

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	471060	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		23-Junio-1.978	

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
77/19.360 78/16.376	24-6-77 1-6-78	Francia "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COFD/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE HEXAHIDRO-BENZOPIRAN [3,2-C] PIRIDINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE (SERIE : 2.302/236/ LIPHA-LB/LR-CODE:750)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
115, avenue Lacassagne, Lyon 69003, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Philippe Briet, Jean-Jacques Berthelon y Jean-Claude Depin.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.102)		

1

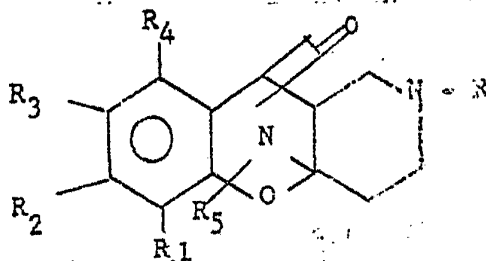
La presente invención se refiere a hexahidro-benzo-pirano  $\langle 3,2-C \rangle$  piridinas substituidas.

5

Por la publicación de A. Sammour y M. Alkady (Indian Journal of Chemistry, vol. 12, p. 51 - 53), se sabe condensar cetonas, como la ciclohexenona, con carbetoxi-3-cumarinas para obtener lactamas del ácido 2-amino-2,3-ciclohexancroman-4  $\alpha$  carbamido-acético.

10

Se han encontrado hexahidro-benzopirano  $\langle 3,2-C \rangle$  piridinas representadas por la fórmula:



15

en la que R es hidrógeno o un radical alcohilo inferior saturado o insaturado, lineal o ramificado, aralcohilo, acilo, dialcoholaminoalcohilo, alcoholcarbonilo, alcocarbonilo, halogenoalcoxicarbonilo o arilo; R<sub>1</sub> es hidrógeno, un halógeno o un radical alcoxi inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno o un halógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno, un halógeno, un radical alcohilo inferior, alcoxi, nitro, amino o forma naftaleno con R<sub>4</sub> y el ciclo bencénico; R<sub>4</sub> es hidrógeno, un halógeno o forma naftaleno con R<sub>3</sub> y el ciclo bencénico; R<sub>5</sub> es hidrógeno, un radical alcohilo inferior o arilalcohilo.

25

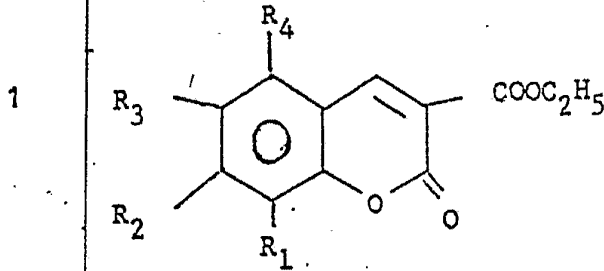
020678

1 Las sales de estos nuevos compuestos con los ácidos minerales y orgánicos aceptables en terapéutica humana forman parte de la invención. Estos compuestos poseen notables propiedades farmacológicas que les hacen interesantes  
5 en medicina humana en especial para el tratamiento de estados depresivos y trastornos psíquicos.

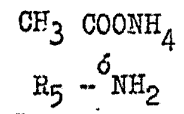
La estructura policíclica de los compuestos deja prever para un compuesto dado la existencia de varios estereoisómeros. El examen por cromatografía de capa delgada de  
10 los productos de reacción hace aparecer la existencia de dos estereoisómeros A y B. Una recristalización en un disolvente adecuado es suficiente para aislar en estado puro el estereoisómero mayoritario del producto crudo de reacción. El estereoisómero minoritario se puede obtener por  
15 concentración de las aguas madres. Es posible transformar el estereoisómero minoritario por un tratamiento ácido, en el estereoisómero mayoritario.

Se ha puesto de manifiesto para ciertos compuestos la existencia de dos estereoisómeros A y B. Por consiguiente,  
20 te, se emplean dos modos de síntesis de estos compuestos que permiten acceder o bien a la serie A o bien a la serie B.

Los procedimientos de preparación se ilustran en la sucesión siguiente en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados anteriormente dados.

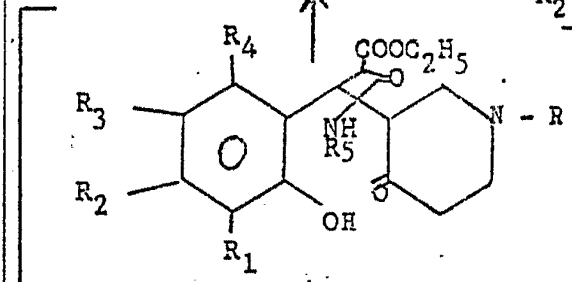
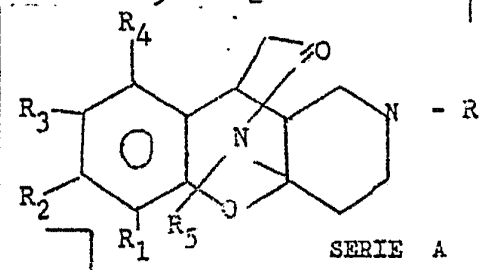


5



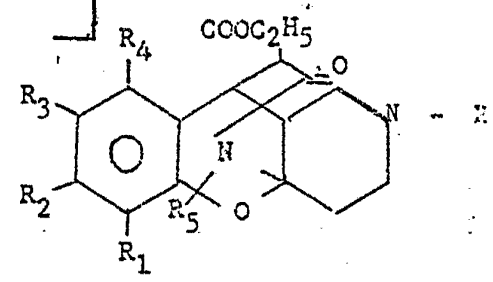
10

HCl concentrado en caliente →

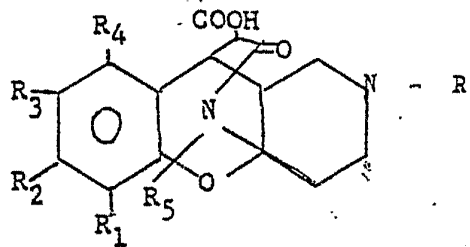


15

HCl concentrado en frio →



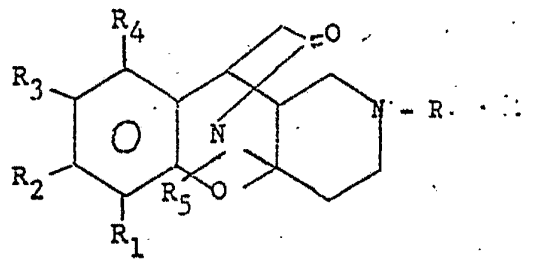
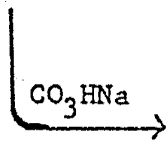
20



- 1) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> OH - KOH
- 2) H<sup>+</sup>

25

020678



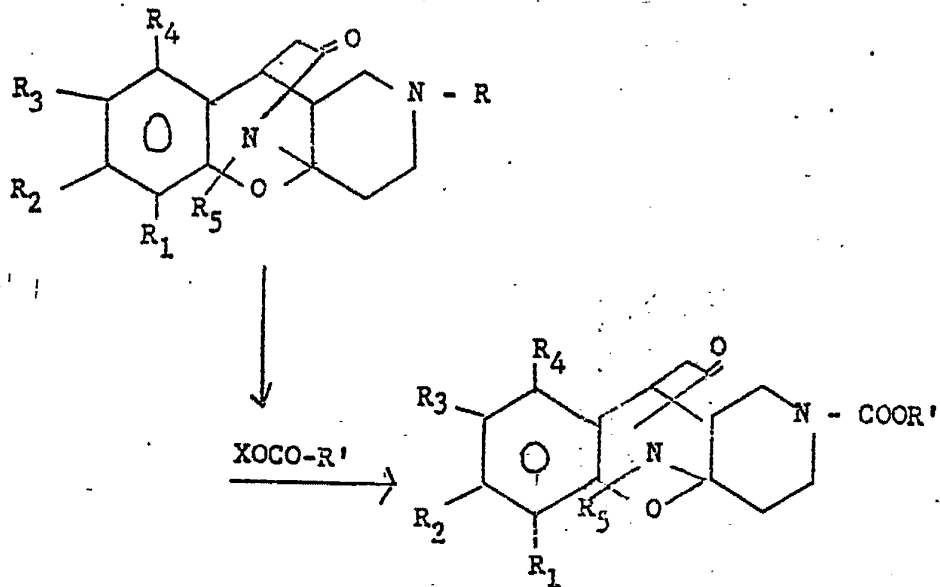
SERIE B

1 La adición según Michael de una 4-piperidona substitu-  
tituida en el N sobre un cumarin-carboxilato de etilo-3 y  
la abertura del aducto resultante por acetato de amonio ge-  
nerador de amoniaco o por una amina primaria  $R_5-NH_2$ , se  
5 efectúa calentando los compuestos juntos a temperaturas  
comprendidas entre 20 y 200°C en presencia o no de un di-  
solvente alcohólico durante un tiempo que varía entre 3 y  
70 horas. Un tratamiento con ácido clorhídrico concentrado  
a ebullición, permite por ciclización deshidratante acce-  
10 der a la serie A de los compuestos. Por el contrario, un  
tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en frío per-  
mite el aislamiento de un éster  $\beta$ -cetónico hidrolizable  
por el par potasa-alcohol al ácido correspondiente.

