

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

NUMERO	472.085
FECHA DE PRESENTACION	27-7-1978

ⓐ A1

5 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

ⓐ PRIORIDADES:		
ⓑ NUMERO	ⓓ FECHA	ⓔ PAIS
89765/77	28-7-1977	Japón

ⓕ FECHA DE PUBLICIDAD	ⓖ CLASIFICACION INTERNACIONAL	ⓗ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

ⓘ TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRANOCROMONA"

ⓙ SOLICITANTE (S)
EISAI CO., LTD. (PA-7817/RT-Eisai)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Japón

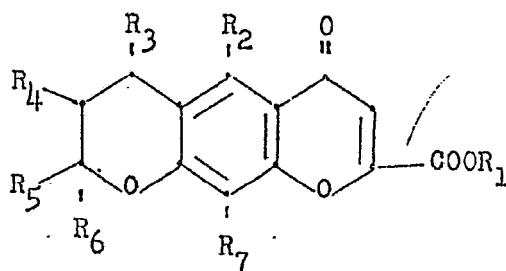
ⓚ INVENTOR (ES)
Norio Minami, Shizumasa Kijima, Satoshi Katayama y Hiroshi Shionoya

ⓛ TITULAR (ES)

ⓓ REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.604)

jga

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piranocromona que tienen la fórmula general:



10 donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino o un grupo alcohilo que contiene 1-4 átomos de carbono;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene 1-4 átomos de carbono respectivamente, siempre que  $R_3$  y  $R_4$  no sean ambos un átomo de hidrógeno a la vez;  $R_5$  y  $R_6$  representan un grupo alcohilo que contiene 1-4 átomos de carbono respectivamente; y  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcohilo que contiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alcoxilo que contiene 1-4 átomos de carbono; y a nuevas composiciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades alérgicas, que comprenden dichos derivados.

15

20

Para el tratamiento de enfermedades alérgicas debidas a la reacción antígeno-anticuerpo se utilizan usualmente medicamentos antihistamínicos y antiserotónicos, y similares, que tienen actividad antagonista a la histamina y serotonina y similares, que son mediadores químicos de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, no se puede decir que el efecto de dicho antagonista único cubra todos los mediadores químicos. Y hay muchos ejemplos de ineficacia relativos a pacientes que sufren de enfermedades alérgicas tales como, particularmente, asma. Además, estos antagonis

25

30

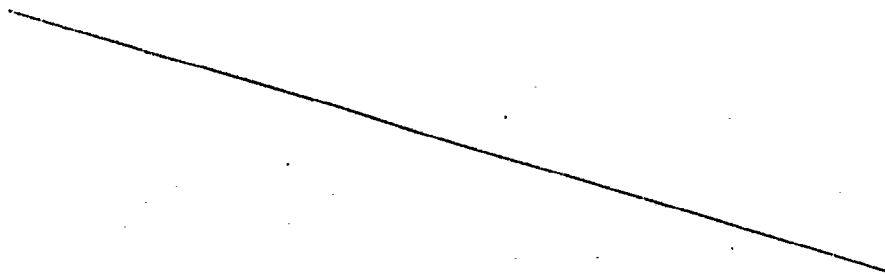
tas están acompañados a menudo por efectos adversos, tales como efecto hipnótico e inhibición de secreción bronquial.

Se ha desarrollado recientemente, como no antagonista, el cromoglicato, que es un derivado de la cromona y del que se cree que tiene efecto inhibidor sobre la liberación de los mediadores químicos. Sin embargo, el cromoglicato no es eficaz cuando se administra oralmente, y por tanto está limitado a una administración por inhalación. Así, se requiere un inhalador para tal administración por inhalación, con lo que su manipulación es inconveniente.

La solicitud hecha pública de patente japonesa nº 76.277/76 expone derivados de piranocromona, que se consideran como medicamentos de la misma serie del cromoglicato. Sin embargo, el efecto de dichos compuestos también es relativamente bajo en el caso de administración oral.

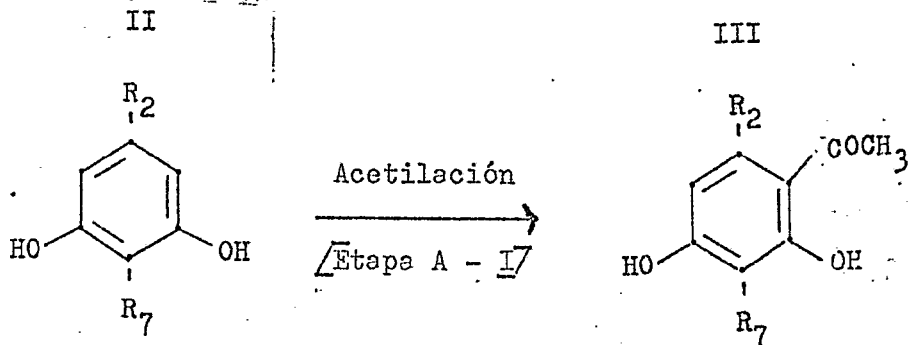
Se cree que los nuevos derivados de piranocromona de fórmula I, según la presente invención, muestran el efecto antialérgico según el mismo mecanismo funcional del cromoglicato. Sin embargo, se caracterizan por un excelente efecto por administración oral.

Se pueden considerar diversos procedimientos para preparar los compuestos según la invención, dependiendo de sus estructuras químicas. Los procedimientos ilustrativos son como sigue:

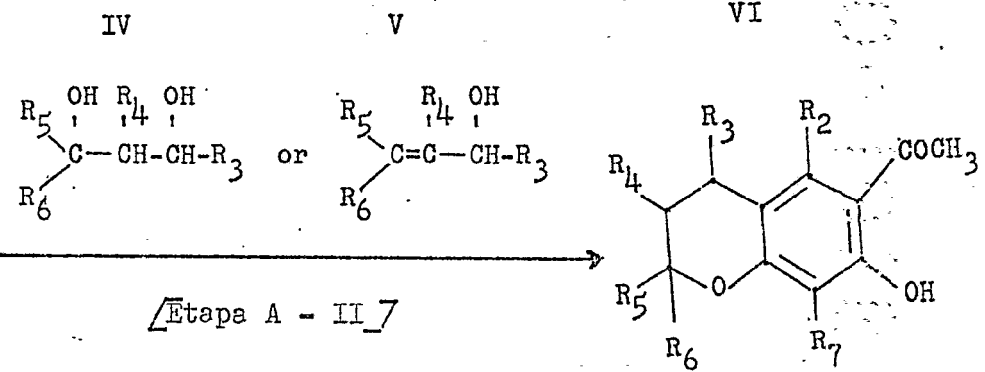


Procedimiento A:

