

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

8401059



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
31 NUMERO		
P 32 09 271.7	13 marzo 1982	ALEMANIA
Int. Cl. ³ C07D 401/12, 401/12, 409/12; A61K 31/445, 31/395		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de fenoléteres bicíclicos"

71 SOLICITANTE (S)
Boehringer Mannheim GmbH.,

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mannheim-Waldhof (Alemania)

72 INVENTOR (ES)
Dr.rer.nat.Walter-Gunar Friebe, Dr.rer.nat.Wolfgang Kampe, Dr.med Androniki Roesch nacida Apostolides y Prof.Dr.med.Wolfgang Schaumann

73 TITULAR (ES)

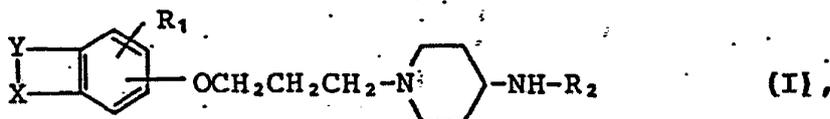
74 REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos fenoléteres bicíclicos.

Los nuevos compuestos así como sus sales farmacológicamente inocuas actúan por vía oral, ya en reducidas dosis, inhibitoriamente sobre reacciones anafilácticas de la piel y del sistema bronquial. Se observó un débil efecto antiedematoso. Al mismo tiempo antagonizan también los mediadores liberados por un alérgeno, tales como por ejemplo histamina.

Compuestos de constitución similar están reivindicados en la DE-A 29 01 336. Se ha encontrado ahora que también compuestos que, en lugar del radical cumarina llevan un radical benzofurano, benzotiofeno o benzopirrol, presentan un pronunciado efecto antialérgico.

El presente invento concierne al procedimiento de preparación de fenoléteres bicíclicos de la fórmula general I



en que

R_1 significa hidrógeno o un radical alcohilo inferior,

R_2 significa hidrógeno o un grupo acilo,

X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NH,

Y significa un grupo $-CO-CHR_3-$ o un grupo $-CO-C=CR_4R_5$,

R_3 significa hidrógeno, un radical alcohilo inferior, que

eventualmente puede estar substituido con un radical arilo, o un radical cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono,

5 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso hidrógeno, un radical alcohilo inferior, un radical alquénilo con 2 a 16 átomos de carbono, que eventualmente puede estar substituido con un radical arilo, o un radical arilo, o

10 R_4 y R_5 juntamente con el átomo de carbono significan un anillo cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono,

así como sus sales con ácidos farmacológicamente compatibles.

Los radicales alcohilo inferiores representados en R_1 , R_3 , R_4 y R_5 tienen 1-6, especialmente 1-4, átomos de carbono y pueden ser de cadena recta o ramificados. Se prefieren los radicales metilo, isopropilo y propilo. Los radicales alquénilo representados en R_4 y R_5 pueden ser de cadena recta, ramificados o cíclicos, y contener 1 a 3 dobles enlaces. Se prefieren los radicales farnesilo, geranilo y (2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-vinilo. Como un radical alquénilo substituido con arilo ha de entenderse especialmente el radical estirilo.

25 Los radicales arilo contenidos en R_3 , R_4 y R_5 son preferiblemente el radical fenilo, el cual en caso deseado puede estar substituido con halógeno, alcohilo inferior o alcoxi inferior. Los grupos acilo de los substituyentes R_2 constituyen grupos alcanofilo inferior con 1-5 átomos de carbono, que eventualmente están substituidos con arilo, a su vez subs

tituido en caso deseado (por ejemplo fenacetilo), grupos alquenoilo inferior con 3-6 átomos de carbono, que eventualmente están substituidos con arilo, por ejemplo un grupo cinamoilo o grupos aroilo, que eventualmente pueden estar substituidos con halógeno, hidroxilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alcoholtio inferior, alcoholisulfinilo inferior, alcoholisulfonilo inferior o ciano.