15 La descarboxilación por calentamiento con carbona-  
to ácido de sodio, permite aislar los compuestos pertene-  
cientes a la serie B. El paso de los compuestos de la se-  
rie B a los compuestos correspondientes de la serie A pue-  
de realizarse tratando por ácido clorhídrico en caliente  
dicho compuesto de la serie B.

20 Según una variante del procedimiento, cuando R es  
hidrógeno se puede tratar por hidrogenación catalítica un  
compuesto obtenido anteriormente, en particular R = bencilo,  
y substituir después el hidrógeno por un radical alcohilo  
saturado o insaturado, lineal o ramificado, aralcohilo, o  
25 dialcoholaminoalcohilo.

1 Según otra variante, se puede tratar un compuesto  
 en que R es alcoholo tal como metilo, o aralcoholo tal como  
 bencilo, por un clorocarbamato a ebullición en un disolven-  
 te aromático y aislar de este modo los compuestos en que R  
 5 es un alcóxicarbonilo



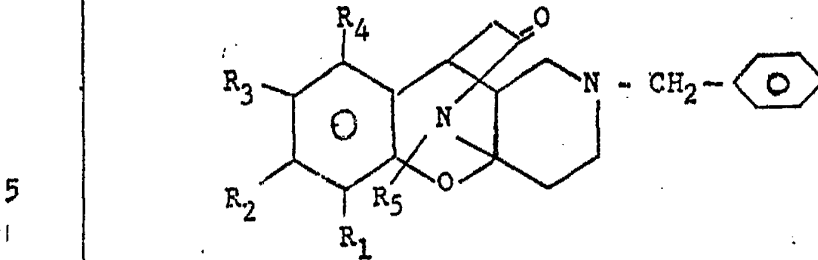
R' = alcoholo,

halogenoalcoholo, aralcoholo

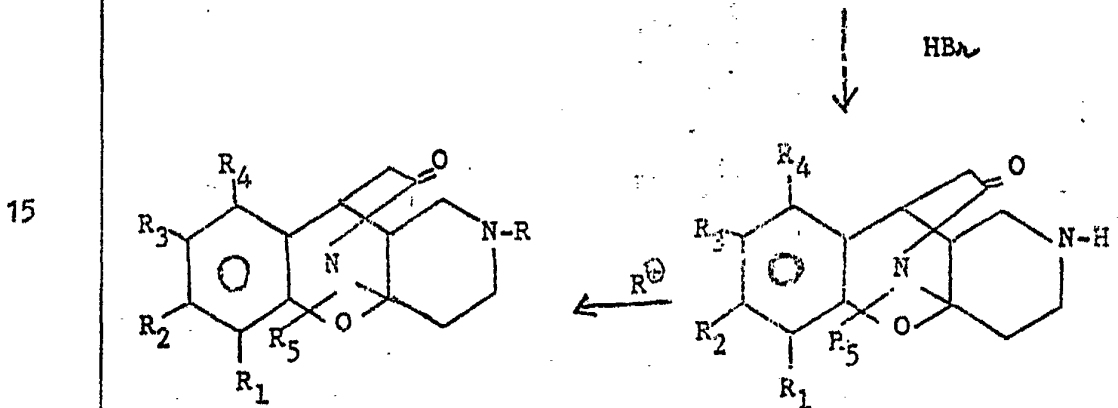
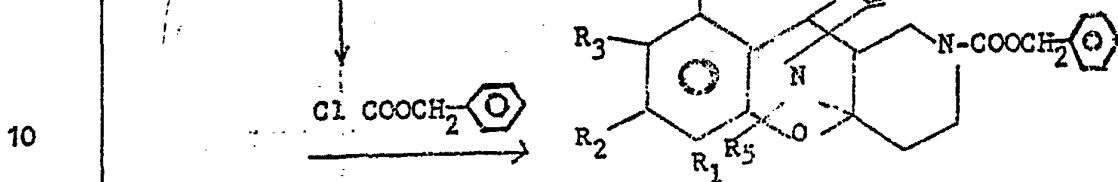
20 En particular cuando R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> ó R<sub>3</sub> ó R<sub>4</sub> es un haló-  
 geno, es ventajoso, tratar un compuesto en que R = bencilo  
 por cloroformiato de bencilo e hidrolizar el carbonato ob-  
 tenido con ácido bromhídrico para poder acceder a los com-  
 puestos en que R es H cuando R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> ó R<sub>3</sub> ó R<sub>4</sub> es un haló-  
 geno. Seguidamente es cómodo substituir este hidrógeno por  
 25 un radical alcoholo saturado o insaturado, lineal o ramifi-

020678

1 cado, aralcohilo o dialcoholaminoalcohilo



10  $R_1$  ó  $R_2$  ó  $R_3$  ó  $R_4$  = halógeno



20 Los halogeno-cumarin-carboxilato de etilo-3, intermedios de síntesis tales como los 6-fluoro, 5-cloro y 7-cloro-cumarin-carboxilato de etilo-3, son nuevos y a este título entran en el marco de la invención.

25 Las nuevas hexahidro-benzopirano[3,2-c]piridinas substituidas poseen notables propiedades que las hacen medicamentos útiles en los estados depresivos y los trastor-

1 nos psíquicos. Esta actividad modificadora del humor puede  
 ser determinada por ensayos normalizados bien conocidos por  
 los especialistas. Así, los compuestos de la invención se  
 han revelado como inhibidores potentes de la ptosis por  
 5 reserpina.

En el ratón Swiss, se administra un compuesto P.O.  
 al mismo tiempo que la reserpina I.P., a 5 mg/kg. La ptosis,  
 estimada según Rubin B. y Col. (J.Pharmacol. Exp. Therap.  
 1957, 120-125) a 1 h., 1,5 h. y 2 horas más tarde, permite  
 10 determinar la dosis que inhibe la ptosis media de 50%. En  
 la Tabla I se consignan las dosis eficaces 50 (DE.50) obte-  
 nidas para algunos productos y las obtenidas para substan-  
 cias patrones bien conocidas por los especialistas, tales  
 como la Imipramina/Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-  
 15 -iminodibenzil<sup>7</sup> y la Amitriptilina/Clorhidrato de (dimeti-  
 lamino-3-propilidén)-5-dibenzo(a,d)cicloheptadieno-1,4<sup>7</sup>.

TABLA I

Productos	DE.50 en mg/kg
Imipramina	2,9
Amitriptilina	10
Ejemplo 1 A	6
Ejemplo 1 B	24
Ejemplo 5 A	0,04
Ejemplo 5 B	11

(continúa)

1

TABLA I (continuación)

Productos	DL.50 en mg/kg
Ejemplo 6	0,3
Ejemplo 7	3,5
Ejemplo 8	1
Ejemplo 9	5
Ejemplo 10	1,8
Ejemplo 15	0,6
Ejemplo 18	0,67
Ejemplo 27	0,37
Ejemplo 28	0,25
Ejemplo 36	0,7

15

Se evalúan las toxicidades en el ratón Swiss y las dosis letales 50 (DL.50) por vía oral. Los valores se indican en la tabla siguiente:

TABLA II

Productos	DL.50 P.O. mg/kg
Imipramina	330
Amitriptilina	150
Ejemplo 1 A	2700
Ejemplo 1 B	600
Ejemplo 5 A	360
Ejemplo 5 B	2000

20

25

020678

(continúa)

1

TABLA II (continuación)

Productos	DL.50 P.O. mg/kg
Ejemplo 6	720
5 Ejemplo 7	1200
Ejemplo 8	1080
Ejemplo 9	> 3200
Ejemplo 10	600
Ejemplo 15	2470
10 Ejemplo 18	1200
Ejemplo 27	> 1600
Ejemplo 28	1100
Ejemplo 36	600

15

El medicamento conteniendo como principio activo un compuesto de la invención asociado a un vehículo o excipiente farmacéutico aceptable, se presenta en una forma adecuada a una administración oral o parenteral.

20

Las formas posológicas son unitarias tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, ampollas, etc. Estas formas posológicas contienen de 0,05 a 100 mg de sustancia activa y permiten una administración diaria de 1 a 200 mg.