5

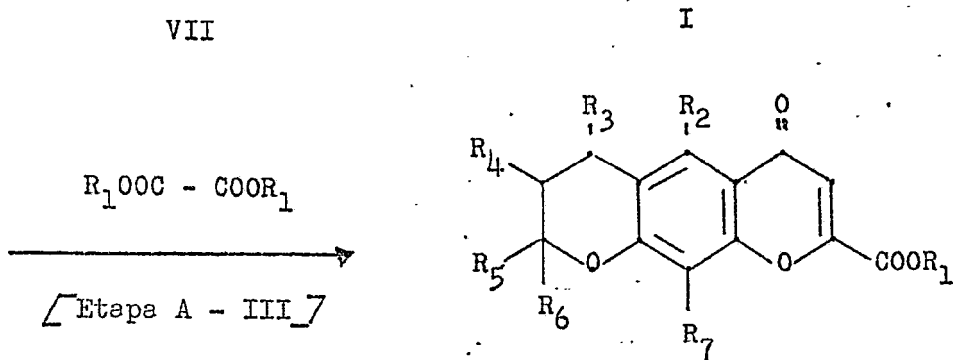


10



15

20

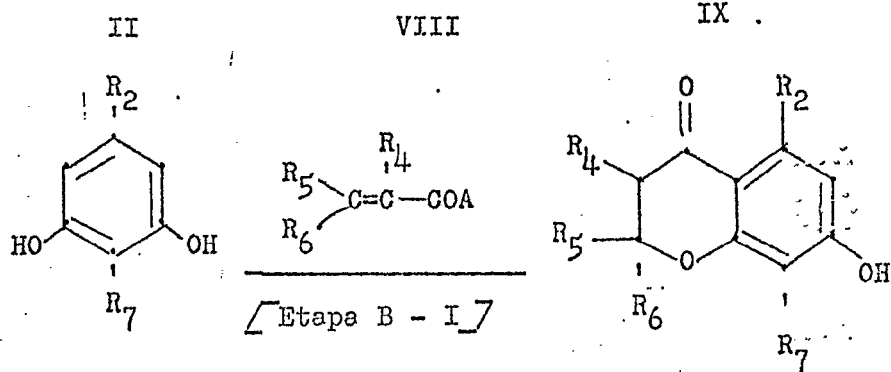


25

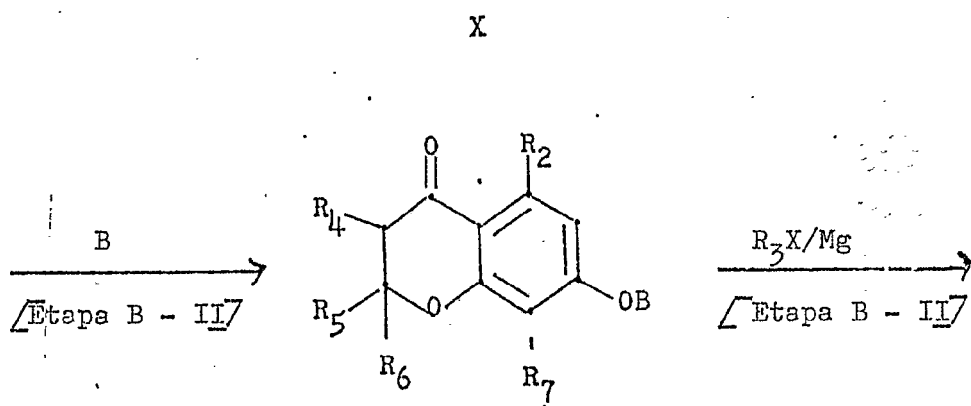
30

## Procedimiento B:

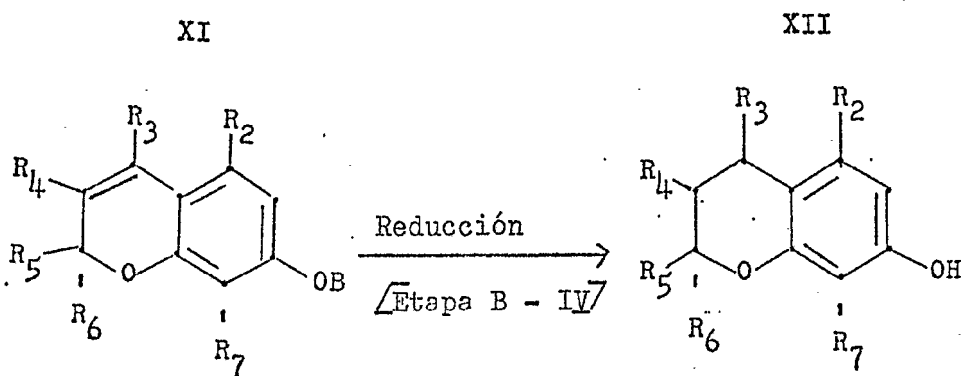
5



10



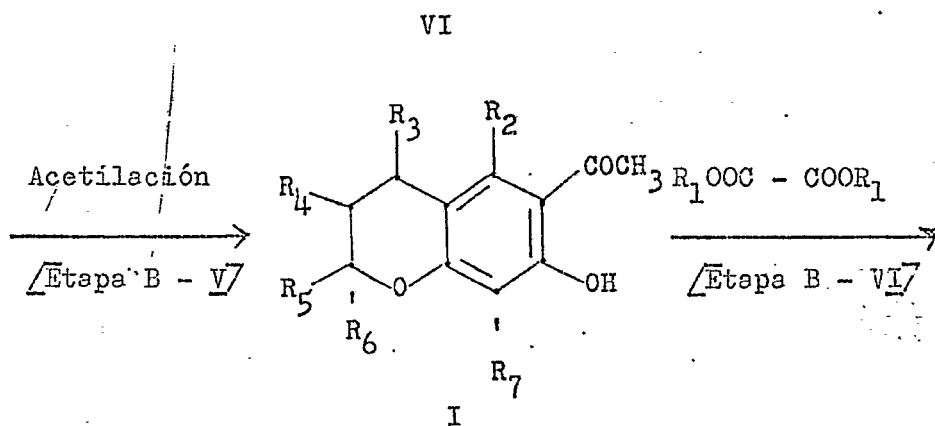
20



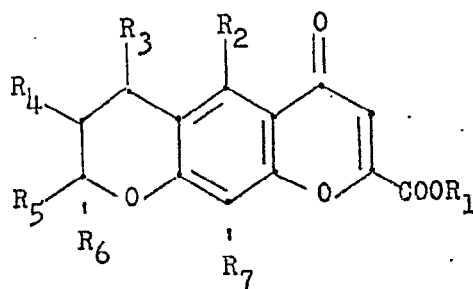
25

30

5



10



15

En las fórmulas anteriores,  $R_1$ - $R_7$  tienen el mismo significado antes definido; A representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; B representa un grupo protector del grupo hidroxilo; y X representa un átomo de halógeno.

20

Etapa A-I: el compuesto III se produce haciendo reaccionar el compuesto II con anhídrido acético, cloruro de ácido acético, ácido acético o similares, usando un catalizador ácido tal como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, cloruro estánico, trifluoruro de boro y similares, en presencia o ausencia de un disolvente tal como diclorometano, nitrobenzeno, tetracloruro de carbono, ácido acético y similares.

25

Etapa A-II: el compuesto VI se produce haciendo reaccionar el compuesto III con el compuesto IV o el compuesto V, usando un catalizador ácido tal como

30

ácido sulfúrico, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, ácido oxálico, ácido fosfórico y similares, en un disolvente tal como éter etílico, éter isopropílico, diclorometano, acetato de etilo y similares, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Etapa A-III: el compuesto objeto I se produce haciendo reaccionar un oxalato de dialcohol del compuesto VII con el compuesto VI, en un disolvente tal como alcohol y similares, en presencia de un álcali tal como alcoholato sódico y similares, seguido por calentamiento del producto de reacción resultante con un alcohol disolvente, que contiene un ácido tal como ácido clorhídrico y similares. Cuando el compuesto objeto es el correspondiente ácido carboxílico libre, o una sal de ácido carboxílico, el compuesto I se puede producir preparándole primero en forma del carboxilato correspondiente, e hidrolizando luego el carboxilato.

Lo que antecede es una explicación del procedimiento A. La acetilación de la etapa A-1 y la condensación de la etapa A-II se pueden cambiar al orden inverso. Tal procedimiento inverso es preferible en el caso de la síntesis del compuesto I en que  $R_2$  y  $R_7$  no son ambos un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.

Etapa B-1: el compuesto IX se produce haciendo reaccionar el compuesto II con el compuesto VIII, usando un catalizador ácido tal como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, ácido polifosfórico y similares, en un disolvente tal como diclorometano, nitrobenzeno, éter y similares.

Etapa B-II: el compuesto X se produce haciendo reaccionar el compuesto IX con un material protector del grupo hidroxilo, tal como bromuro de bencilo, bromuro de alilo y similares, usando un álcali tal como carbonato potásico y similares, en un disolvente tal como dimetilformamida, acetona, metiletilcetona y similares.

Etapa B-III: el compuesto XI se produce haciendo reaccionar el compuesto X con un reactivo de Grignard, que se prepara haciendo reaccionar magnesio con un alcoholo halogenado ( $R_3X$ ) en un disolvente tal como éter, tetrahidrofureno y similares, seguido por adición de ácido clorhídrico.