El radical alcoholo inferior en todos los mencionados grupos contienen en cada caso 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono y pueden ser de cadena recta o ramificados. Grupos aroilo son, por ejemplo, los radicales benzilo y naftilo.

Además de ello R_2 puede representar el radical ácido de un ácido carboxílico carbocíclico con 4 a 8 átomos de carbono. La expresión arilo en la definición del substituyente R_2 significa preferiblemente fenilo o naftilo, substituido eventualmente con halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, amino o nitro. Como átomos de halógeno entran en consideración flúor, cloro y bromo.

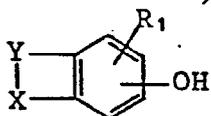
Los compuestos fundamentales, que pueden formar X e Y con la parte fenilo son cumaran-2-ona, cumaran-3-ona, oxindol y tiaraften-3-ona.

El grupo oxipropilo está por lo general en las posiciones 4, 5 ó 6 del pertinente sistema de anillo.

Aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos el procedimiento objeto del presente invento se contrae en especial a todas las substancias que tienen cualquier combina-

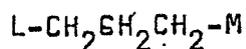
ción posible de los sustituyentes mencionados en los ejemplos.

El procedimiento conforme al invento para la preparación de los compuestos de la fórmula I está caracterizado porque, de manera en sí conocida, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II



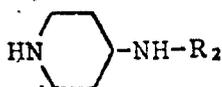
(II),

en que R_1 , X e Y tienen los significados antes mencionados, con un compuesto de fórmula general III



(III),

10 en que L y M significan radicales reactivos, y con un compuesto de la fórmula general IV



(IV),

en que R_2 tiene los significados antes mencionados, a continuación se convierte en caso deseado el grupo R_2 , mediante procedimientos conocidos, en otro grupo R_2 , y en el caso de que R_3 signifique un átomo de hidrógeno, se condensa eventualmente con un compuesto R_4COR_5 o con un derivado reactivo del mismo, y en el caso de que Y signifique el grupo $-CO-C=CR_4R_5$, se reduce

en caso deseado el doble enlace,
y el producto de reacción así obtenido se transforma en caso
deseado en una sal farmacológicamente compatible.

5 Como radicales reactivos L y M de los compuestos de
la fórmula general III entran en consideración cloro, bromo,
mesiloxi y tosiloxi.

10 El procedimiento conforme al invento se lleva a ca-
bo, por ejemplo, condensando en primer lugar un compuesto de
fórmula general III con un compuesto de fórmula general IV y
aislando el producto de reacción obtenido. Luego este produc-
to intermedio es llevado a reaccionar con un compuesto de la
fórmula general II. La reacción se efectúa convenientemente -
en un medio alcalino, por ejemplo en un alcohol inferior tal
como, por ejemplo, isopropanol en presencia de isopropanolato
15 sódico o en dimetilformamida o bien en tetrahidrofurano en -
presencia de carbonato potásico o trietilamina.

Otra variante consiste en llevar a reaccionar prime-
ramente un compuesto de fórmula general II con un compuesto -
de fórmula general III; a continuación, se hace reaccionar el
20 producto de reacción obtenido con un compuesto de fórmula gene-
ral IV para dar el deseado producto final de fórmula general
I.

Una posterior transformación del grupo R_2 en la fórm
mula general I en otro grupo R_2 se efectúa, por ejemplo, me-
25 diante acilación de un compuesto de fórmula I, en que R_2 re-
presenta hidrógeno, con un compuesto R_2-Z , representando Z un
radical reactivo. Compuestos de fórmula I con el significado

R_2 = hidrógeno constituyen por consiguiente valiosos productos intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula I. Radicales reactivos Z pueden ser todos los radicales, - que hallan utilización en la química de los péptidos para la
 5 activación de ácidos carboxílicos, por ejemplo átomos de halógeno, el grupo azido, y grupos alcohiloxi, ariloxi y aciloxi.