Ejemplos

25

- Composición de un comprimido de 100 mg eventualmente re-

020678

1

cubierto:

Principio activo .....	5 mg
Lactosa .....	41 mg
Almidón de trigo .....	41 mg
Gelatina .....	2 mg
Acido alginico .....	5 mg
Talco .....	5 mg
Estearato de magnesio .....	1 mg

5

- Composición de una cápsula de gelatina

10

Principio activo .....	2 mg
Lactosa .....	30 mg
Almidón de trigo .....	35 mg
Talco .....	2,5 mg
Estearato de magnesio .....	0,5 mg

15

- Composición de una solución inyectable:

Principio activo .....	5 mg
Cloruro de sodio .....	13 mg
Agua para preparación inyectable, c.s.p.	2 ml

20

Entre las observaciones recogidas en ensayo clínico del medicamento que contiene el principio activo del Ejemplo 5.A.

OBSERVACION Nº 1

Nombre: Dac... Agnès      Edad: 78 años      Sexo : H

Diagnóstico : Depresión pre-senil.

25

Tratamientos asociados : NOZINAN - SUREPTIL

1 Posología y duración del tratamiento : 5 mg/día durante 30 días.

Actividad :

5 Reposición del peso. Mejora del humor y de la inserción social.

Tolerancia

. clínica }  
. biológica } R.A.S.

OBSERVACION Nº 2

10

Nombre: LAR ... Gineste      Edad: 58 años      Sexo: V

Diagnóstico:

Depresión post-neuroleptica en una esquizofrenia

Tratamientos asociados : NOZINAN - ARTANE - GARDENAL.

15

Posología y duración del tratamiento : 20 mg/ día durante 30 días

Actividad: Aumento de peso. Mejora del humor y del sueño. Disminución de la ansiedad. Mejora de los trastornos hipocóndriacos.

Tolerancia :

20

. clínica }  
. biológica } R.A.S.

OBSERVACION Nº 3

Nombre: JAC ... Marcel      Edad : 55 años      Sexo: V

25

020678

1

Diagnóstico:

Síndrome depresivo hipocondriaco grave

Tratamientos asociados : MEPRONIZINE.

Posología y duración del tratamiento: 10 mg/día durante 20 días

5

Actividad:

El enfermo se preocupa menos de su cuerpo. Disminución de los ritos de lavado. Mejora del comportamiento social.

10

Tolerancia :

- . clínica
  - . biológica
- } R.A.S.

OBSERVACION Nº 4

15

Nombre: MIC... Luisa      Edad: 55 años      Sexo: H

Diagnóstico:

Recaída depresiva de tipo melancólico.

Tratamientos asociados: NOZINAN 25 mg

Posología y duración del tratamiento: 25 mg/día durante 45 días

20

Actividad:

Mejora del humor. Actitud menos pesimista. Llantos menos frecuentes. Sentimiento de culpabilidad menos pronunciado.

25

Tolerancia:

1

- . clínica
  - . biológica
- } R.A.S.

OBSERVACION Nº 5

5

Nombre: TIL... Francisco      Edad: 47 años      Sexo: V

Diagnóstico:

Síndrome depresivo en un etílico de tipo melancólico.

Tratamientos asociados:

10

Perfusiones de polivitaminas - BOZIMAN 50 mg - ARTANE 5.

Posología y duración del tratamiento: 5 mg/ día durante 30 días

Actividad:

15

Mejoría del humor. Ilantos menos frecuentes. Aumento del apetito.

Tolerancia:

- . clínica : algunos vértigos y náuseas
- . biológica : R.A.S.

20

OBSERVACION Nº 6

Nombre: BEL... Andrés      Edad: 45 años      Sexo: V

Diagnóstico:

Delirio hipocondríaco con ansiedad.

Tratamientos asociados: ARTANE 10 mg - ANTASTHENE.

25

Posología y duración del tratamiento: 25 mg/día durante 30 días

1 Actividad:

Disminución de los trastornos hipocondriacos. Enfermo menos irritable y tímido.

Tolerancia :

5 . clínica: algunos vértigos

. biológica : R.A.S.

Seguidamente se proporcionan ejemplos de preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 110 Lactama del ácido /amino-4a-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,-10a/10H/(benzopiridin)(3,2-C)(piridin)7-il-10,-acético

$$C_{15}H_{18}N_2O_2 \quad P.M. = 258,31$$

Se solubilizan en 34 litros de etanol anhidro, 2,182 kg (10 moles) de cumarin-3-carboxilato de etilo, 15 1,144 kg (10 moles) de N-metil-4-piperidona, se añaden 1,544 kg (20 moles) de acetato de amonio y se agita la mezcla reaccionante 72 horas a temperatura ambiente. Se lleva una hora a reflujo y se evaporan aproximadamente 25 litros de etanol. Se toma la masa resinosa con 8,9 litros de ácido clorhídrico concentrado y se lleva media hora a reflujo. 20 Se enfría el medio de reacción por medio de un baño de hielo y se lleva a pH alcalino con 9 litros de NaOH al 30%. Se filtra con succión el sólido obtenido que se presenta en forma de un producto cremoso que funde a 228°C. Se recristaliza en 10 litros de isopropanol. Se obtienen 2,083 kg

25

020678

1 (Rendimiento 70%) de lactama del ácido/ amino-4a-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H-(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (producto A)  $PF_G = 224^{\circ}C$ , IR  $\nu_{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:

5

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	69,74	7,02	10,85
Encontrado	69,62	6,97	10,85

Clorhidrato :  $PF_G = 250 - 252^{\circ}C$  (etanol)

10 C.C.D. placa alcalina 0,1 N gel de sílice, eluyente : metanol-cloroformo-ciclohexano (1-3-5) : 1 mancha.

Por concentración de las aguas madres se obtiene un producto B :

$PF_G = 232 - 234^{\circ}C$ , IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:

15

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	69,74	7,02	10,85
Encontrado	69,72	6,90	10,70

20 Paso de B a A : Se lleva a reflujo durante una hora, 10 gramos de B en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar se alcaliniza con NaOH al 30%, se extrae con  $CH_2Cl_2$ , se seba con  $Na_2SO_4$ , se evapora el disolvente. Se obtiene un sólido blanco cuyas características físicoquímicas son, en todos sus puntos, idénticas a las de A.

EJEMPLO 2

25 Lactama del ácido/ amino-4a-bencil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-

020678

1 -/[OH]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

$C_{21}H_{22}N_2O_2$  P.M. = 334,42

Preparada según el ejemplo 1, a partir de 47,6 g (0,218 moles) de cumarin-3-carboxilato de etilo, 33,4 g (0,218 moles) de N-bencil-4-piperidona, 34,8 g (0,436 moles) de acetato de amonio, en 1,9 litros de etanol anhidro. Se obtienen 43,7 g (Rendimiento = 60%) de la lactama del ácido-  
5 [amino-4a-bencil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a]/[OH]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético en forma de un sólido blanco.  $PF_G = 192^{\circ}C$  (etanol)

10 Clorhidrato:  $C_{21}H_{23}ClN_2O_2$ , P.M. = 370,87,  $PF_G = 254-255^{\circ}C$  (metanol) IR  $\nu_{C=O} 1680 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>	<u>% de Cl</u>
15 Calculado	68	6,25	7,55	9,56
Encontrado	68,32	6,53	7,84	9,61

EJEMPLO 3

Lactama del ácido/[amino-4a-metil-2-metoxi-6-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a]/[OH]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

20  $C_{16}H_{20}N_2O_3$ , P.M. = 288,35

Preparado según el ejemplo 1 a partir de 93 g (0,375 moles) de metoxi-8-carbetoxi-3-cumarina, 30,6 g (0,375 moles) de N-metil-4-piperidona, 41,4 g (0,75 moles) de acetato de amonio y 3,6 litros de alcohol. Se obtienen 48,6 g (rendimiento = 45%) de lactama del ácido/[amino-4a-metil-2-

25

020678

4

1 -metoxi-6-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)-(piridin)7-il-10-acético en forma de un sólido blanco,  $PF_G = 258^{\circ}C$ .

5 Clorhidrato, monohidrato :  $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$  P.M. = 342,82  
 $PF_G = 265^{\circ}C$  (metanol) IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$  IR  $\nu_{-OH} = 3.500 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	56,04	6,76	10,34	8,17
Encontrado	55,23	6,39	10,60	8,09

10

EJEMPLO 4

Lactama del ácido/amino-4a-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

$C_{14}H_{15}N_2O_2$ , P.M. = 244,30

15 Se solubilizan 34,3 g del producto del ejemplo 2 en 320 ml de etanol y se lleva 5 horas a  $60^{\circ}C$ , bajo una presión inicial de hidrógeno de 60 kg en presencia de 4,7 g de Pd/C al 10%.