Etapa B-IV: el compuesto XII se produce sometiendo el compuesto XI a reducción catalítica, usando un catalizador de reducción catalítica tal como paladio-carbono y similares.

Etapa B-V: el compuesto VI se produce acetilando el compuesto XII. La acetilación es el mismo método descrito en la etapa A-I.

Etapa B-VI: esta etapa es la misma descrita en la etapa A-III.

Los siguientes son resultados de experimentos farmacológicos de los compuestos según la presente invención

1) Reacción de anafilaxis cutánea pasiva (ACP) homóloga

Se inyectó suero de rata anti-albúmina de huevo, en cantidad de 0,1 ml, intracutáneamente, al lomo afeitado de una rata macho de la raza SD (Sprague-Dawley) que pesaba  $200 \pm 30$  g. Se inyectó albúmina de huevo como antígeno, en cantidad de 5 mg/kg, intravenosamente, junto

con 40 mg/kg de colorante (azul Evans), 24 horas tras la inyección del antisuero. Los materiales de ensayo se dieron a los tiempos respectivos antes de la inyección del antígeno, como suspensión al 5% en goma arábica en el caso de administración oral (p.o.), o como solución en solución salina fisiológica en el caso de inyección intravenosa (i.v.). La rata se sacrificó 30 minutos después de la inyección del antígeno, y se retiró la piel. La cantidad de colorante que fugaba en el lugar de la reacción se midió por el método de extracción según Katayama y otros, *Microbiol. Immunol.* 22, 89-101 (1978), para determinar la magnitud de inhibición de la reacción ACP homóloga. Se eligieron como testigos el cromoglicato y el 6,7-dihidro-6-metil-8H-pirano- $\beta$ ,2-g $\gamma$ -cromona-2-carboxilato de etilo, que son conocidos en la técnica. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos según la presente invención muestran efecto inhibitorio de la reacción ACP, en los casos respectivos de administración oral e inyección intravenosa. En el caso de administración oral, el efecto de los compuestos según la invención es superior al de los compuestos testigos.

25

30

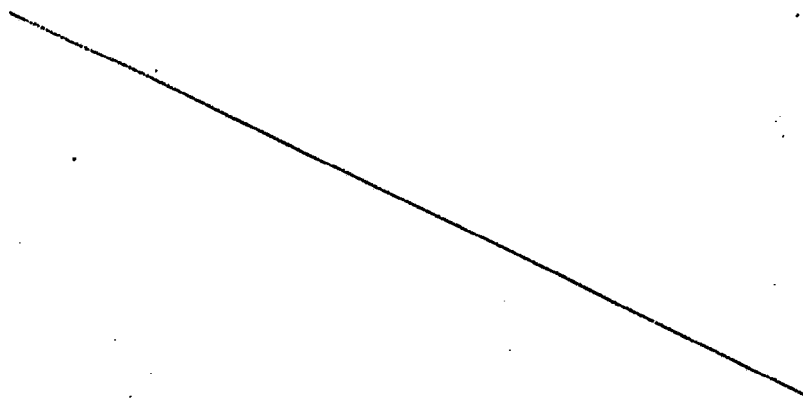


Tabla I

Hoja núm.	Materiales de ensayo	Dosis (mg/kg)	Vía de administración	Tiempo de la administración	Magnitud de inhibición de la reacción ACP (%)
	6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato de etilo	20	p.o.	antes de una hora	63,8
	6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato sódico	20 0,4	p.o. i.v.	antes de una hora al mismo tiempo	64,9 65,2
Com- pues- tos se gún la presen- te in- vención	6,7-dihidro-5,7,8,8,10-pentametil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato de etilo	20	p.o.	antes de una hora	47,9
	6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato de etilo	20	p.o.	antes de una hora	62,2
	6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato de etilo	20	p.o.	antes de una hora	64,4
	Cromoglicato	20	p.o.	antes de una hora	0
Com- pues- tos testi- gos	6,7-dihidro-6-metil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato de etilo	6 20	i.v. p.o.	al mismo tiempo antes de una hora	88,6 23,7

Respecto al ácido 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetra metil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxílico de la presente invención se determinaron, de la misma manera, el efecto de inhibición de la reacción ACP cuando se realizó una administración oral. La Tabla 2 muestra sus resultados. Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto en cuestión presenta un efecto inhibitor dependiente de la dosis, y muestra el efecto de inhibición más notable cuando se administró antes de 15-30 minutos.

10

Tabla 2

<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Tiempo de la administración</u>	<u>Efecto de inhibición de la reacción ACP (%)</u>
10	antes de 2 minutos	44,1
10	antes de 5 minutos	62,2
15	10 antes de 15 minutos	82,0
10	antes de 30 minutos	84,3
10	antes de 60 minutos	54,3
<hr/>		
20	1 antes de 5 minutos	15,1
20	3 antes de 5 minutos	54,8
20	10 antes de 5 minutos	78,5
20	30 antes de 5 minutos	90,3

25

2) Liberación de histamina de basocitos peritoneales de rata activamente sensibilizados, mediados por reacción antígeno-anticuerpo

30

En este experimento se usaron ratas macho de la raza SD, que pesaban 200-400 g. La sensibilización de las ratas se efectuó por el método según Kusner y otros, J.Pharmacol. & Exper. Ther. 184, 41-44 (1973). Los basocitos se aislaron 14 días tras la sensibilización, por el método

según Johnson y otros, Am.J.Physiol. 216, 453-459 (1969). El número de basicitos se ajustó a  $2 \times 10^5$ /ml. Cada mililitro de la suspensión de células se vertió de forma divisional en tubos de ensayo con silicona, y se puso en un incubador ajustado a 37°C. La albúmina de huevo, como antígeno, se le añadió a la concentración final de  $10 \mu\text{g/ml}$ . A la vez que la edición de antígeno se añade 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico, según la presente invención, en las respectivas concentraciones.

La cantidad de histamina liberada de los basicitos se determinó fluorimétricamente, según el método de Suzuki (Keio Igaku 50, 263-270 (1973) Japón). Los resultados se muestran en la Table 3.

Tabla 3

<u>Concentración del material en cuestión</u>	<u>Magnitud de inhibición del desprendimiento de histamina</u>
0,2 $\mu\text{M}$	48,2 %
1,0 $\mu\text{M}$	66,1 %
2,0 $\mu\text{M}$	73,2 %
10,0 $\mu\text{M}$	60,7 %

Como se muestra en la Table 3, los compuestos según la presente invención tienen efecto inhibitor de la liberación de histamina mediado por antígeno-anticuerpo, de basicitos peritoneales de rata.

3) Toxicidad aguda (durante 15 días tras la administración)

En este experimento se usaron ratones de la raza ICR, de 7 semanas de edad y que pesaban  $30 \pm 7$  g. En el caso de la administración oral de 10.000 mg/kg del compuesto según la presente invención, no hubo casos de mor-

talidad, y no se reconoció ninguna anormalidad debida a envenenamiento por medicinas en el examen anatómico. En el caso de administración a la cavidad abdominal, la DI<sub>50</sub> fue aproximadamente 1000-1500 mg/kg.

5

Como lo indican claramente los resultados de los anteriores experimentos farmacológicos, los compuestos según la presente invención son eficaces para tratar enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, co- riza alérgica, dermatitis atópica, colitis ulcerosa idio- pática, urticaria y similares.

10

La dosis de los compuestos según la invención es de preferencia aproximadamente 1-1.000 mg, y más prefe- riblemente 10-100 mg, al día, para un adulto. Entre las formas de administración se pueden incluir polvos, grénu- los, cápsulas, tabletas, jarabe, etc. Estas formas se pue- den producir por métodos usuales, utilizando cualquier so- porte usual aceptable en farmacia, tal como carboximetil- celulosa, celulosa cristalizada, almidón, hidroxipropilce- lulosa, lactosa, polivinilpirrolidona, goma arábica, estea- rato cálcico, talco, azúcar blanco, sorbita, etc.