Otra posibilidad de realizar la posterior transformación del grupo R_2 en la fórmula general I consiste en que, conforme a procedimientos generalmente conocidos, se convier
 10 ten uno o varios substituyentes del radical acilo R_2 , por ejemplo por esterificación, saponificación, reducción, alcoholación, acilación, hidrogenólisis, oxidación, amidificación o -eliminación, en uno o varios otros substituyentes del radical acilo R_2 .

15 Una condensación, que en caso deseado se puede llevar a cabo, de un compuesto de fórmula general I, en que R_3 - significa un átomo de hidrógeno, con un compuesto carbonílico R_4COR_5 o con un derivado reactivo del mismo, se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico en presencia de un agen
 20 te que separa agua, por ejemplo en un alcohol inferior o en tolueno, en presencia de hidróxido potásico o amoníaco o ácido toluenosulfónico.

La reducción de un grupo $-CO-\underset{|}{C}=CR_4R_5$ que es representado por Y se puede efectuar, por ejemplo, con hidrógeno -
 25 activado catalíticamente en presencia de un catalizador de metal noble tal como paladio o platino.

Los compuestos de partida de las fórmulas generales

II, III y IV son sustancias conocidas en la bibliografía, o pueden ser preparados por analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de modo usual, por ejemplo por neutralización de los compuestos de fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico o ácido succínico.

Para la preparación de medicamentos, los compuestos de fórmula general I son mezclados de manera en sí conocida con apropiadas sustancias de vehículo y sustancias aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas y, por ejemplo, son conformados como tabletas o grageas o son suspendidos o disueltos, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva.

Las sustancias de fórmula general I pueden ser administradas por vía oral y parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los agentes estabilizadores, inductores de disolución y/o tampones usuales en el caso de soluciones inyectables. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para la regulación de la viscosidad o derivados

de polietileno de anhídridos de sorbita.

Substancias excipientes sólidas son, por ejemplo, -
almidón, lactosas, manita, metilcelulosa, talco, ácido silfúci
co muy disperso, polímeros de elevado peso molecular (tales -
5 como polietilenglicoles).

Preparados apropiados para la administración por vía
oral pueden contener en caso deseado substancias saporíferas
y edulcorantes. Para la administración externa, las substancias
de fórmula I conformes al invento se pueden utilizar también -
10 en forma de polvos para espolvorear y pomadas. Para ello son
mezcladas, por ejemplo, con agentes diluyentes en forma de pol
vo, fisiológicamente compatibles, o con usuales bases para po
madas.

La dosificación administrada depende de la edad, del
15 estado de salud y del peso del receptor, del grado o gravedad
de la enfermedad, del tipo de los tratamientos adicionales even
tualmente realizados de modo simultáneo, de la frecuencia de
los tratamientos y del tipo del efecto deseado. Usualmente la
dosis diaria del compuesto activo asciende a 0,1 hasta 50 mg/kg
20 de peso corporal. Normalmente, son eficaces para obtener los
resultados deseados de 0,5 a 40 y preferiblemente de 1,0 a 20
mg/kg/día, en una o varias administraciones por día.

Aparte de las substancias mencionadas en los siguien
tes ejemplos, se prefieren, dentro del sentido de la presente
25 solicitud, los siguientes compuestos:

6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-benzo
[b]tiofen-3-ona,

6-[3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-
benzo[b]-tiofen-3-ona,

6-<3-[4-(2-nitro-benzamido)-piperidino)-propoxi]>-2-isopropi-
liden-benzo[b]tiofen-3-ona.

5

Ejemplo 1

6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-ciclohexiliden-cumara-
nona-3

A la solución de 0,58 g (25 milimoles) de sodio en
75 ml de 2-propanol se añaden a 40°C 6,1 g (25 milimoles) de
10 2-ciclohexiliden-6-hidroxi-cumaranona-3, se agita durante 10
minutos a 40°C, se agregan 8,4 g (30 milimoles) de cloruro de
3-(4-benzamido-piperidino)-propilo, se calienta durante 6 ho-
ras a reflujo, se enfría y el precipitado se recristaliza en
etanol. Se aislan 8,7 g de compuesto del título (75% de la -
15 teoría) de punto de fusión 174-175°C.