20 Después de enfriar, filtrar el catalizador y evaporar el disolvente se obtiene la lactama del ácido/amino-4a-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético en forma de un sólido blanco que funde a  $212^{\circ}C$ . Peso obtenido = 20 g (Rendimiento: 80%)

IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

25 Clorhidrato  $C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ , P.M. = 280,76  $PF_G = 292-294^{\circ}C$  (metanol)

020678

1	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>	<u>% de Cl</u>
	Calculado	59,89	6,10	9,98	12,63
	Encontrado	59,71	6,18	9,87	12,38

EJEMPLO 5

5 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-metil-2-hexahidro-1,2,-  
3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

C H Cl N O , P.M. = 292,77  
15 17 2 2

5.1. Producto A

10 Se lleva a reflujo durante 8 horas 101,06 g (0,4 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 45,76 g (0,4 moles) de N-metil-4-piperidona, 61,7 g (0,8 moles) de acetato de amonio y 12 litros de etanol. Se evapora el disolvente y el residuo se toma con 320 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución acuosa se lleva media hora a reflujo. Se alcaliniza seguidamente con NaOH al 30% enfriando el medio por un baño de hielo. Se diluye a continuación con H<sub>2</sub>O y se extrae con cloroformo. Después de secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporación se obtienen 148 g de un sólido de color beige. Se recristaliza en la mezcla acetona-

15 a reflujo. Se alcaliniza seguidamente con NaOH al 30% enfriando el medio por un baño de hielo. Se diluye a continuación con H<sub>2</sub>O y se extrae con cloroformo. Después de secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporación se obtienen 148 g de un sólido de color beige. Se recristaliza en la mezcla acetona-

20 -metanol. Se obtienen 55 g de lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)-(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt : 47%) P.F.<sub>G</sub> = 245°C

IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

25	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	61,53	5,85	12,11	9,57

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
1	61,76	5,83	12,01	9,56

Clorhidrato :  $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$  P.M. = 329,22

$PF_G = 260 - 262^\circ C$  (etanol)

5 Metanosulfonato Se solubilizan 10 g del producto del ejemplo 5.1 en la cantidad necesaria de cloroformo, a  $60^\circ C$ . Se enfría a  $40^\circ C$  y se añaden 2,5 ml de ácido metanosulfónico en solución en 7,5 ml de cloroformo. Por enfriamiento se obtiene un producto blanco que se filtra con succión y se recristaliza en metanol.  $PF_G = 265-267^\circ C$

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
10 <u>Análisis:</u>				
Calculado	49,42	5,44	9,12	7,20
Encontrado	49,29	5,45	8,95	7,13

#### 5.2 Producto B

15 5.2.1. : Lactama del monoéster etílico del ácido  $\alpha$ -amino-4a-cloro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a- $\alpha$ -[CH](benzopiran)(3,2-C)(piridin)-il-10-malónico  
 $C_{18}H_{21}ClN_2O_4$  P.M. = 364,827

20 Se llevan a reflujo durante 8 horas 80 g (0,31 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 35,8 g (0,31 moles) de N-metil-4-piperidona, 48,8 g (0,62 moles) de acetato de amonio y 1240 ml de etanol. Después de evaporar se toma el residuo con 600 ml de ácido clorhídrico concentrado, en frío, y se agita 1 hora. Se ajusta a pH alcalino por adición de 600 ml de sosa al 30% y 600 g de

25

020678

1 hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se  
extrae con 2 veces 1 litro de cloroformo. Se seca la fase  
orgánica sobre sulfato de sodio, y se evapora. Por recris-  
talización en etanol del residuo obtenido se aislan 63 g  
5 del producto esperado con un rendimiento de 56%;  $PF_G = 190^{\circ}C$

5.2.2. Lactama del ácido  $\alpha$ -amino-4a-cloro-8-metil-  
-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a- $\alpha$ - $\text{IOH}$ /(benkopiran)(3,2-C)(piri-  
din)-il-10-malónico.

10 A una suspensión de 53 g (0,25 moles) del produc-  
to del ejemplo 5.2.1 en 400 ml de etanol, se añade una so-  
lución de 21 g (0,375 moles) de potasa en 400 ml de agua.  
Se lleva seguidamente 1 hora a reflujo. Después se enfría  
a 12°C y se ajusta a pH 5-6 por adición de ácido clorhídri-  
co N. Se deja reposar una noche y se filtra el precipitado.  
15 Se obtienen 35 g del producto esperado con un rendimiento  
de 75,5%. P.F = 210-215°C con descomposición.

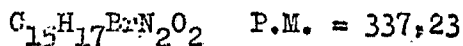
5.2.3. Producto B

20 A una solución de 2,5 g (0,03 moles) de bicarbona-  
to de sodio en 100 ml de agua, se añaden 10 g (0,03 moles)  
del producto del ejemplo 5.2.2 y se lleva a reflujo 1 hora.  
Se forma progresivamente un precipitado. Se enfría seguida-  
mente y se filtra con succión. Por recristalización en al-  
cohol etílico se obtienen 4,1 g de Producto B.  $PF_G = 246^{\circ}C$   
IR  $\nu_{C=O} = 1700 \text{ cm}^{-1}$

1	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	61,53	5,83	9,57
	Encontrado	61,36	5,85	9,63

EJEMPLO 6

5 Lactama del ácido/ amino-4a-bromo-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a,10H/(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

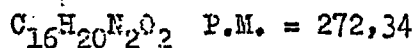


10 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 47 g (0,158 moles) de bromo-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 18.1 g (0,158 moles) de N-metil-4-piperidona, 24,4 g (0,316 moles) de acetato de amonio y 3 litros de etanol. Se obtienen después de recristalización en la mezcla acetona-etanol, 26 g de lactama del ácido/ amino-4a-bromo-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a,10H/(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 49%)  $PF_G = 237 - 239^\circ C$  IR  $\nu_{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

15	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Br</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	53,42	5,08	23,70	8,31
	Encontrado	53,60	5,08	23,87	8,40

EJEMPLO 7

20 Lactama del ácido/ amino-4a-dimetil-2,8-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a,10H/(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



25 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 60 g (0,258 moles) de metil-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 29,6 g (0,258 moles) de N-metil-4-piperidona, 39,9 g (0,516

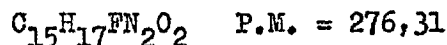
020678

1 moles) de acetato de amonio y 2 litros de etanol. Después  
de recristalización en la mezcla acetona-etanol, se obtie-  
nen 39,3 g de lactama del ácido amino-4a-dimetil-2,8-hexa-  
5 hidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/7(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-  
-10-acético (Rdt = 56%)  $PF_G = 241 - 243^\circ C$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	70,56	7,40	10,29
Encontrado	70,58	7,41	10,38

EJEMPLO 8

10 Lactama del ácido amino-4a-fluoro-8-metil-2-hexahidro-1,2,-  
3,4,4a,10a/10H/7(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



8.1 - Fluoro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo (fór-  
mula 8)  $C_{12}H_9FO_4 \quad P.M. = 236,19$

15 Se llevan 3 horas a reflujo 77 g (0,55 moles) de  
fluoro-4-hidroxi-2-benzaldehído, 96,6 g (0,604 moles) de  
malonato de etilo, 220 ml de etanol, 2,9 ml de piperidina  
y 0,3 ml de ácido acético glacial. Se vierte en 600 ml de  
20 agua helada. Se filtra y se recristaliza en etanol el fluo-  
ro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo,  $PF_G = 108^\circ C$ , IR  $\nu_{C=O} :$   
1710  $\text{cm}^{-1}$  (lactona), 1730  $\text{cm}^{-1}$  (éster)

RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm con respecto al TMS

3 H a 1,4 (triplete)

2 H a 4,35 (cuartete)

3 H de 7,2 a 7,6 (masivo)

25

020678

1 H a 8,5 (singulete)

8.2 - Lactama del ácido/ amino-4a-fluoro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acético  $C_{15}H_{17}FN_2O_2$  P.M. = 276,31

5 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 80 g (0,339 moles) de fluoro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 38,8 g (0,339 moles) de N-metil-4-piperidona, 52,4 g (0,678 moles) de acetato de amonio y 2 litros de etanol. Se obtienen, después de recristalización en isopropanol 37,5 g de lactama del ácido/ amino-4a-fluoro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acético (Rdt = 40%)  $PF_G = 226-228^\circ C$   $IR \nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:	% de C	% de H	% de F	% de N
Calculado	65,20	6,20	6,88	10,40
Encontrado	64,83	6,09	7,20	10,49

15 EJEMPLO 9

Lactama del ácido/ amino-4a-acetil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acético (fórmula

10)  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  P.M. = 286,32

20 Se solubilizan 12,2 g (0,05 moles) del producto del ejemplo 4 en 200 ml de cloroformo. Se añaden 14 ml (0,1 moles) de trietilamina y se adicionan gota a gota a  $20^\circ C$  4,3 ml (0,06 moles) de cloruro de acetilo. Se deja en agitación 6 horas a temperatura ambiente, se lava con 400 ml de agua se seca sobre sulfato, se evapora y se recrista-