15

20

Los siguientes ejemplos darán una explica- ción más detallada de la presente invención. Los tantos por ciento son en peso, a no ser que se especifique otra cosa.

25

#### Ejemplo 1

6,7-dihidro-5,6,8,8,10-pentametil-8H-pirano/3,2-g7cromona-  
-2-carboxilato de etilo

1) 7-hidroxi-2,2,4,5,8-pentametilcromano

30

13,8 g de 2,5-dimetilresorcina se disolvie- ron en una solución mixta que comprendía 70 ml de éter

isopropílico y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Luego se añadieron gota a gota a la solución 10 g de 4-metil-3-penten-2-ol, a una temperatura de aproximadamente 60°C, durante aproximadamente 30 minutos. La solución resultante se enfrió y se lavó con agua, con solución de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó, en éter/n-hexano, obteniendo 13,2 g (rendimiento: 60%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 88-89°C.

2) 6-acetil-7-hidroxi-2,2,4,5,8-pentametilcromano

Se añadió complejo de trifluoruro de boro-ácido acético, en cantidad de 30 g, a 11 g del compuesto preparado por el método descrito en 1), y la mezcla se agitó a temperatura de 60-70°C durante 2,5 horas. Luego se añadió agua de hielo a la mezcla. La solución se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó con agua, con solución de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en éter/n-hexano, obteniendo 12,0 g (rendimiento: 91,6%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 80-81°C.

3) 6,7-dihidro-5,6,8,8,10-pentametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo

Se preparó una solución de etilato sódico en etanol a partir de 2,0 g de sodio metal y 60 ml de etanol. A esta solución se añadieron 5,24 g del compuesto obtenido en 2), a 40°C. Subsiguientemente se añadieron gota a gota, a 50-60°C, durante 30 minutos, 12 g de oxalato

de dietilo. Tras reflujo durante una hora se vertió la solución de reacción en agua de hielo, y se acidificó con ácido clorhídrico y luego se sometió a extracción con éter. El éter se eliminó del extracto por destilación. Se añadió al residuo etanol que contenía ácido clorhídrico concentrado, y la totalidad se trató a reflujo durante una hora. El etanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter y se lavó con agua, con solución de bicarbonato sódico IN, y de nuevo con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol/n-hexano. Se obtuvieron 4,8 (rendimiento: 69,7%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 94-95°C

Analisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta:  $C_{20}H_{24}O_5$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,75	7,02
Hallado (%):	69,49	7,17
Espectro infrarrojo	$\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1655, 1630, 1260	

Espectro de masas (m/e): 344 ( $M^+$ )

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1,26(s), 1,36(t), 1,50(s), 1,80(q), 2,10(q),

2,30(s), 2,78(s), 3,26(m), 6,90(s)

4) 6,7-dihidro-5,6,8,8,10-pentametil-8H-pirano/3,2-g/cromona-2-carboxilato sódico

A 1,032 g del compuesto obtenido en 3) se añadieron 7,5 ml de etanol. Subsiguientemente se añadió además solución de hidróxido sódico IN, con agitación. El

disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetona, y se añadió éter a dicha solución. Los precipitados se filtraron por succión y se secaron, obteniendo 0,9 g del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: más de 250°C

Espectro infrarrojo:  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1630, 1580, 1140, 1125

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Na}$  dió:

	C	H
Calculado (%):	63,90	5,66
Hallado (%):	63,86	5,63

#### Ejemplo 2

Acido 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/cro  
mona-2-carboxílico

#### 1) 2,4-dihidroxi-3-metilacetofenona

Una mezcla preparada añadiendo 294 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético a 124 g de 2-metilresorcina se agitó a 100-105°C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en 2 l de agua de hielo, y los cristales precipitados se recuperaron por filtración. Los cristales recuperados se lavaron con agua y se recristalizaron en etanol (150 ml)/agua (50 ml), obteniendo 146,8 g (rendimiento: 88,4%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 155-156°C.

#### 2) 6-acetil-7-hidroxi-2,2,4,8-tetrametilcromano

Se añadieron acetato de etilo en cantidad de 150 ml, junto con ácido sulfúrico concentrado en cantidad de 7,5 ml, a 24,9 g del compuesto obtenido en 1).

A esta solución se añadieron gota a gota

35,4 g de 2-metil-pentano-2,4-diol, bajo reflujo, durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió y luego se lavó con agua, con solución de hidróxido sódico 1N y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en éter/n-hexano, obteniendo 31,5 g (rendimiento: 84,7%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 96-97°C.

3) 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

Se preparó una solución de etilato sódico en etanol añadiendo 27,6 g de sodio metal a 800 ml de etanol. A esta solución se añadieron 74,4 g del compuesto obtenido en 2), a una temperatura de aproximadamente 40°C. Se añadieron 175,2 g de oxalato de dietilo gota a gota, durante 20 minutos, manteniendo dicha temperatura. La solución se trató a reflujo durante dos horas. La solución de reacción se vertió en agua de hielo (4 l)/solución concentrada de ácido clorhídrico (200 ml). Los cristales amarillos precipitados se recuperaron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se disolvieron en etanol (500 ml)/ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y luego se trataron a reflujo durante una hora. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, con solución de bicarbonato sódico 1N y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se eliminó por destilación. El residuo se recrystalizó con etanol/n-hexano, obteniendo 61,6 g (rendimiento: 62,2%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 113-

114°C.

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $C_{19}H_{22}O_5$  dió:

	C	H
5    Calculado (%):	69,07	6,71
Hallado (%) :	68,89	6,78

Espectro infrarrojo  $\begin{matrix} \text{nuj.} \\ \text{max.} \end{matrix}$   $cm^{-1}$  : 1735, 1650, 1630, 1265

Espectro de masas (m/e): 330 ( $M^+$ )

10    Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1,26(s), 1,36(d), 1,44(s), 1,50 - 2,00(m),

2,28(s), 2,80 - 3,16(m), 6,98(s), 7,92(s)

4) 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-E/cromona-2-carboxilato sódico

15                    Se añadió etanol, en cantidad de 250 ml, a 33 g del compuesto obtenido en 3). A dicha mezcla se añadió una solución de hidróxido sódico 1N, gota a gota, con agitación, a 15°C. Tras agitar durante aproximadamente dos horas, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetona. Se

20    añadió éter a esta solución. Los precipitados se recuperaron por filtración y se secaron, obteniendo 30 g del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: más de 250°C

25    Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $C_{17}H_{17}O_5Na$  dió:

	C	H
Calculado (%):	62,96	5,28
Hallado (%) :	62,98	5,25

30    Espectro infrarrojo  $\begin{matrix} \text{nuj.} \\ \text{max.} \end{matrix}$   $cm^{-1}$  : 1630, 1600, 1140, 1120

5) ácido 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/  
cromona-2-carboxílico

El compuesto obtenido en 4), en cantidad de 13 g, se acidificó con ácido clorhídrico y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/etanol, obteniendo 11 g del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 286-288°C (con descomposición)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
 puesta  $C_{17}H_{18}O_5$  dió

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	67,54	6,00
Hallado (%):	67,41	5,95

Espectro infrarrojo  $\nu$  <sub>max.</sub> <sup>nuj.</sup>  $cm^{-1}$ : 1725, 1630, 1250,

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CD_3OD$ )  $\delta$ :  
 1,24(s), 1,44(d), 1,52(s), 2,30(s),  
 6,88(s), 7,88(s)

Ejemplo 3

6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano/3,2-g/cro-  
mona-2-carboxilato de etilo

1) 2,3,4-trihidroxiacetofenona

Se preparó una mezcla a partir de 126 g de pirogalol y 294 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético, y se agitó a 100-105°C durante tres horas. La mezcla se vertió en 2 l de agua de hielo. Los cristales que precipitaron se recuperaron por filtración y se lavaron con agua, y luego se recrystalizaron en el disolvente etanol (100 ml)/agua (100 ml), obteniendo 137,2 g (rendi

miento: 81,7%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 172-173°C

2) 6-acetil-7,8-dihidroxi-2,2,4-trimetilcromano

5 Se preparó una mezcla a partir de 58,8 g del compuesto obtenido en 1), 350 ml de éter isopropílico y 17,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. A esta mezcla se añadieron 82,6 g de 2-metilpentano-2,4-diol, gota a gota, con agitación, bajo reflujo, durante 45 minutos. La solución de reacción se enfrió y se lavó con agua, con solución de hidróxido sódico 1N y de nuevo con agua, 10 y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en éter/n-hexano, obteniendo 77,5 g (rendimiento: 88,6%) del compuesto en cuestión.

