzotiopirano/ $\square$ 2,3-b7piridin-7-il)propiónico que funde a  
203-204°C. - - - - -

Ejemplo 4

- Una mezcla de 3,1 g de etil-2-(5-oxo-5H- $\square$ 17)benzo-  
tiopirano/ $\square$ 2,3-b7piridin-7-il)propionato y 0,48 g de hidróxi-  
do sódico se disuelve en una mezcla de 25 ml de etanol y 5  
15. ml de agua. La disolución se calienta bajo reflujo durante  
1 hora. El etanol se destila bajo presión reducida y el re-  
siduo se disuelve en agua. La disolución se acidula con áci-  
do acético y el precipitado cristalino se recoge por filtra-  
ción y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar  
20. 2,5 g de ácido 2-(5-oxo-5H- $\square$ 17)benzotiopirano/ $\square$ 2,3-b7piridin-  
7-il)propiónico como cristales blancos amarillo pálido que  
funden a 206,5-207,5°C. - - - - -

Ejemplo 5

25. Una mezcla de 100 g de etil-2-ciano-2-(5H- $\square$ 17)ben-

- zopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, 500 ml de ácido acético glacial y 200 g de ácido clorhídrico concentrado se refluje durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en agua caliente. La disolución se
5. ajusta a pH 2-3 por adición de hidróxido sódico al 10%. El precipitado cristalino resultante se lava cuidadosamente con agua y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar 74 g de ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il) propiónico como cristales blancos que funden a 183-183,5°C.
10. El compuesto de partida, etil-2-ciano-2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, se prepara como sigue: - - - - -
- Una disolución de 0,76 g de sodio metálico en 15 ml de etanol se añade a una mezcla de 6,6 g de 7-cianometil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina y 46 ml de carbonato
15. de dietilo y toda la mezcla se refluje durante 1 hora. Después de enfriar se añaden 5,2 g de yoduro metílico a la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla se eleva gradualmente y la mezcla se refluje durante 2 horas. El carbonato
20. de dietilo en exceso se destila y se añade tolueno al residuo. La mezcla se lava con agua y la capa de tolueno se seca. El tolueno se destila y el residuo se recristaliza a partir de alcohol isopropílico para dar etil-2-ciano-2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato que funde a
25. 119-120°C. - - - - -

Ejemplo 6

Una mezcla de 16,5 g de etil-2-ciano-2-(5-oxo-5H-  
[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, 80 ml de áci-  
do acético y 35 ml de ácido clorhídrico concentrado se ca-  
5. lienta bajo reflujo durante 24 horas. Después de concentra-  
ción, se añade agua al residuo y se añade además una disolu-  
ción de hidróxido sódico al 10% para disolver el residuo.  
Se elimina un material insoluble por extracción con cloro-  
formo. La capa acuosa se acidula con ácido acético y el pre-  
10. cipitado cristalino se recoge y recristaliza a partir de  
dioxano acuoso para dar 11 g de ácido 2-(5-oxo-5H-[1]benzo-  
pirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico como agujas blancas  
que funden a 194-195°C. - - - - -

El compuesto de partida, etil-2-ciano-2-(5-oxo-5H-  
15. [1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, se prepara  
como sigue: - - - - -

Una disolución de 0,75 g de sodio metálico en 16  
ml de etanol se añade a una mezcla de 7 g de 7-cianometil-5-  
oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridina y 55 ml de carbonato.  
20. de dietilo con agitación y la mezcla se agita bajo reflujo  
durante 2 horas. Después de refrigerar con hielo, se añade  
una disolución de 5,2 g de yoduro de metilo en 5 ml de eta-  
nol a la mezcla de reacción y toda la mezcla se agita bajo  
reflujo durante 2 horas. El etanol y el carbonato de dieti-  
25. lo en exceso se destilan a presión reducida y el residuo se  
disuelve en tolueno. La disolución se lava con agua, se se-

- ca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar 8,4 g de cristales brutos de etil-2-ciano-2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato. El producto, cuando se recristaliza a partir de alcohol isopropílico, funde a 106-108°C. - - - - -
- 5.

Ejemplo 7

- Se añaden 2,4 g de 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionaldehído en pequeñas porciones a una mezcla de 2,5 g de óxido de plata, 50 ml de agua, 50 ml de etanol y 1,6 g de hidróxido sódico bajo refrigeración. La mezcla se agita durante 30 minutos y la plata producida se elimina por filtración y luego se destila el etanol. Se añade agua al residuo y la mezcla resultante se filtra para eliminar un material insoluble. El producto se ajusta a pH 3-4 por adición de ácido clorhídrico. Así se obtienen, como precipitado, 1,8 g de ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico. El producto, cuando se recristaliza a partir de dioxano acuoso, funde a 182-183°C. - - - - -
- 10.
- 15.