25  
020678

1 liza en una mezcla de metanol-cloroformo. Se obtienen 7,1 g de lactama del ácido/amino-4a-acetil-2-hexahidro-1,2,3,4,-

4a,10a/10H/(benzopiran(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

(Rdt = 50%)  $PF_G = 284 - 287^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

5

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	67,11	6,33	9,78
Encontrado	66,82	6,05	9,98

EJEMPLO 10

10 Lactama del ácido/amino-7a-metil-10-hexahidro-7a,8,9,10,11,-  
11a/12H/(benzo)(f)(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acé-  
tico  $C_{19}H_{20}N_2O_2$  P.M. = 308,39

15 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 70 g (0,261 moles) de benzo-(f)-cumarin-3-carboxilato de etilo, 30 g (0,261 moles) de N-metil-4-piperidona, 40,4 g (0,522 moles) de acetato de amonio y 1500 ml de etanol. Después de recristalización en la mezcla acetato de etilo-metanol, se obtienen 44,2 g de lactama del ácido/amino-7a-metil-10-hexahidro-7a,8,9,10,11,11a/12H/(benzo)(f)(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 55%)  $PF_G = 263 - 265^{\circ}C$

20 IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	74,00	6,54	9,09
Encontrado	73,91	6,46	8,96

EJEMPLO 11

25 Lactama del ácido/amino-4a-n-propil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,

1 10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ , P.M. = 286,38

5 Se lleva 10 horas a 80°C una solución de 15 g (0,061 moles) del producto del ejemplo 4 en 300 ml de dimetilformamida con 7,9 g (0,064 moles) de bromuro de propilo y 9,1 g (0,66 moles) de carbonato de potasio. Se filtra el insoluble y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica en acetato de etilo. Se obtienen 9,9 g de lactama del ácido amino-4a-n-propil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 56,7%)  $PF_G = 182 - 184^\circ$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

10

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	71,30	7,74	9,78
Encontrado	71,02	7,59	9,66

15

EJEMPLO 12

Lactama del ácido amino-4a-(fenilpropil)-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

$C_{23}H_{26}N_2O_2$ , P.M. = 362,47

20 Preparado según el ejemplo 11 a partir del producto del ejemplo 4 (15 g 0,061 moles), 12,8 g (0,064 moles) de bromuro de fenil-propilo, se obtienen 12,1 g de lactama del ácido amino-4a-(fenilpropil)-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 54,7%)  $PF_G = 154 - 156^\circ$  (acetato de etilo) IR  $\nu_{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

25

020678

1	<u>Análisis :</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	76,22	7,23	7,73
	Encontrado	75,97	7,01	7,62

EJEMPLO 13

5 Lactama del ácido/ amino-4a-dimetilaminopropil-2-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acé-  
tico  $C_{19}H_{27}N_3O_2$  P.M. = 329,44

10 Preparado según el ejemplo 11 a partir del produc-  
to del ejemplo 4, 12,1 g (0,049 moles), 6,3 g (0,0516 mo-  
les) de cloro-1-dimetilamino-propano. Se obtienen 7,6 g de  
lactama del ácido/ amino-4a-dimetilaminopropil-2-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acé-  
tico. (Rdt = 47%)  $PF_G = 149 - 150^\circ C$  (acetato de etilo),  
IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

15	<u>Análisis :</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	69,27	8,26	12,75
	Encontrado	68,92	8,01	12,93

EJEMPLO 14

20 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-7-metil-2-hexahidro-1,2,-  
3,4,4a,10a/10H/ (benzopiran) (3,2-C) (piridin) 7-il-10-acético

$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$  P.M. = 292,77

14.1 Cloro-7-cumarin-3-carboxilato de etilo (fórmu-  
la 15)  $C_{12}H_9ClO_4$  P.M. = 252,5

25 Se llevan 5 horas a reflujo 11,2 g (0,071 moles)  
de cloro-4-hidroxi-2-benzaldehido, 12,5 g (0,072 moles) de

1 malonato de etilo, 30 ml de etanol, 0,4 ml de piperidina y  
 0,1 ml de ácido acético. Se enfría el medio de reacción a  
 0°C y se filtra con succión el precipitado formado. Se la-  
 5 va con hexano y se seca el cloro-7-cumarin-3-carboxilato de  
 etilo obtenido  $PF_G = 122 - 3^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1760 \text{ cm}^{-1}$  (lacto-  
 na y éster)

RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  p.p.m. con respecto a TMS

3 H a 1,3 (triplete)

2 H a 4,35 (cuartete)

10 3 H de 7,1 a 7,6 (masivo)

1 H a 8,45 (singulete)

14.2 Lactama del ácido/amino-4a-cloro-7-metil-2-  
-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzoxiazol)(3,2-C)(piridin)7-  
-il-10-acético

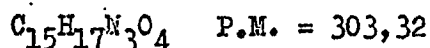
15 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 6,5 g  
 (0,026 moles) de cloro-7-cumarin-3-carboxilato de etilo,  
 2,9 g (0,026 moles) de N-metil-4-piperidona, 4 g (0,052 mo-  
 les) de acetato de amonio y 150 ml de etanol. Después de  
 20 recristalización en etanol se obtienen 3 g de la lactama es-  
 perada (Rdt = 40%).  $PF_G = 256-258^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1675 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	61,53	5,85	12,11	9,57
Encontrado	61,34	5,86	12,40	9,63

EJEMPLO 15

25 Lactama del ácido/amino-4a-nitro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,-  
 020678

1 4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 70 g (0,27 moles) de nitro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 30,6 g (0,27 moles) de N-metil-4-piperidona, 41,3 g (0,54 moles) de acetato de amonio y 1,5 litros de etanol. Se obtienen después de recristalización en etanol 38,8 g de lactama del ácido/émino-4a-nitro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,-

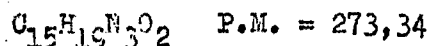
5

10 (Rdt = 47,4%)  $IR_{\text{C}=\text{O}} = 240 - 242^\circ\text{C}$   $IR \nu_{\text{C}=\text{O}} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	59,40	5,65	13,85
Encontrado	59,25	5,66	13,74

EJEMPLO 16

15 Lactama del ácido/diamino-4a-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,-  
4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



Se colocan 19,9 g (0,065 moles) del producto del ejemplo 15 en un autoclave con 300 ml de etanol y 1 g de Pd/C al 10%. Se carga el autoclave bajo una presión inicial de hidrógeno de 60 kg/cm<sup>2</sup> y se deja 3 horas a temperatura ambiente, bajo agitación, y después 2 horas a 50°C. Después de enfriar se filtra el paladio, se evapora y se recristaliza el sólido obtenido en la mezcla de acetato de etilo-

20

25 -etanol. Se obtienen 8,1 g de lactama del ácido/diamino-4a-

1 -8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)-(piridin)]-il-10-acético (Rdt = 45,6%)  $PF_G = 230-232^\circ C$

IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:	% de C	% de H	% de N
5 Calculado	65,91	7,01	15,37
Encontrado	65,77	6,88	15,22

EJEMPLO 17

10 Lactama del ácido/dicloro-6,8-amino-4a-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)]-il-10-acético  $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$  P.M. = 327,22

Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 17,8 g (0,062 moles) de dicloro-6,8-cumarin-3-carboxilato de etilo, 7,1 g (0,062 moles) de N-metil-4-piperidona, 9,5 g (0,124 moles) de acetato de amonio y 800 ml de etanol. Se obtienen,

15 después de recristalización en acetato de etilo, 7,7 g de lactama del ácido/dicloro-6,8-amino-4a-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)]-il-10-acético (Rdt = 38%)  $PF_G = 212 - 216^\circ C$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

Análisis:	% de C	% de H	% de Cl	% de N
20 Calculado	55,05	4,93	21,57	8,56
Encontrado	54,89	4,96	21,53	8,51

EJEMPLO 18

Lactama del ácido/amino-4a-metoxi-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[10H]/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)]-il-10-acético

$C_{16}H_{20}N_2O_3$  P.M. = 288,35

25

020678

1 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 35,5 g  
 (0,143 moles) de metoxi-6-cumarin-3-carboxilato de etilo,  
 16,4 g (0,143 moles) de N-metil-4-piperidona, 22,1 g (0,286  
 moles) de acetato de amonio y 400 ml de etanol. Se obtienen  
 5 por recristalización en isopropanol 26 g de lactama del ácido  
 do/ amino-4a-metoxi-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/-(  
 benzopirran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético (Rdt = 63%)

PF<sub>G</sub> = 210 - 212°C. IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>.