15 Punto de fusión: 153-154°C

3) 6,7-dihidro-10-hidroxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano-3,2-gromona-2-carboxilato de etilo

20 Se preparó una solución de etilato sódico en etanol añadiendo 27,6 g de sodio metal a 800 ml de etanol. A esta solución se añadieron 50 g del compuesto obtenido en 2), a una temperatura de aproximadamente 40°C. Luego se añadieron gota a gota 120 g de oxalato de dietilo, a la misma temperatura, durante 20 minutos. La solución se trató a reflujo durante dos horas, y luego se vertió en agua de hielo (4 l)/solución concentrada de ácido clorhídrico (200 ml). Los cristales precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se disolvieron en etanol (500 ml)/ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La solución se trató a reflujo durante 1,5 horas. 25 Se eliminaron por destilación aproximadamente 300 ml de 30

etanol. Los cristales amarillos precipitados se recuperaron por filtración, obteniendo 50,6 g (rendimiento: 76,2%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 225-226°C (con descomposición)

5 Espectro de masas (m/e): 332 (M<sup>+</sup>)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> dió

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	65,05	6,07
10 Hallado (%):	65,02	6,06
Espectro infrarrojo	) nuj. max. cm <sup>-1</sup> : 3200, 1745, 1645, 1625, 1140	

4) 6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g] cromona-2-carboxilato de etilo

15 Se preparó una mezcla a partir de 33,2 g del compuesto obtenido en 3), 42,3 g de yoduro de metilo, 41,4 g de carbonato potásico y 400 ml de acetona, y se trató a reflujo durante 3 horas, y luego se filtró. El disolvente se eliminó del filtrado por destilación. El re-  
20 siduo se disolvió en éter y subsiguientemente se lavó con agua, con solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar éter por destilación, el residuo se recristalizó en etanol/n-hexano, obteniendo 26,5 g (rendimiento:  
25 76,5% g)(del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 86-87°C

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
30 Calculado (%):	65,88	6,40
Hallado (%):	65,88	6,55

Espectro de masas (m/e): 346 ( $M^+$ )

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max.}}^{\text{nuj.}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1735, 1650, 1620, 1260

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

5 1,32(s), 1,40(d), 1,52(s), 1,58 - 2,04(m),  
2,88 - 3,20(m), 3,96(s), 7,00(s), 7,84(s)

5) 6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico

10 A 1,73 g del compuesto obtenido en 4) se añadieron 10 ml de etanol. Se añadieron además 5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, con agitación. Luego se repitieron los mismos métodos descritos en 4) del Ejemplo 1. Así se obtuvieron 1,6 g del compuesto en cuestión.

15 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1,32(s), 1,38(d), 1,50(s), 1,50 - 2,08(m),  
2,88 - 3,10(m), 3,92(s), 6,76(s), 7,64(s)

Punto de fusión: más de 250°C

20 Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Na}$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	60,00	5,03
Hallado (%):	60,01	5,00

25 Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max.}}^{\text{nuj.}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1210, 1135, 1120

Ejemplo 4

6,7-dihidro-10-etoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo

30 Una mezcla que comprende 996 mg del compuesto obtenido en 3) del Ejemplo 3, 468 mg de yoduro de eti-

lo, 622 mg de carbonato potásico y 50 ml de cloroformo, se trató por el mismo método descrito en 4) del Ejemplo 3. Se obtuvieron 757 mg (rendimiento: 70,0%) del compuesto en cuestión.

5 Punto de fusión: 76-77°C

Espectro de masas (m/e): 360 (M<sup>+</sup>)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> dió:

	C	H
10 Calculado (%):	66,65	6,71
Hallado (%):	66,86	6,92

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,30(s), 1,50(s), 1,68 - 2,04(m), 2,88 - 3,15(m),  
7,00(s), 7,82(s)

15 Ejemplo 5

6,7-dihidro-10-propil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/  
cromona-2-carboxilato de etilo

1) 7-hidroxi-8-propil-2,2,4,5-tetrametilcromano

20 Una cantidad de 1,77 g de 2-metilpentano-2,4-  
-diol se añadió gota a gota, a una temperatura de aproxi-  
madamente 60°C, a una solución mixta preparada con 2,49 g  
de 2-propil-5-metilresorcina, 15 ml de éter isopropílico y  
1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución se en-  
frió, y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa  
25 de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se  
secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó  
por destilación bajo presión reducida. El residuo se pu-  
rificó sometiéndolo a cromatografía en columna llena de  
gel de sílice. Así se obtuvieron 2,7 g (rendimiento: 72,6%)  
30 del compuesto en cuestión, en forma aceitosa.

2) 6-acetil-7-hidroxi-8-propil-2,2,4,5-tetrametilcromano

Se preparó una mezcla con 2,48 g del compuesto obtenido en 1) y 4 g de complejo de trifluoruro de boro-acido acético, y subsiguientemente se agitó a 60-70°C durante 2,5 horas. Tras añadir agua de hielo, la mezcla se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidróxido sódico 1N y de nuevo con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice, obteniendo 1,7 g (rendimiento: 58,6%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 74-75°C

3) 6,7-dihidro-10-propil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano-3,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

La solución de etilato sódico en etanol se preparó con 0,5 g de sodio metal y 30 ml de etanol. La solución en etanol, 1,5 g del compuesto obtenido en 2) del Ejemplo 5, y 6 g de oxalato de dietilo, se trataron bajo las mismas condiciones descritas en 3) del Ejemplo 1. Así se obtuvieron 1,34 g (rendimiento: 70%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 46-47°C.

Espectro de masas (m/e): 372 (M<sup>+</sup>)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	70,94	7,58
Hallado (%):	70,74	7,80

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max.}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1650, 1620, 1260

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0,94(t), 1,24(s), 1,46(s), 1,30(d),  
2,76(s), 3,04 - 3,44(m), 6,88(s)

5

## Ejemplo 6

6,7-dihidro-5,7,8,8,10-pentametil-8H-pirano/3,2-g/7cromona  
-2-carboxilato de etilo

1) 7-hidroxi-2,2,3,5,8-pentametilcromano

10

6,9 g de 2,5-dimetilresorcina, 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, 40 ml de éter isopropílico y 4,7 g de 2,3-dimetil-2-buten-1-ol se trataron por los métodos descritos en 1) del Ejemplo 5. Así se obtuvieron 2,9 g del compuesto en cuestión.

2) 6-acetil-7-hidroxi-2,2,3,5,8-pentametilcromano

15

Se repitieron los métodos descritos en 2) del Ejemplo 5, excepto en que la mezcla se preparó con 2,6 g del compuesto obtenido en 1) y 3,5 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético. Así se obtuvieron 2,0 g (rendimiento: 63,7%) del compuesto en cuestión.

20

Punto de fusión: 87-90°C

3) 6,7-dihidro-5,7,8,8,10-pentametil-8H-pirano/3,2-g/7cromona-2-carboxilato de etilo

25

Se preparó una solución de etilato sódico en etanol a partir de 1,0 g de sodio metal y 30 ml de etanol. A esta solución (40°C) se añadieron 2,0 g del compuesto obtenido en 2). Subsiguientemente se añadieron a la mezcla, gota a gota, 6 g de oxalato de dietilo, a 50-60°C, durante 30 minutos. Tras reflujo durante una hora, la solución de reacción se vertió en agua de hielo, luego se acidificó con ácido clorhídrico y se sometió a extrac-

30

ción con éter. El éter se eliminó del extracto por destilación. Se añadió al residuo etanol que contenía ácido clorhídrico concentrado, y la totalidad se trató a reflujo durante una hora. El etanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter, y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometiénolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice. Así se obtuvieron 1,7 g (rendimiento: 65,0%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 141-143°C.