La 2-ciclohexiliden-6-hidroxi-cumaranona-3, emplea-
da como substancia de partida, se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 20,0 g (0,13 moles) de 6-hidroxi-cuma-
ranona-3, 60 ml de ciclohexanona, 600 ml de etanol y 50 g de
20 hidróxido potásico es agitada durante 36 horas a temperatura
ambiente, es filtrada y el filtrado es acidificado con ácido
clorhídrico. Precipitan 11,7 g de 2-ciclohexiliden-6-hidroxi-
cumaranona-3 (40% de la teoría) de punto de fusión 210-212°C,

Ejemplo 2

25

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo
1 se obtiene:

	Designación	Rendimien to %	Punto de fu- sión °C (di- solvente)
a)	5-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-3-isopropiliden-oxindol a partir de 5-hidroxi-3-isopropiliden-oxindol y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	36	205 (dietiléter)
b)	5-<3-[4-(4-fluoro-benzamido)piperidino]-propoxi>-3-isopropiliden-oxindol a partir de 5-hidroxi-3-isopropiliden-oxindol y cloruro de 3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propilo	24	214 (dietiléter)
c)	5-<3-[4-(3-metil-benzamido)piperidino]-propoxi>-3-isopropiliden-oxindol a partir de 5-hidroxi-3-isopropiliden-oxindol y cloruro de 3-[4-(3-metil-benzamido)-piperidino]-propilo	13	182-184 (dietiléter)
d)	5-<3-[4-(2-metoxi-benzamido)piperidino]-propoxi>-3-isopropiliden-oxindol a partir de 5-hidroxi-3-isopropiliden-oxindol y cloruro de 3-[4-(2-metoxi-benzamido)-piperidino]-propilo	18	172 (3-propanol)
e)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-3-isopropiliden-cumaranona-2 a partir de 6-hidroxi-3-isopropiliden-cumaranona-2 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	42	167 (dietiléter)

Ejemplo 2 (continuación)

	Designación	Rendimiento %	Punto de fusión °C (disolvente)
f)	6-[3-(4-ciclopropanocarboxamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-ciclopropanocarboxamido-piperidino)-propilo	45	165-167 (dietiléter)
g)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	70	187-169 (2-propanol)
h)	4-<3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 4-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y cloruro de 3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propilo	54	194 (metanol)
i)	6-<3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y cloruro de 3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propilo	56	175 (metanol/dietiléter)
j)	6-<3-[4-(2-nitro-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y mesilato de 3-[4-(2-nitro-benzamido)-piperidino]-propilo	26	169 (dietiléter)

Ejemplo 2 (continuación)

Designación	Rendimiento %	Punto de fusión °C (disolvente)
k) 6-<3-[4-(2-metiltio-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y mesilato de 3-[4-(2-metiltio-benzamido)-piperidino]-propilo	20	140 (dietiléter)
l) 6-<3-[4-(2-metansulfonil-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y mesilato de 3-[4-(2-metansulfonil-benzamido)-piperidino]-propilo	29	160 Acetato de etilo)
m) 6-<3-[4-(2-nitro-fenilacetamido)piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-cumaranona-3 y mesilato de 3-[4-(2-nitro-fenilacetamido)-piperidino]-propilo	18	Clorhidrato 80-85 (acetato de etilo)
n) 2-isopropiliden-6-[3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propoxi]-7-propil-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-isopropiliden-7-propil-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propilo	53	159-161 (dietiléter)
o) 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(1-geranil-2-propiliden)-cumaranona-3 a partir de 2-(1-geranil-2-propiliden)-6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	51	Amorfo (ligrofina)

Ejemplo 2 (continuación)