Ejemplo 8

- Se añaden 1,6 g de permanganato potásico en pequeñas porciones a una mezcla de 2,5 g de 2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionaldehído, 20 ml de piridina y 30 ml de agua bajo enfriamiento. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y el dióxido de manganeso producido se elimina por filtración. El filtrado se
- 20.
- 25.

5. concentra y el residuo se disuelve en agua. La disolución se trata con carbón activado y se acidula con ácido clorhídrico para proporcionar un precipitado de ácido 2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico. El producto, cuando se recristaliza a partir de dioxano acuoso, funde a 193-194°C. - - - - -

Ejemplo 9

10. Se disuelven 4,75 g de ácido 2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico en una disolución de 0,88 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua. A la disolución se le añaden 5 g de borohidruro sódico y una pequeña cantidad de tolueno y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 por adición de ácido clorhídrico concentrado bajo refrigeración con hielo. El precipitado cristalino resultante se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar 2,5 g de ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico como agujas blancas que funde a 182,5-183,5°C.

Ejemplo 10

20. Una mezcla de 3,7 g de cinc, 0,22 g de cloruro mercuríco, 0,22 ml de ácido clorhídrico concentrado y 3,7 ml de agua se agita durante 5 minutos y la disolución acuosa se elimina por decantación. A la amalgama de cinc así obtenida se le añaden 6 ml de dioxano y 6 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 1,5 g de ácido 2-(5-oxo-5H-[1]ben
- 25.

- zotiopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico a la mezcla con agitación a 50-60°C durante un período de aproximadamente 15 minutos. Toda la mezcla se agita a 60°C durante 1 hora. El cinc en exceso se elimina por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la disolución se ajusta a pH 2-3 por adición de hidróxido sódico al 10%. El precipitado cristalino resultante se filtra y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar 0,8 g de ácido 2-(5H-[1]benzotiopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico como cristales blancos-amarillo pálido que funden a 203-204°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 11

- Se disuelven 2,5 g de ácido 2-(5H-[1]benzopirano [2,3-b]piridin-7-il)acrílico en 20 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 0,5 N y se añade 1 g de níquel Raney. La disolución se agita en una corriente de hidrógeno a presión y temperatura ordinarias hasta que se alcanza una absorción de 230 ml de hidrógeno. El níquel Raney se elimina por filtración y el filtrado se neutraliza con ácido clorhídrico. El precipitado cristalino resultante se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar 1,8 g de ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico que funde a 183-184°C. - - - - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 12

- Se agita una mezcla de 2,9 g de ácido 2-cloro-2-
- 25.

- (5H- $\square$ 1/benzopirano $\square$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico, 40 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico acuoso 0,5 N y 1 g de níquel Raney en una corriente de hidrógeno a presión y temperatura ordinarias, hasta que se alcanza la absorción
5. de 230 ml de hidrógeno. El níquel Raney se filtra entonces y el filtrado se neutraliza con ácido clorhídrico. El precipitado cristalino se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir de dioxano acuoso para dar 1,5 g de ácido 2-
- (5H- $\square$ 1/benzopirano $\square$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico que funde
10. a 183-184°C. - - - - -

Ejemplo 13

- Se prepara un reactivo de Grignard a partir de 0,31 g de magnesio metálico y 2,9 g de 7-(1-bromoetil)-5H-
15.  $\square$ 1/benzopirano $\square$ 2,3-b/piridina en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Al reactivo Grignard se le añade un gran exceso de hielo seco. La mezcla se deja reposar durante la noche y luego se vierte en ácido clorhídrico diluido. El precipitado se filtra y se añade a una disolución acuosa de bicarbonato sódico. Se elimina un material insoluble por filtra-
20. ción y el filtrado se acidula con ácido acético. Los cristales blancos resultantes se recogen y se recristalizan a partir de dioxano acuoso para dar ácido 2-(5H- $\square$ 1/benzopirano $\square$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico que funde a 182,5-183,5°C. -

Ejemplo 14

25. Se disuelven, en 10 ml de agua, 2,5 g de ácido 2-
- $\square$ 3-(2-cloronicotinoil)-4-hidroxifenil/propiónico y 0,7 g de

hidróxido sódico. Se añade entonces cantidades catalíticas de cobre en polvo y de yoduro de cobre a la disolución y la mezcla se agita bajo reflujo durante 2 horas. Después de refrigeración, la mezcla de reacción se diluye con agua y se filtra con succión. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico y los cristales resultantes se filtran y recristalizan a partir de dioxano acuoso para dar 1,6 g de ácido 2-(5-oxo-5H- $\int$ 1/benzopirano $\int$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico que funde a 193,5-194,5°C. - - - - -