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $C_{20}H_{24}O_5$  dió

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,75	7,02
Hallado (%):	69,57	7,05

Espectro de masas (m/e) 344 ( $M^+$ )

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max.}}^{\text{nuj.}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1660, 1635, 1270

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0,98(s), 1,38(s), 1,88 - 2,20(m), 2,16(s)  
2,46(s), 6,88(s)

#### Ejemplo 7

6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano  $\beta$ ,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

#### 1) 8-etil-7-hidroxi-2,2,4,5-tetrametilcronamo

Se preparó una solución mixta a partir de 6,1 g de 2-etil-5-metilresorcina, 40 ml de éter isopropílico y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. A esta solución se añadieron gota a gota 5,7 g de 2-metilpentano-2,4-

diol, a aproximadamente 60°C, durante aproximadamente 30 minutos. Tras enfriar, esta solución se lavó sucesivamente con agua, con solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio.

5 El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometándolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice. Se obtuvieron 6,0 g (rendimiento: 64,1%) del compuesto en cuestión.

2) 6-acetil-8-etil-7-hidroxi-2,2,4,5-tetrametilcronamo

10 Se repitieron los métodos descritos en 2) del Ejemplo 5, excepto en que la mezcla se preparó con 4,68 g del compuesto obtenido en 1) del Ejemplo 7, y 5,9 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético. El producto se recrystalizó en éter/n-hexano. Se obtuvieron 3.0 g (rendimiento: 54,4%) del compuesto en cuestión.

15 Punto de fusión: 70-71°C.

3) 6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano[3,2-g] cromona-2-carboxilato de etilo

20 Se preparó una solución de etilato sódico en etanol a partir de 1,0 g de sodio metal y 30 ml de etanol. La solución resultante, 2,76 g del compuesto obtenido en 2), y 6 g de oxalato de dietilo se trataron por el método descrito en 3) del Ejemplo 6. El producto se recrystalizó con éter/éter de petróleo. Se obtuvieron 1,9 g (rendimiento: 53,0%) del compuesto en cuestión.

25 Punto de fusión: 71-72°C

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta  $C_{21}H_{26}O_5$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
30 Calculado (%):	70,38	7,56
Hallado (%):	70,37	7,31

Espectro de masas (m/e): 358 ( $M^+$ )

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1655, 1630, 1260

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

5 1,24(s), 1,36(d), 1,48(s), 1,68 - 2,24(m),  
2,76(s), 3,10 - 3,34(m), 6,88(s)

4) 6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/7 cromona-2-carboxilato sódico

10 Se añadieron 5 ml de etanol a 716 mg del compuesto obtenido en 3). Subsiguientemente se añadieron 2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, con agitación. Luego se repitieron los métodos descritos en 4) del Ejemplo 1. Se obtuvieron 620 mg del compuesto en cuestión. Punto de fusión: más de 250°C

15 Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Na}$  dió:

	C	H
Calculado (%):	64,77	6,01
Hallado (%):	64,75	6,04

20 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :

1,12(t), 1,20(s), 1,24(d), 1,64 - 2,24(m),  
2,70(s), 2,70 - 3,04(m), 6,64(s)

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1625, 1575, 1140, 1120

25

## Ejemplo 8

6,7-dihidro-10-metoxi-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/7 cromona-2-carboxilato de etilo

1) 7,8-dimetoxi-2,2,4,5-tetrametilcromano

30

8,4 g de 2,3-dimetoxi-5-metilfenol, 7,0 g de 2-metilpenteno-2,4-diol, 70 ml de éter isopropílico y 2 ml

de ácido sulfúrico concentrado se trataron por el mismo método descrito en 1) del Ejemplo 7. Se obtuvieron 8,4 g (rendimiento 67,2%) del compuesto en cuestión.

2) 7,8-dihidroxi-2,2,4,5-tetrametilcromano

5 Una solución mixta que comprendía 7,5 g del compuesto obtenido en 1), 50 ml de ácido acético y 30 ml de ácido bromhídrico al 47% se trató a reflujo durante 5 horas, y se concentró bajo presión reducida. La solución concentrada se diluyó con agua y se sometió a extracción  
10 con éter. La capa de éter se lavó sucesivamente con agua, con solución acuosa de bicarbonato sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se eliminó por destilación. El residuo se purificó  
15 sometiéndolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice. Se obtuvieron 3,0 g (rendimiento: 45,0%) del compuesto en cuestión.

3) 6-acetil-7,8-dihidroxi-2,2,4,5-tetrametilcromano

Se repitieron los métodos descritos en 2) del Ejemplo 5, excepto en que la mezcla se preparó a partir de 3,0 g del compuesto obtenido en 2) del Ejemplo 8,  
20 y 7 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto en cuestión.

4) 6,7-dihidro-10-metoxi-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano $\overline{3}$ ,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

25 Se preparó una solución de etilato sódico en etanol a partir de 0,5 g de sodio metal y 40 ml de etanol. La solución resultante, 1,2 g del compuesto obtenido en 3), y 6 g de oxalato de dietilo, se trataron por los métodos descritos en 3) del Ejemplo 1. Se añadieron al  
30 compuesto resultante 20 ml de acetona, 2 g de carbonato

potásico, y 2 g de yoduro de metilo. La mezcla se trató según el método descrito en 4) del Ejemplo 3, obteniendo 1,1 g (rendimiento: 67,5%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 77-78°C

5 Espectro de masas (m/e): 360 ( $M^+$ )

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta  $C_{20}H_{24}O_6$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	66,65	6,71
10 Hallado (%):	66,77	6,83

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1,30(s), 1,34(d), 1,42(t), 1,52(s),

1,70 - 2,28(m), 2,74(s), 3,10 - 3,40(m),

7,92(s), 4,40(q), 6,88(s)

15 Espectro infrarrojo  $\left. \begin{array}{l} \text{nuj.} \\ \text{max.} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} : 1725, 1655, 1630, 1260$

#### Ejemplo 9

6,7-dihidro-10-etil-6,8,8-trimetil-8H-pirano/3,2-g/cromona  
-2-carboxilato de etilo

20 1) 8-etil-7-hidroxi-2,2,4-trimetilcromano

6,9 g de 2-etilresorcina, 40 ml de éter iso-  
propílico, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 7,1 g de  
2-metilpentano-2,4-diol se trataron por los métodos des-  
critos en 1) del Ejemplo 7. Se obtuvieron 7,2 g (rendimien-  
to: 65,5%) del compuesto en cuestión.

25 2) 6-acetil-8-etil-7-hidroxi-2,2,4-trimetilcromano

Se repitió el método descrito en 2) del  
Ejemplo 5, excepto que la mezcla se preparó a partir de  
2,2 g del compuesto obtenido en 1) del Ejemplo 9 y 6 g  
de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético. El pro-

ducto se recristalizó además en éter/n-hexano. Se obtuvieron 1,6 g (rendimiento: 61,1%) del compuesto en cuestión.  
Punto de fusión: 104-106°C

3) 6,7-dihidro-10-etil-6,8,8-trimetil-8H-pirano/3,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

5

Se preparó una solución de etilato sódico en etanol a partir de 0,46 g de sodio metal y 30 ml de etanol. La solución resultante, 1,31 g del compuesto obtenido en 2), y 6 g de oxalato de dietilo, se trataron según el método descrito en 3) del Ejemplo 6. El producto se recristalizó en éter/n-hexano. Se obtuvieron 0,9 g (rendimiento: 53,3%) del compuesto en cuestión.