	Designación	Rendimien to %	Punto de fu- sión °C (di- solvente)
p)	6-[3-(4-benzamido)-piperidino]-propoxi]-2-[4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-iliden]-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-2-[4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-iliden]-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	35	Amorfo (li- grofina)
q)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(1-farnesil-2-propiliden)-cumaranona-3 a partir de 2-(1-farnesil-2-propiliden)-6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	32	Oxalato 80 (acetato de etilo)
r)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(2-metil-1-propiliden)-cumaranona-3 a partir de cloruro de 6-hidroxi-2-(2-metil-1-propiliden)-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	44	93 (2-propanol)
s)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-cinamiliden-cumaranona-3 a partir de 2-cinamiliden-6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	60	178-180 (etanol)

Ejemplo 2 (continuación)

	Designación	Rendimien to %	Punto de fu- sión °C (di solvente)
t)	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-benciliden-cumaranona-3 a partir de 2-benciliden-6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-benzamido-piperidino)-propilo	78	214-216 (metanol)
u)	2-benciliden-6-[3-[4-(4-fluorobenzamido)-piperidino]-propoxi]-cumaranona-3 a partir de 2-benciliden-6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-[4-(4-fluorobenzamido)-piperidino]-propilo	48	183-185 (2-propanol)
v)	6-[3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propoxi]-7-propil-cumaranona-3 a partir de 6-hidroxi-cumaranona-3 y cloruro de 3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propilo	49	145-146 (diéter)

Ejemplo 36- \angle 3-[4-(2-amino-benzamido)-piperidino]-propoxi>-2-isopropiliden-cumaranona-3

Una mezcla de 9,8 g (31 milimoles) de 6-(3-bromo-
5 propoxi)-2-isopropiliden-cumaranona-3, 6,9 g (31 milimoles) -
de 4-(2-amino-benzamido)-piperidina, 10,1 g (0,1 moles) de -
trietilamina y 100 ml de tetrahidrofurano es calentada a re-
flujo durante 16 horas. Después de ello se concentra, el resi-
duo se recoge en diclorometano, se lava a neutralidad, se con-
10 centra y se cromatografía en gel de sílice (agente eluyente :
diclorometano/metanol 9:1).

Después de trituración con dietiléter se obtienen -
4,9 g del compuesto del título (35% de la teoría) de punto de
fusión 139-140°C.

15 La 6-(3-bromo-propoxi)-2-isopropiliden-cumaranona-
3, utilizada como sustancia de partida, se puede preparar co-
mo sigue:

A la solución de 25,0 g (0,13 moles) de 6-hidroxi-
2-isopropiliden-cumaranona-3 y 40 ml de 1,3-dibromopropano en
20 130 ml de butanona se añaden a 75°C en el espacio de 3 horas
20,0 g (0,15 moles) de carbonato potásico, se calienta duran-
te 48 horas a reflujo, se filtra, el filtrado se concentra y
el residuo se tritura con ligroína.

Quedan 29,8 g del deseado compuesto (74 % de la teo-
25 ría) de punto de fusión 80-82°C.

Ejemplo 4

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3 se obtiene:

5	Designación	Rendimien to %	Punto de fu- sión °C (Di- solvente)
10	a) 2-isopropiliden-6-[3-(4-fenila cetamido-piperidino)-propoxi]- cumaranona-3 a partir de 6-(3- bromo-propoxi)-2-isopropiliden- cumaranona-3 y 4-fenilacetami- do-piperidina	38	150 (2-propanol)
15	b) 6-[3-(4-amino-piperidino)-pro- poxi]-2-isopropiliden-cumara <u>no</u> na-3 a partir de 6-(3-bromo-pro- poxi)-2-isopropiliden-cumara <u>no</u> na- 3 y 4-amino-piperidina	83	Clorhidrato amorfo (di- etiléter)

Ejemplo 56-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropil-cumaranona-3

20 Una solución de 5,0 g (11 milimoles) de 6-[3-(4-ben-
zamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumaranona-3 (Ejem-
plo 2 g) en 200 ml de metanol es hidrogenada a temperatura am-
biente y una presión de hidrógeno de 1 bar sobre 0,5 g de óxi-
do de platino. Tras haber absorbido la cantidad calculada se
25 filtra. se concentra y el residuo se recristaliza en 2-propa-
nol.