	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
10	Calculado	66,65	6,99	9,71
	Encontrado	66,61	6,89	9,67

#### EJEMPLO 19

Lactama del ácido/ amino-4-cloro-9-metil-2-hexahidro-1,2,3,-  
4,4a,10a/IOH/-(benzopirran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético

15 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P.M. = 292,77

19.1 Cloro-5-cumarin-3-carboxilato de etilo (fór-  
mula 21)

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>Cl O<sub>4</sub> P.M. = 252,5

20 Se lleva 5 horas a reflujo 15 g (0,0958 moles) de  
 cloro-2-hidroxi-6-benzaldehído, 16,7 g (0,105 moles) de  
 malonato de etilo, 40 ml de etanol, 0,6 ml de piperidina y  
 0,1 ml de ácido acético. Después de enfriar se filtra con  
 succión al producto obtenido, se seca y se obtienen 14 g  
 de cloro-5-cumarin-3-carboxilato de etilo (Rdt = 58%)

25

PF<sub>G</sub> = 142-144°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1720 cm<sup>-1</sup>  
 $\nu_{C=O}$  : 1760 cm<sup>-1</sup>

020678

- 1 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm con respecto al TMS  
 3 H a 1,45 (tripleto)  
 2 H a 4,5 (cuartete)  
 3 H de 7,1 a 7,7 (masivo)  
 5 1 H a 8,8 (singuleto)

19.2 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-9-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl N}_2\text{O}_2$  P.M. = 292,77

- 10 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 13,6 g (0,054 moles) de cloro-5-cumarin-3-carboxilato de etilo, 6,1 g (0,054 moles) de N-metil-4-piperidona, 3,3 g (0,108 moles) de acetato de amonio y 250 ml de etanol. Se obtienen después de recristalización en etanol 5,7 g de lactama del ácido amino-4a-cloro-9-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético. (Rdt = 42,4%)  $\text{PF}_G = 241-243^\circ\text{C}$  IR  $\nu_{\text{C=O}} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

15 Análisis:

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	61,53	5,85	12,11	9,57
Encontrado	61,36	5,76	11,98	9,61

20 EJEMPLO 20

Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-6-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl N}_2\text{O}_2$  P.M. = 292,77

- 25 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 12 g (0,048 moles) de cloro-8-cumarin-3-carboxilato de etilo,

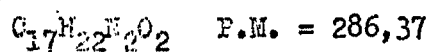
020678

1 5,5 g (0,048 moles) de N-metil-4-piperidona, 7,4 g (0,096 moles) de acetato de amonio y 140 ml de etanol. Se obtienen después de recristalización en isopropanol 6 g de lactama del ácido amino-4a-cloro-6-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-  
 5 10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 43%)  
 PF<sub>G</sub> = 206 - 208°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	61,53	5,85	12,11	9,57
Encontrado	61,43	5,78	12,32	9,53

10 EJEMPLO 21

Lactama del ácido amino-4a-isopropil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a-  
10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



Preparado según el ejemplo 11 a partir de 12,2 g  
 15 (0,05 moles) del producto del ejemplo 4, 9,35 g (0,055 moles) de yoduro de isopropilo. Se obtienen 7,1 g de lactama del ácido amino-4a-isopropil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H-  
 (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 49,5%)  
 PF<sub>G</sub> = 214-216°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

20

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	71,30	7,74	9,78
Encontrado	70,92	7,70	9,78

EJEMPLO 22

Lactama del ácido amino-4a-etoxialil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a-  
10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

25

020678

1  $C_{18}H_{20}N_2O_5$  P.M. = 344,37

A una solución de 17,1 g (0,07 moles) del producto del ejemplo 4, 19,6 ml de trietilamina en 280 ml de cloroformo, se añade manteniendo la temperatura por debajo de 35°C, una solución de 11,4 g (0,084 moles) de cloruro de etoxialilo en 40 ml de cloroformo. Se deja 6 horas a temperatura ambiente. Después de un lavado con agua, se seca la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se evapora a continuación el disolvente y el residuo se recrystaliza en metanol. Se obtienen 13,4 g de lactama del ácido amino-4a-etoxialil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 55,5%)

PF<sub>G</sub> = 210-212°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680  $cm^{-1}$  (lactama)  
1730  $cm^{-1}$  (éster)

15 <u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	62,78	5,85	8,13
Encontrado	62,65	5,83	8,01

EJEMPLO 23

20 Lactama del ácido amino-4a-etoxicarbonilmetil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopirán)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético  $C_{18}H_{22}N_2O_4$  P.M. = 330,39

Preparado según el ejemplo 11 a partir de 15 g (0,061 moles) del producto del ejemplo 4 y 7,2 ml (0,064 moles) de bromoacetato de etilo. Se obtienen después de recrystalización en etanol 12 g de lactama del ácido amino-4a-

25

020678

1 -etoxicarbonilmetil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzo-  
piran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético. (Rdt = 59,5%)  
PF<sub>G</sub> = 198-200°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup> (lactama)  
: 1720 cm<sup>-1</sup> (éster)

5

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	65,44	6,71	8,48
Encontrado	65,51	6,59	8,46

EJEMPLO 24

10 Lactama del ácido/ amino-4a-alil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-  
/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



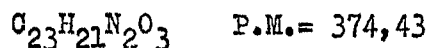
Preparado según el ejemplo 11 a partir de 15 g  
(0,061 moles) del producto del ejemplo 4 y 8,1 g (0,067  
moles) de bromuro de alilo. Se obtienen después de recris-  
talización en isopropanol 4,2 g de lactama del ácido/ami-  
no-4a-alil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-  
15 -C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 25%). PF<sub>G</sub> = 206-208°C  
IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

20

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	71,85	7,09	9,85
Encontrado	71,61	7,01	9,74

EJEMPLO 25

Lactama del ácido/ amino-4a-cinamoil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a-  
10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

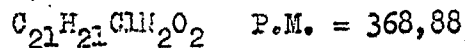


1 Preparado según el ejemplo 9 a partir de 8,5 g  
(0,035 moles) del producto del ejemplo 4 y 7 g (0,042 moles)  
5 les) de cloruro de cinamoflo. Se obtienen después de recristalización en etanol, 7,4 g de lactama del ácido/ amino-  
-4a-cinamoil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/ OH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético (Rdt = 56,5%)  $PF_G = 248-250^{\circ}C$   
IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
Calculado	73,78	5,92	7,48
10 Encontrado	73,72	5,98	7,40

EJEMPLO 26

Lactama del ácido/ amino-4a-bencil-2-cloro-8-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/ OH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético



15 Preparado según el ejemplo 5.1 a partir de 292 g  
(1,15 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 219 g  
(1,15 moles) de N-bencil-4-piperidona, 178 g (2,31 moles)  
de acetato de amonio y 4 litros de etanol. Se obtienen después de recristalización en etanol 220,7 g de lactama del  
20 ácido/ amino-4a-bencil-2-cloro-8-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/  
/ OH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético (Rdt = 52%)  
 $PF_G = 137-139^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	68,38	5,74	9,61	7,59
25 Encontrado	68,14	5,63	9,48	7,44

020678

1 EJEMPLO 27

Lactama del ácido/amino-4a-cloro-8-etoxicarbonil-2-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/1OH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acé-  
tico  $C_{17}H_{19}ClN_2O_4$  P.M. = 350,81

5 Se lleva a reflujo una solución de 21,7 g (0,2 moles) de cloroformiato de etilo en 20 ml de benceno. Se añade entonces gota a gota una solución de 22 g (0,06 moles) del producto del ejemplo 26 en 150 ml de benceno. Se continúa el reflujo durante 6 horas. Después de enfriar se lava con agua y entonces con HCl 3N y agua. Después de secar sobre  $Na_2SO_4$  se evaporan los disolventes. El residuo se recristaliza en metanol. Se obtienen 16 g de lactama del ácido/amino-4a-cloro-8-etoxicarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/1OH/-  
 10 (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 76%)

15  $PF_G = 226 - 228^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	58,20	5,46	10,10	7,99
Encontrado	58,04	5,52	9,63	7,72

15 EJEMPLO 28

20 Lactama del ácido/amino-4a-cloro-8-metoxicarbonil-2-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/1OH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)-il-10-  
-acético  $C_{16}H_{17}ClN_2O_4$  P.M. = 336,77

Preparada según el ejemplo 27 a partir de 22 g (0,06 moles) del producto del ejemplo 26 y 21,7 g (0,2 moles) de cloroformiato de etilo. Se obtienen después de re-

25

1 cristalización en etanol, 8,3 g de lactama del ácido/ amino-  
-4a-cloro-8-metoxicarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/1OH/-(  
(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 41%)

PF<sub>G</sub> = 165-167°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

5	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	57,06	5,09	10,53	8,32
	Encontrado	57,20	5,14	10,66	8,23

EJEMPLO 29

10 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-butoxicarbonil-2-hexahi-  
dro-1,2,3,4,4a,10a/1OH/-(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-  
-acético C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> P.M. = 378,85