10. Ejemplo 15

Se agita una mezcla de 28,7 g de ácido 2-(p-alfa-carboxietilfenoxi)nicotínico y 290 g de ácido polifosfórico a 130-140°C en un baño de aceite durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y los cristales precipitados se recogen por filtración. Los cristales se lavan con agua y se recristalizan a partir de dioxano acuoso para dar 23,1 g de ácido 2-(5-oxo-5H- $\int$ 1/benzopirano $\int$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico como cristales blancos que funden a 194-195°C. - - - - -

20. Ejemplo 16

Una disolución de 2 g de isopropóxido de aluminio en 30 ml de alcohol isopropílico se añade gota a gota a una disolución de 2,7 g de ácido 2-(5-oxo-5H- $\int$ 1/benzopirano $\int$ 2,3-b/piridin-7-il)propiónico en 100 ml de alcohol isopropílico con agitación. La adición es acompañada por la inmediata formación de cristales blancos. La mezcla se agita ba

- jo reflujo durante 1 hora y se añaden 20 ml de agua a la mezcla de reacción y entonces toda la mezcla se refluje durante otra hora. Después de refrigeración, los cristales se filtran, se lavan con alcohol isopropílico y se secan para dar 2-(5-oxo-5H- $\left[1\right]$ benzopirano $\left[2,3-b\right]$ piridin-7-il)propionato de aluminio como cristales blancos que funden por encima de 250°C. - - - - -
- 5.

Ejemplo 17

- Se disuelven 2,5 g de ácido 2-(5H- $\left[1\right]$ benzopirano $\left[2,3-b\right]$ piridin-7-il)propiónico en 80 ml de alcohol isopropílico. Se añade gota a gota una disolución de 2,1 g de isopropóxido de aluminio en 25 ml de alcohol isopropílico a la disolución, con agitación, produciéndose inmediatamente cristales blancos. Después de refluir la mezcla durante 1 hora, se añaden 3 ml de agua y entonces toda la mezcla se refluje adicionalmente durante 1 hora. Después de refrigeración, los cristales se filtran, se lavan con alcohol isopropílico y se secan para dar 2-(5H- $\left[1\right]$ benzopirano $\left[2,3-b\right]$ piridin-7-il)propionato de aluminio como cristales blancos que funden por encima de 250°C. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 18

- Se disuelven 5,1 g de ácido 2-(5H- $\left[1\right]$ benzopirano $\left[2,3-b\right]$ piridin-7-il)propiónico y 1,96 g de 2-dimetilaminoetanol en 30 ml de piridina. Se añaden 4,2 g de cloruro de p-tolilsulfonilo en pequeñas porciones a la disolución de piridina con agitación a temperatura ambiente y la mezcla
- 25.

- se agita a 80-90°C durante 2 horas. La piridina se destila bajo presión reducida y el residuo se disuelve en cloroformo. Después de adición de agua-hielo, la disolución se ajusta a pH 9 por adición de hidróxido sódico al 15%. La mezcla
5. se agita cuidadosamente y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra. El aceite residual se disuelve en 30 ml de alcohol isopropílico y la disolución se ajusta a pH 1-2 por adición de ácido clorhídrico alcohólico al 20%.
10. Después de enfriar, el precipitado cristalino se filtra y se seca a alto vacío para dar 4,2 g de hidrocloreuro de 2-dimetilaminoetil-2-(5H- $\int$ 1/benzopirano $\int$ 2,3-b/piridin-7-il)propionato que funde a 167-169°C. - - - - -

Ejemplo 19

15. Una mezcla de 6,1 g de etil-2-(5-oxo-5H- $\int$ 1/benzotiopirano $\int$ 2,3-b/piridin-7-il)propionato, 4 g de 2-dimetilaminoetanol, 0,3 g de metóxido sódico y 100 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 6 horas, mientras se destila el etanol subproducto. Dado que también escapa tolueno durante la destilación de metanol, se rellena la correspondiente cantidad de tolueno a intervalos apropiados. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra. El residuo se disuelve en alcohol isopropílico y se añade a la disolución
20. ácido clorhídrico alcohólico al 20% en alcohol isopropílico
25. y entonces la mezcla se enfría con hielo. El precipitado cristalino resultante se filtra y se recrystaliza a partir

de etanol para dar 5,3 g de hidrocloreuro de 2-dimetilaminoetil-2-(5-oxo-5H-[1]benzotiopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato que funde a 196-198°C. - - - - -

5. Utilizando el proceso indicado en los ejemplos anteriores, pero substituyendo cantidades equivalentes de los adecuados materiales de partida, se producen también los siguientes compuestos; los señalados con los números 1-20 son particularmente relevantes para el aspecto reivindicado de la invención: - - - - -