Se obtienen 3,6 g de compuesto del título (75 % de la teoría) de punto de fusión 146-147°C.

Ejemplo 6

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 5 se obtiene:

Designación	Rendimien to %	Punto de fu- sión °C (Di- solvente)
a) 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(2-metil-propil)-cumarana-3 a partir de 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(2-metil-1-propiliden)-cumara nona-3 (Ejemplo 2r)	69	133-135 (dietiléter)
b) 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-(3-fenil-propil)-cumarana-3 a partir de 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-cinamiliden-cumarana-3 (Ejemplo 2s)	41	120-122 (dietiléter)
c) 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-ciclohexil-cumara na-3 a partir de 6-[3-(4-ben- zamido-piperidino)-propoxi]-2-ci clohexiliden-cumara-3 (Ejemplo 1)	60	150 (acetato de etilo)
d) 5-<3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperidino]-propoxi>-3-isopro pil-oxindol a partir de 5-<3-[4-(4-fluoro-benzamido)-piperi dino]-propoxi>-3-isopropili den-oxindol (Ejemplo 2b)	63	Clorhidrato 145 (acetato de etilo)

Ejemplo 76-[3-(4-ciclopropancarboxamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumaranona-3

5 A una mezcla de 6,6 g (20 milimoles) de 6-[3-(4-amino-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumaranona-3 (Ejemplo 4b) y 8,4 g (0,1 moles) de hidrogenocarbonato sódico en 150 ml de diclorometano se añade gota a gota la solución de 3,65 g (25 milimoles) de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico - en 50 ml de diclorometano, se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se lava a neutralidad, se concentra la fase orgánica y el residuo se cromatografía en gel de sílice (agente eluyente : diclorometano/metanol 9:1). Se obtienen 1,8 g de compuesto del título (23% de la teoría), idéntico al compuesto del Ejemplo 2 f.

15

Ejemplo 82-isopropiliden-6-[3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propoxi]-7-propil-cumaranona-3

20 En una solución de 9,0 g (20 milimoles) de 6-[3-(4-fenilacetamido-piperidino)-propoxi]-7-propil-cumaranona-3 (Ejemplo 2 v) en 50 ml de etanol y 10 ml de acetona se introduce a 20°C amoníaco hasta la saturación, se calienta a reflujo durante 3 horas, se concentra y se cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometanol 95:5).