Preparada según el ejemplo 27 a partir de 17 g  
(0,046 moles) de producto del ejemplo 26 y 21,2 g (0,155  
moles) de cloroformiato de n-butilo. Se obtienen después de  
15 recristalización en acetato de etilo, 10,2 g de lactama del  
ácido/ amino-4a-cloro-8-butoxicarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,-  
4a,10a/1OH/-(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt=  
=58,5%) PF<sub>G</sub> = 144-145°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

20	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	60,24	6,12	9,36	7,39
	Encontrado	60,29	6,17	9,32	7,31

EJEMPLO 30

25 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-(trifluoro-2,2,2,-etoxi)-  
-carbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/1OH/-(benzopiran)(3,2-C)-  
020678 -(piridin)7-il-10-acético C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> P.M. = 404,78

1 Preparada según el ejemplo 27 a partir de 5,9 g  
 (0,02 moles) del producto del ejemplo 5.1 y 13,2 g (0,066  
 moles) de cloroformiato de trifluoroetilo. Se obtienen des-  
 pués de recristalización en isopropanol 3 g de lactama del  
 5 ácido[amino-4a-cloro-8-(trifluoro-2,2,2-etoxi)-carbonil-2-  
 -hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)]-  
 -il-10-acético. (Rdt = 37%)  $PF_G = 194 - 196^\circ C$   
 IR  $\nu_{C=O}$  : 1690  $cm^{-1}$  (lactama)  
 : 1720  $cm^{-1}$  (carbamato)

10	Análisis:	% de C	% de H	% de Cl	% de F	% de N
	Calculado	50,44	3,98	8,76	14,08	6,92
	Encontrado	50,33	3,94		14,18	6,83

EJEMPLO 31

15 Lactama del ácido[amino-4a-cloro-8-(etil-2-hexiloxi)-carbo-  
nil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(pi-  
ridin)]-il-10-acético  $C_{23}H_{31}ClN_2O_4$  P.M. = 434,96

20 Preparada según el ejemplo 27 a partir de 12,2 g  
 (0,0416 moles) del producto del ejemplo 5.1 y 26,7 g (0,139  
 moles) de cloroformiato de etil-2-hexilo. Se obtienen des-  
 pués de recristalización en acetona, 8,1 g de lactama del  
 ácido[amino-4a-cloro-8-(etil-2-hexiloxi)-carbonil-2-hexahi-  
 dro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)]-il-10-  
 -acético.

(Rdt = 44,8%)  $PF_G = 140 - 142^\circ C$  IR  $\nu_{C=O}$  : 1690  $cm^{-1}$  (lactama)  
 : 1710  $cm^{-1}$  (carbamato)

25

020678

1	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	63,51	7,18	8,15	6,44
	Encontrado	63,46	7,11	8,23	6,33

EJEMPLO 32

5 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-ciclohexiloxycarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético  $C_{21}H_{25}ClN_2O_4$  P.M. = 404,89

10 Preparada según el ejemplo 27 a partir de 12,2 g (0,0416 moles) del producto del ejemplo 5.1 y 22,6 g (0,139 moles) de cloroformiato de ciclohexilo. Se obtienen después de recristalización en etanol, 7,2 g de lactama del ácido amino-4a-cloro-8-ciclohexilcarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = = 42,7%)  $PF_G = 222-224^{\circ}C$  IR  $\nu_{C=O} : 1690\text{ cm}^{-1}$

15	<u>Análisis:</u>	<u>% de C.</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	62,29	6,22	8,75	6,92
	Encontrado	62,43	6,22	8,80	6,87

EJEMPLO 33

20 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-benciloxycarbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético  $C_{22}H_{21}ClN_2O_4$  P.M. = 412,86

25 Preparada según el ejemplo 27 a partir de 36,9 g (0,1 moles) del producto del ejemplo 26 y 56,5 g (0,33 moles) de cloroformiato de bencilo. Se obtienen después de recristalización en acetato de etilo, 19 g de lactama del

1 ácido/ amino-4a-cloro-8-benciloxicarbonil-2-hexahidro-1,2,3,-  
4,4a,10a/IOH/(benzopirran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético.

(Rdt = 46%)  $PF_G = 228 - 230^\circ C$

IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$  (lactama)

5  $\nu_{C=O} : 1720 \text{ cm}^{-1}$  (carbamato)

Análisis:	% de C	% de H	% de Cl	% de N
Calculado	64,02	5,12	8,58	6,78
Encontrado	63,85	5,28	8,31	6,62

#### EJEMPLO 34

10 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-  
/IOH/(benzopirran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético

$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$  P.M. = 278,73

15 Se solubilizan 27,8 g (0,06 moles) del producto  
del ejemplo 33 en 400 ml de cloroformo y se hace borbotear  
ácido bromhídrico (obtenido por calentamiento a  $50^\circ C$  de una  
solución acuosa al 62%) durante 30 minutos, a temperatura  
ambiente. Se forma un precipitado. Se filtra se solubiliza  
en 3 litros de agua y se alcaliniza con NaOH al 10%. Por  
enfriamiento se obtiene un precipitado. Se filtra con suc-  
20 sión, se seca y se recristaliza en metanol. Se obtienen 10  
g de lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-hexahidro-1,2,3,4,4a,  
10a/IOH/(benzopirran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético.

(Rdt = 59,8%)  $PF_G = 252 - 254^\circ C$ . IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$ .

Análisis:	% de C	% de H	% de Cl	% de N
Calculado	60,33	5,42	12,72	10,05

25

020678

	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
1 Encontrado	60,32	5,30	12,57	10,08

EJEMPLO 35

5 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-fenil-2-hexahidro-1,2,-  
3,4,4a,10a/IOH/ (benzopirán) (3,2-C) (piridín) /-il-10-acético



10 Preparada según el ejemplo 5.1 a partir de 16,9 g (0,067 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 11,7 g (0,067 moles) de N-fenil-4-piperidona, 10,5 g (0,134 moles) de acetato de amonio y 480 ml de etanol. Por recristalización en metanol se obtienen 9,5 g de lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-fenil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopirán) (3,2-C) (piridín) /-il-10-acético (Rdt = 40%)



15	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	67,70	5,40	9,99	7,89
	Encontrado	67,83	5,48	9,86	7,86

EJEMPLO 36

20 Lactama del ácido/ cloro-8-metil-2-metilamino-4a-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/IOH/ (benzopirán) (3,2-C) (piridín) /-il-10-acé-  
tico  $C_{16}H_{19}Cl N_2O_2 \quad P.M. = 306,79$

25 Se coloca en un autoclave 33 g (0,125 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 14,3 g de N-metil-4-piperidona, 24 g de metilamina (0,25 moles) en solución al 33% en etanol y 550 ml de etanol. Se lleva 7 horas a

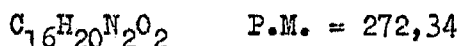
020678

1 70 - 80°C. Después de enfriar se trata como en el ejemplo  
 5.1. Se obtienen después de recristalización en etanol 13  
 g de lactama del ácido cloro-8-metil-2-metilamino-4a-hexa-  
 5 hidro-1,2,3,4,4a,10a IOH (benzopiran)(3,2-C)(piridin) 7-il-10-  
-acético (Rdt = 34%)  $PF_G = 158-160^\circ C$   
 IR  $\nu_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

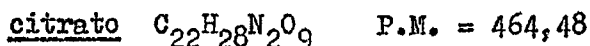
<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	62,64	6,24	11,56	9,13
Encontrado	62,70	6,36	11,48	9,20

10 EJEMPLO 37

Lactama del ácido metil-2-metilamino-4a-hexahidro-1,2,3,4,-  
4a,10a IOH (benzopiran)(3,2-C)(piridin) 7-il-10-acético



15 Preparada según el ejemplo 36 a partir de 27,3 g  
 (0,125 moles) de cumarin-3-carboxilato de etilo, 14,3 g de  
 N-metil-4-piperidona, 24 g (0,25 moles) de metilamina en  
 solución al 33% en etanol y 500 ml de etanol. Se obtiene  
 una base cruda que no ha sido posible recristalizar: 25 g



20 Se solubilizan los 25 g de producto crudo en 120  
 ml de acetona y se añade con enfriamiento, una solución de  
 19,2 g (0,1 moles) de ácido cítrico en 200 ml de acetona.  
 Se filtra con succión el producto obtenido y se le recrís-  
 taliza en etanol. Se obtienen 14 g de citrato de la lactama  
 25 del ácido metil-2-metilamino-4a-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-

1 10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 24%)

PF<sub>G</sub> = 180 - 182°C

IR  $\nu_{C=O}$  : 1690 cm<sup>-1</sup>

Análisis:	% de C	% de H	% de N
5 Calculado	56,89	6,07	6,03
1 Encontrado	56,69	5,97	5,92

EJEMPLO 38

10 Lactama del ácido/bencilamino-4a-metil-2-cloro-8-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-  
-acético C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P.M. = 382,83

Preparada según el ejemplo 5.1 a partir de 25,2 g (0,1 moles) de cloro-6-cumarin-3-carboxilato de etilo, 11,5 g (0,1 moles) de N-metil-4-piperidona, 21,4 g (0,2 moles) de bencilamina y 500 ml de etanol. Después de recristalización en éter diisopropílico se obtienen 9,5 g de lactama del ácido/bencilamino-4a-cloro-8-metil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 25%).