10. 1. ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)butírico, que funde a 165-167°C; - - - - -
2. ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-9-il)propiónico, que funde a 196-198°C; - - - - -
3. ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)isobutírico, que funde a 208°C; - - - - -
15. 4. ácido 2-(2-metil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico, que funde a 186-187°C; - - - - -
5. ácido 2-(9-cloro-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico, que funde a 196-200°C; - - - - -
20. 6. ácido 2-(2-metoxi-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico; - - - - -
7. ácido N-óxido, 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico, que funde a 255°C con descomposición; -

8. 2-(5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il)propionato s $\acute{o}$  dico, que funde por encima de 300 $^{\circ}$ C; - - - - -
9.  $\acute{a}$ cido 2-(5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-9-il) propi $\acute{o}$ nico, que funde a 208-210 $^{\circ}$ C; - - - - -
5. 10.  $\acute{a}$ cido 2-(5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il) but $\acute{i}$ rico, que funde a 165-166 $^{\circ}$ C; - - - - -
11.  $\acute{a}$ cido 2-(5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il) isobut $\acute{i}$ rico, que funde a 182 $^{\circ}$ C; - - - - -
10. 12.  $\acute{a}$ cido 2-(2-metil-5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il)propi $\acute{o}$ nico, que funde a 182-184 $^{\circ}$ C; - - - - -
13.  $\acute{a}$ cido 2-(2-metoxi-5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il)propi $\acute{o}$ nico; - - - - -
14.  $\acute{a}$ cido 10-oxo-10H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 3,2-c]piridin-8-il-ac $\acute{e}$ tico, que funde a 275 $^{\circ}$ C; - - - - -
15. 15.  $\acute{a}$ cido N- $\acute{o}$ xido, 2-(5-oxo-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il)propi $\acute{o}$ nico, que funde a 265 $^{\circ}$ C con descomposi $\acute{o}$ n; - - - - -
16.  $\acute{a}$ cido 5,5-dimetil-5H- $\square$ 1]benzopirano $\square$ 2,3-b]piridin-7-il-ac $\acute{e}$ tico, que funde a 234 $^{\circ}$ C; - - - - -
20. 17.  $\acute{a}$ cido 5-oxo-5H,10H-benzo $\square$ b] $\square$ 1,8]naftiridin-7-il-ac $\acute{e}$ tico, que funde a 317 $^{\circ}$ C; - - - - -

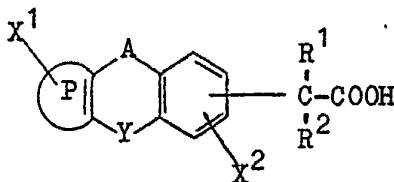
18. ácido 10-metil-5-oxo-5H,10H-benzo[b][1,8]naftiridin-7-il-acético, que funde a 259°C; - - - - -
19. ácido 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico, que funde a 183-183,5°C; - - - - -
5. 20. ácido 2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propiónico, que funde a 194-195°C; - - - - -
21. 2-morfolinoetil 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato,  $n_D^{24,5} = 1,5655$ ; - - - - -
10. 22. dihidrocloruro de 2-(4-metil-1-piperacínil)etil 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, que funde a 251-252°C; - - - - -
23. 3-piperidinopropil 2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato,  $n_D^{26} = 1,5598$ ; - - - - -
15. 24. 2-dimetilaminoetil 2-(5H-[1]benzotiopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato,  $n_D^{26} = 1,5862$ ; - - - - -
25. hidrocioruro de 2-dimetilamino-1-metiletil 2-(5-oxo-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionato, que funde a 195-196°C; - - - - -
20. 26. hidrocioruro de N-(2-dimetilaminoetil)-2-(5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridin-7-il)propionamida, que funde a 204-206°C. - - - - -

N O T A

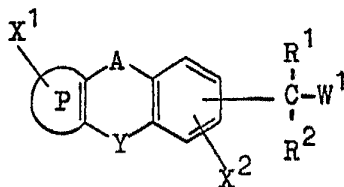
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento para producir ácidos alcanóicos sustituidos, de la fórmula: - - - - -



10. en que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada una un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada una un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; A es un grupo carbonilo, un grupo metileno o un grupo alquilideno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; Y es -O-, -S- ó -N(R)- en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y el anillo P representa una piridina o un anillo de N-óxido de piridina, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula:
- 15.



en que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , A, Y y el anillo P son como se han  
definido anteriormente y  $W^1$  es un grupo funcional hidrolizab  
le a COOH. -----

5. 2.- "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ACIDOS ALCANOIC-  
COS SUBSTITUIDOS". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de cuarenta y dos hojas, folia-  
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 14 NOV 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