10

Punto de fusión: 92-93°C

Espectro de masas (m/e): 344 ( $M^+$ )

15

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta  $C_{20}H_{24}O_5$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,75	7,02
Hallado (%):	69,46	7,07

20

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max}}$  <sup>nuj.</sup>  $cm^{-1}$ : 1735, 1650, 1630, 1260

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1,24(s), 1,42(s), 1,50 - 2,00(m),  
4,30(q), 6,84(s), 7,76(s)

25

Ejemplo 10

6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano/3,2-g/cromona-2-carboxilato de propilo

30

Se preparó una solución mixta a partir de un gramo del compuesto obtenido en 5) del Ejemplo 2, y 50 ml de n-propanol y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentra-

do. La solución mixta se trató a reflujo durante 3 horas. El n-propanol se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter y subsiguientemente se lavó con agua, con solución acuosa de bicarbonato sódico LN y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se eliminó por destilación. El producto se recristalizó en éter/n-hexano como disolvente, obteniendo 0,8 g del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 144-145°C

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta  $C_{20}H_{24}O_5$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,75	7,02
Hallado (%):	69,75	7,09

Espectro de masas (m/e): 344 ( $M^+$ )

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max.}}^{\text{nuj.}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1650, 1630, 1270

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1,04(t), 1,28(s), 1,40(d), 1,48(d), 2,30(s),  
2,80 - 3,20(m), 4,30(t), 6,96(s), 7,90(s)

#### Ejemplo 11

6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano-3,2-g/cromona-  
-2-carboxilato de butilo

1 gramo del compuesto obtenido en 5) del  
Ejemplo 2, 50 ml de n-butanol y 0,5 ml de ácido sulfúrico  
concentrado se trataron bajo las mismas condiciones que  
en el Ejemplo 10, obteniendo 0,75 g del compuesto en cues-  
tión.

Punto de fusión: 134-135°C

Espectro de masas (m/e): 358 ( $M^+$ )

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta  $C_{21}H_{26}O_5$  dió:

Calculado (%):	$\frac{C}{70,37}$	$\frac{H}{7,31}$
----------------	-------------------	------------------

Hallado (%):	70,42	7,31
--------------	-------	------

5 Espectro infrarrojo  $\mu_{\text{max.}}^{\text{nuj.}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1650, 1630, 1265

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0,98(t), 1,28(s), 1,40(d), 1,48(s),

2,80 - 3,20(m), 4,36(t), 6,96(s), 7,92(s)

6,7-dihidro-6-etil-8,8,10-trimetil-8H-pirano/3,2-g/7cromona

10 2-carboxilato de etilo

1) 7-hidroxi-2,2,8-trimetil-4-cromonona

42,7 gramos de cloruro de 3-metilcrotonilo se añadieron gota a gota a 45°C, durante aproximadamente 30 minutos, a una mezcla de 37,2 g de 2-metilresorcina y 80 ml de complejo de trifluoruro de boro-éter etílico, con 15 agitación. Tras agitar durante 2 horas a aproximadamente 60°C, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó, seguido por extracción con solución acuosa de hidróxido 20 sódico al 5%. La capa de hidróxido sódico acuoso se recuperó, se acidificó con ácido clorhídrico, y luego se sometió a extracción con éter. Después de lavar la capa de 25 éter con agua y secar sobre sulfato de magnesio, el éter se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en éter/n-hexano, obteniendo 32,7 g (rendimiento: 52,9%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 185-187°C

2) 7-benciloxi-2,2,8-trimetil-4-cromonona

30 La mezcla de 10,3 g del compuesto obtenido en 1), 8,2 g de cloruro de bencilo, 10,2 g de carbonato

5 potásico, 0,5 g de yoduro potásico y 100 ml de acetona se trató a reflujo durante 2 horas. Luego se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado. Se añadió éter al concentrado. La capa de éter se lavó sucesivamente con agua, hidróxido sódico acuoso 1N, y de nuevo con agua. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano, obteniendo 12,2 g (rendimiento: 82,4%) del compuesto en cuestión.

10 Punto de fusión: 113°C

3) 7-benciloxi-2,2,8-trimetilromano

15 Se preparó reactivo de Grignard añadiendo gota a gota 7 g de yoduro de etilo a 1,1 g de magnesio en 50 ml de éter. Se añadieron al reactivo de Grignard 8,9 g del compuesto obtenido en 2), a 15-20°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una solución acuosa de cloruro amónico. La totalidad se acidificó con ácido clorhídrico y se sometió a extracción con éter. La capa de éter se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice, obteniendo 6,3 g (rendimiento: 68,2%) del compuesto en cuestión.

25 4) 4-etil-7-hidroxi-2,2,8-trimetilromano

30 6,3 gramos del compuesto obtenido en 3) se sometieron a reducción catalítica usando 0,5 g de paladio-carbono al 10% y 50 ml de etanol, bajo presión atmosférica, obteniendo 6,3 g (rendimiento: 56,1%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 102-103°C

5) 6-acetil-4-etil-7-hidroxi-2,2,8-trimetilcromano

La mezcla de 2,2 g del compuesto obtenido en 4) y 3 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético se agitó a 70°C durante 1,5 horas, se vertió en agua de hielo y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó en éter/n-hexano, obteniendo 1,7 g (rendimiento: 64,9%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 92-93°C.

6) 6,7-dihidro-6-etil-8,8,10-trimetil-8H-pirano-3,2-g/cromona-2-carboxilato de etilo

La solución de etilato sódico en etanol se preparó a partir de 0,5 g de sodio metal y 20 ml de etanol. La solución en etanol, 1,31 g del compuesto obtenido en 5) del Ejemplo 12, y 2,92 g de oxalato de dietilo, se trataron bajo las mismas condiciones descritas en 3) del Ejemplo 6. Así se obtuvieron 1,24 g (rendimiento: 72,1%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 128-130°C

Espectro de masas (m/e): 344 (M<sup>+</sup>)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula supuesta C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	69,75	7,02
Hallado (%):	69,74	6,94

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1650, 1625, 1115

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  
 0,94(t), 1,24(s), 1,48(s), 2,30(s),  
 4,40(q), 6,96(s), 7,92(s)

Ejemplo 13

5 6,7-dihidro-8-propil-6,8,10-trimetil-8H-pirano  $\beta$ ,2-g/cro-  
 mona-2-carboxilato de etilo

1) 7-hidroxi-2,8-dimetil-2-propil-4-cromonona

A una mezcla de 19,8 g de 2-metilresorcina  
 y 50 ml de complejo de trifluoruro de boro-éter etílico  
 10 se añadieron, gota a gota, 30 g de cloruro de 3-metil-2-  
 hexenoilo, con agitación, a 45°C, durante aproximadamente  
 30 minutos. Tras agitar durante 2 horas a aproximadamente  
 60°C, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y  
 se sometió a extracción con éter. Tras lavar con agua, la  
 15 capa de éter se sometió a extracción con solución acuosa  
 de hidróxido sódico al 5%. Tras acidificación con ácido  
 clorhídrico, la solución acuosa de hidróxido sódico se so-  
 metió a extracción con éter. La capa de éter se lavó con  
 agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se  
 20 purificó sometiéndolo a cromatografía en columna llena de  
 gel de sílice, obteniendo 26,1 g (rendimiento: 69,7%) del  
 compuesto en cuestión, en forma de producto aceitoso.

2) 7-benciloxi-2,8-dimetil-2-propil-4-cromonona

Una mezcla de 11,7 g del compuesto obteni-  
 25 do en 1), 11,1 g de bromuro de bencilo, 10,2 g de carbona-  
 to potásico y 100 ml de acetona se trató a reflujo duran-  
 te 2 horas, seguido por filtración. El filtrado se concen-  
 tró. Se añadió éter al concentrado. La solución en éter  
 se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidró-  
 xido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó so-  
 30

bre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometiénolo a cromatografía en columna llena de gel de sílice, obteniendo 11,5 g (rendimiento: 91,0%) del compuesto en cuestión. Punto de fusión: 45°C.