15 PF<sub>G</sub> = 115-117°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1690 cm<sup>-1</sup>

Análisis:	% de C	% de H	% de Cl	% de N
20 Calculado	69,01	6,05	9,26	7,32
Encontrado	69,14	6,15	9,07	7,17

EJEMPLO 39

25 Lactama del ácido/amino-4a-cloro-8-(tricloro-2,2,2-etoxi)-  
-carbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/10H/(benzopiran)(3,2-C)-

020678

1 (piridin)7-il-10-acético

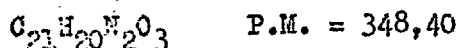
Preparada según el ejemplo 27 a partir de 12,2 g (0,0416 moles) del producto del ejemplo 5.1 y 29,5 g (0,139 moles) de cloroformiato de tricloroetilo. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 8,4 g de lactama del ácido [amino-4a-cloro-8-(tricloro-2,2,2-etoxi)-carbonil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[OH](benzopiran)(3,2)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 44,5%)  $PF_G = 223 - 225^\circ C$

10 IR  $\nu_{C=O}$  : 1695  $cm^{-1}$  (lactama)  
: 1720  $cm^{-1}$  (carbamato)

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	44,96	3,55	31,25	6,16
Encontrado	45,12	3,38	31,46	5,92

15 EJEMPLO 40

Lactama del ácido [amino-4a-benzoil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[OH](benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



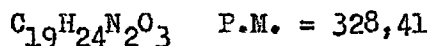
Preparada según el ejemplo 9 a partir de 8,5 g (0,035 moles) del producto del ejemplo 4 y 5,9 g (0,042 moles) de cloruro de benzoilo. Por recristalización en etanol se obtienen 8,2 g de lactama del ácido [amino-4a-benzoil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/[OH](benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 67%)  $PF_G = 253-255^\circ C$

25 IR  $\nu_{C=O}$  : 1680  $cm^{-1}$

1	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	72,40	5,78	8,04
	Encontrado	72,29	5,51	7,91

EJEMPLO 41

5 Lactama del ácido/ amino-4a-pivaloil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,-  
10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético

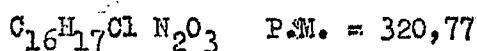


Preparada según el ejemplo 9 a partir de 8,5 g (0,035 moles) del producto del ejemplo 4 y 5,1 g (0,042 moles) de cloruro de pivaloilo. Después de recristalización en isopropanol se obtienen 6,6 g de lactama del ácido/ amino-4a-pivaloil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético (Rdt = 57,5%)  $PF_G = 253-255^\circ C$   
IR  $\nu_{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

15	<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de N</u>
	Calculado	69,69	7,36	8,53
	Encontrado	69,62	7,51	8,74

EJEMPLO 42

20 Lactama del ácido/ amino-4a-acetil-2-cloro-8-hexahidro-1,2,-  
3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)7-il-10-acético



Preparada según el ejemplo 9 a partir de 4,5 g (0,016 moles) del producto del ejemplo 34 y 2 g (0,026 moles) de cloruro de acétilo. Se obtienen después de recristalización en la mezcla de acetato de etilo-metanol 2,7 g de lactama

25  
020678

1 del ácido/ amino-4a-acetil-2-cloro-8-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-  
 /IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético (Rdt =  
 = 52,6%) PF<sub>G</sub> = 255-257°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1670 cm<sup>-1</sup>  
 : 1690 cm<sup>-1</sup>

5

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	59,91	5,34	11,05	8,73
Encontrado	60,12	5,51	11,32	9,01

EJEMPLO 43

10 Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-isopropil-2-hexahidro-  
-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-  
-acético C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P.M. = 320,82

Preparada según el ejemplo 11 a partir de 6,2 g (0,022 moles) del producto del ejemplo 34 y 3,1 g de bromo-2-propano. Se obtienen después de recristalización en etanol, 2 g de lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-isopropil-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-il-10-acético (Rdt = 28%) PF<sub>G</sub> = 186 - 188°C IR  $\nu_{C=O}$  : 1680 cm<sup>-1</sup>

15

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	63,65	6,60	11,05	8,73
Encontrado	63,44	6,39	10,88	8,55

20

EJEMPLO 44

Lactama del ácido/ amino-4a-cloro-8-(metil-2-propenil-3)2-  
-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a/IOH/(benzopiran)(3,2-C)(piridin)/-  
-il-10-acético C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P.M. = 332,83

25 Preparado según el ejemplo 11 a partir de 6,2 g (0,022

1 moles) del producto del ejemplo 34 y 2,6 ml (0,025 moles)  
 de cloro-3-metil-2-propeno. Por recristalización en aceta-  
 to de etilo se obtienen 2,3 g de lactama del ácido  $\overline{\text{amino-}}$   
 -4a-cloro-8-(metil-2-propenil-3)-2-hexahidro-1,2,3,4,4a,10a-  
 5  $\overline{\text{[OH]}}$ (benzopirán)(3,2-C)(piridin) $\overline{\text{7}}$ -il-10-acético (Rdt = 31,5  
 %)  $\text{PF}_G = 202 - 204^\circ\text{C}$  IR  $\nu_{\text{C=O}} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

<u>Análisis:</u>	<u>% de C</u>	<u>% de H</u>	<u>% de Cl</u>	<u>% de N</u>
Calculado	64,95	6,36	10,65	8,42
Encontrado	65,12	6,47	10,72	8,51

10

15

20

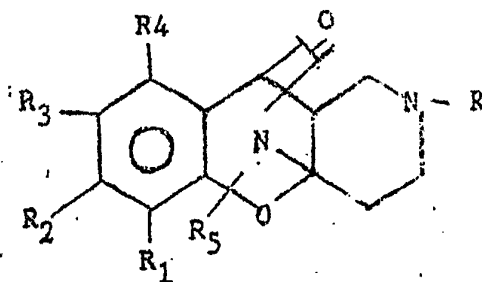
25

020678

## REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1.ª.- Un procedimiento de preparación de hexahidro-benzopirano/β,2-C/7piridinas sustituidas de la fórmula

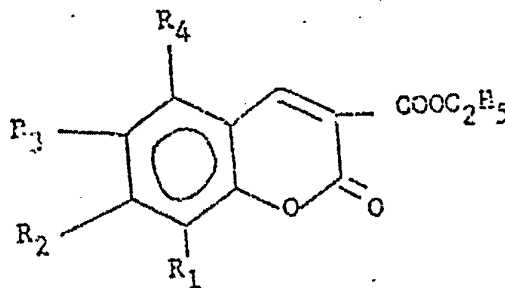


20 en la que R es hidrógeno o un radical alcohilo inferior saturado o insaturado, lineal o ramificado, aralcohilo, acilo, dialcoholaminoalcohilo, alcoholcarbonilo, alcoxi-carbonilo, halogenoalcoxicarbonilo o arilo; R<sub>1</sub> es hidrógeno, un halógeno o un radical alcoxi inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno o un halógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno, un halógeno, un radical alcohilo inferior, alcoxi, nitro, amino o forma naftaleno  
25 con R<sub>4</sub> y el ciclo bencénico; R<sub>4</sub> es hidrógeno, un halógeno

1 o forma naftaleno con  $R_3$  y el ciclo bencénico;  $R_5$  es hi-  
 3 drógeno, un radical alcoholo inferior o arilalcoholo, ca-  
 5 racterizado porque se adiciona una piperidona-4-substitui-  
 da en el N, de fórmula



en la que R tiene el mismo significado que anteriormente,  
 a un cumarin-carboxilato de etilo-3 de fórmula



en la que  $R_1, R_2, R_3, R_4$  tienen los mismos significados  
 que anteriormente, se abre con acetato de amonio el aducto  
 resultante o con una amina primaria  $R_5 - NH_2$  en la que  $R_5$   
 tiene el mismo significado que anteriormente, y después se  
 efectúa una ciclización deshidratante con ácido clorhídri-  
 25 co.

1

2<sup>a</sup>.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
HEXAHIDRO-BENZOPIRAN/3,2-C<sub>7</sub>PIRIDINAS".

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

5

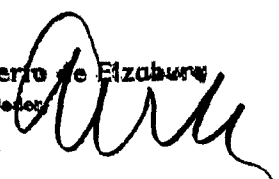
Esta Memoria consta de cincuenta hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUN 1978

P.A.

10

Alberro de Eizaburu  
Por Poder



15

20

25

07068

JAB/JL.