5 3) 7-benciloxi-2,8-dimetil-2-propilcromeno

Se preparó reactivo de Grignard añadiendo gota a gota 8,52 g de yoduro de etilo a 70 ml de éter y 1,46 g de magnesio. Dicho reactivo de Grignard, y 9,72 g del compuesto obtenido en 2), se trataron de la misma manera descrita en 3) del Ejemplo 12, obteniendo 6,5 g (rendimiento: 67,7%) del compuesto en cuestión, en forma de sustancia aceitosa.

10 4) 7-hidroxi-2-propil-2,4,8-trimetilcromeno

15 6,5 gramos del compuesto obtenido en 3) se sometieron a reducción catalítica con 0,5 g de paladio-carbono al 10% y 50 ml de etanol, bajo presión atmosférica. Así se obtuvo el compuesto en cuestión, en cantidad de 4,0 g (rendimiento: 84,2%).

20 Punto de fusión: 60°C.

25 5) 6-acetil-7-hidroxi-2-propil-2,4,8-trimetilcromano

Una mezcla de 2,34 g del compuesto obtenido en 4) y 2,93 g de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético se agitó a 70°C durante 1,5 horas, y se vertió en agua de hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y de nuevo con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó sometiénolo a cromatografía en columna llena

30

de gel de sílice, obteniendo 2,3 g (rendimiento: 83,3%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 73°C.

6) 6,7-dihidro-8-propil-6,8,10-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo

La solución de etilato sódico en etanol se preparó con 0,5 g de sodio metal y 20 ml de etanol. La solución en etanol, 1,38 g del compuesto obtenido en 5) del Ejemplo 13, y 2,92 g de oxalato de dietilo se trataron bajo las mismas condiciones descritas en 3) del Ejemplo 6. Así se obtuvieron 1,24 g (rendimiento: 72,1%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 85°C.

Espectro de masas (m/e) : 358 (M<sup>+</sup>)

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	70,37	7,31
Hallado (%):	70,26	7,28

Espectro infrarrojo  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1735, 1650, 1630, 1115

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :  
1,26(s), 1,40(s), 4,40(q), 6,96(s), 7,90(s)

Ejemplo 14

6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de metilo

Se preparó una solución de metilato sódico en metanol con 6,9 g de sodio metal y 200 ml de metanol. La solución en metanol, 24,8 g del compuesto obtenido en 2) del Ejemplo 2, y 35,4 g de oxalato de dimetilo se tra-

taron bajo las mismas condiciones descritas en 3) del Ejemplo 6. Así se obtuvieron 24,7 g (rendimiento: 78,2%) del compuesto en cuestión.

Punto de fusión: 150-152°C.

5 Espectro de masas (m/e): 316 ( $M^+$ )

Análisis elemental del compuesto que tiene la fórmula su-  
puesta  $C_{18}H_{20}O_5$  dió:

	<u>C</u>	<u>H</u>
Calculado (%):	68,34	6,37
10 Hallado (%):	68,25	6,40

Espectro infrarrojo // <sup>nuj.</sup>  
max.  $cm^{-1}$  : 1750, 1645, 1625, 1115

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1,26(s), 1,36(d), 1,44(s), 2,28(s),  
3,00(m), 3,94(s), 6,94(s), 7,90(s),

15

#### Ejemplo 15

##### Gránulos y tabletas

Compuesto obtenido en 3) del Ejemplo 2	10 g.
Almidón de maíz	27,5 g.
Carboximetilcelulosa	10 g.
20 Polivinilpirrolidona	1,5 g.

El compuesto obtenido en 3) del Ejemplo 2 se mezcló homogéneamente con almidón de maíz y carboximetilcelulosa. Se añadió a la mezcla una solución de polivinilpirrolidona en etanol, y se granuló. Se añadió a los gránulos resultantes 1 g de estearato cálcico. Dicha mezcla se comprimió para obtener las tabletas deseadas, que pesaban 50 mg por tableta.

25

#### Ejemplo 16

30

Polvo y cápsulas

Compuesto obtenido en 3) del Ejemplo 7	20 g
Celulosa cristalizada	280 g

5 Los dos ingredientes anteriores se mezclaron para preparar el polvo. Las cápsulas se prepararon empaquetando dicho polvo en cápsulas de gelatina duras nº 3.

Ejemplo 17Jarabe

10	Compuesto obtenido en 4) del Ejemplo 2	0,5 g
	Metilcelulosa	2 g
	Azúcar blanco	20 g
	Esencia de fresa	0,1 ml
	Metilparabén	0,1 g
15	Agua destilada	<u>el resto</u>

Volumen total 100 ml

20 Se añadieron a metilcelulosa 50 ml de agua destilada para obtener la mezcla. A dicha mezcla se añadieron el compuesto obtenido en 4) del Ejemplo 2, azúcar blanco, esencia de fresa y metilparabén, y la totalidad se mezcló. Se añadió agua destilada a la mezcla, de manera que el volumen total pudiera llegar a 100 ml. Así se produjo el jarabe desecado.

25

30

1

REIVINDICACIONES

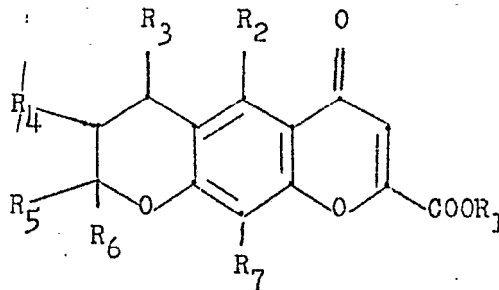
5

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piranocromona que tiene la fórmula general:

15



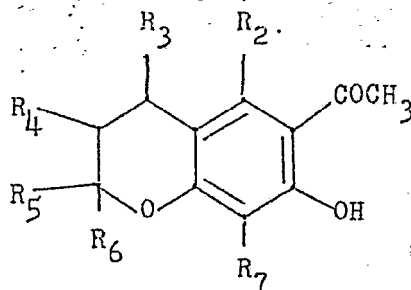
20

donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino o un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono respectivamente, siempre que  $R_3$  y  $R_4$  no sean ambos un átomo de hidrógeno a la vez;  $R_5$  y  $R_6$  representan un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono respectivamente; y  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono, o un grupo alcoxilo que contiene 1-4 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar un oxalato de dialcoholo, en el que un grupo alcoholo contiene 1-4 átomos de carbono, con un

30

22118

1 derivado de cromano de la fórmula general:



10 en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los mismos significados antes definidos, para obtener el compuesto éster, el cual a su vez, en caso deseado, se hidroliza para formar el correspondiente compuesto de ácido carboxílico y una sal del mismo.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el oxalato de dialcoholo y el derivado de cromano son hechos reaccionar entre sí en presencia de un metal alcalino, y después son calentados en presencia de un ácido para obtener el compuesto éster, el cual a su vez, en caso deseado, es hidrolizado para formar el correspondiente compuesto de ácido carboxílico y una sal del mismo.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-5,6,8,8,10-pentametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-5,6,8,8,10-pentametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

30 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-

*pe*

1 -8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el ácido 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxílico.

5 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

10 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-metoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-etoxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

15 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-hidroxi-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-propil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

20 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-5,7,8,8,10-pentametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

25 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

15<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-etil-5,6,8,8-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato sódico.

30 16<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-metoxi-5,6,8,8-

1 tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

17ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-10-etil-6,8,8-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

5 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de propilo.

10 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de butilo.

20ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6-etil-8,8,10-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

15 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-8-propil-6,8,10-trimetil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de etilo.

22ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho derivado es el 6,7-dihidro-6,8,8,10-tetrametil-8H-pirano[3,2-g]cromona-2-carboxilato de metilo.

20 23ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRANOCROMONA".

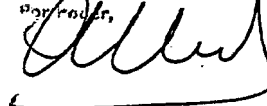
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de CUARENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06.DIC.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
por poder,



30

22118

VAL