25 Se aíslan 4,1 g de compuesto del título (42 % de la teoría) idéntico al compuesto del Ejemplo 2 n.

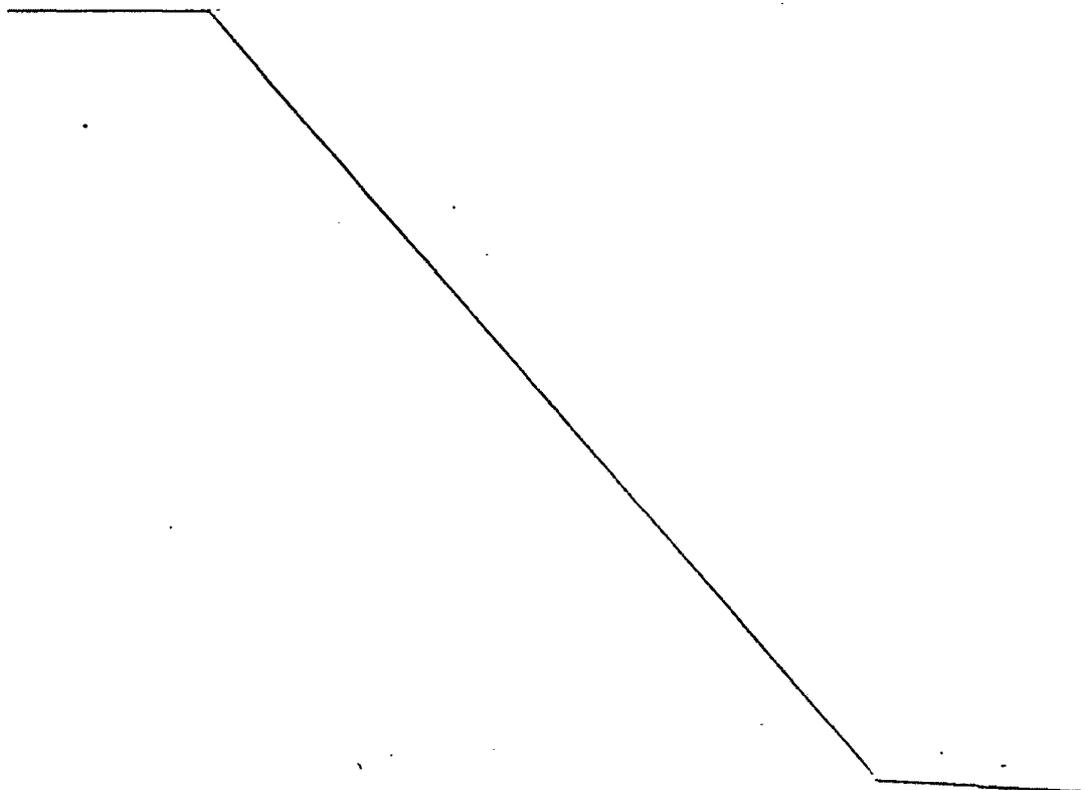
Ejemplo 9

Se prepararon tabletas: cada tableta contiene 10 mg

de 6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumarana-3. Las tabletas fueron preparadas según la siguiente receta:

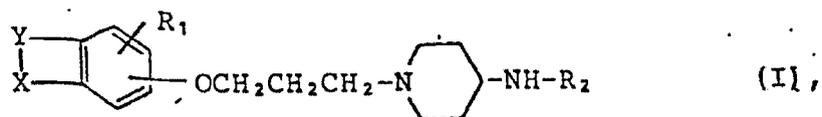
5	6-[3-(4-benzamido-piperidino)-propoxi]-2-isopropiliden-cumarana-3	10 g
	Lactosa	80 g
	Almidón	29 g
	Estearato de magnesio	1 g

10 El precedente compuesto fue finamente pulverizado y mezclado con lactosa y almidón. La mezcla fue granulada de modo habitual. Se añadió estearato de magnesio al granulado y la mezcla fue prensada para formar 1000 tabletas con un peso individual de 0,12 g.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de fenoléteres bicíclicos de fórmula general I

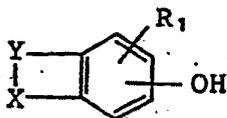


5 en que R_1 significa hidrógeno o un radical alcoholo inferior; R_2 significa hidrógeno o un grupo acilo; X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NH; Y significa un grupo $-CO-CHR_3$ o un grupo $-CO-C=CR_4R_5$; R_3 significa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, que eventualmente puede estar -

10 substituido con un radical arilo, o un radical cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso hidrógeno, un radical - alcoholo inferior, un radical alquenilo con 2 a 16 átomos de

15 radical arilo, o un radical arilo, o R_4 y R_5 juntamente con el átomo de carbono significan un anillo cicloalcoholo con 3 a 7 - átomos de carbono, así como sus sales con ácidos farmacológica - mente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar - un compuesto de fórmula general II

20



en que R_1 , X e Y tienen los significados antes mencionados, -
con un compuesto de fórmula general III



en que L y M significan radicales reactivos, y con un compues
5 to de fórmula general IV



en que R_2 tiene los significados antes mencionados, a continua
ción se transforma, en caso deseado, el grupo R_2 , mediante pro
cedimientos conocidos, en otro grupo R_2 , en el caso de que R_3
10 signifique un átomo de hidrógeno, se condensa eventualmente -
con un compuesto R_4COR_5 o con un derivado reactivo del mismo,
y en el caso de que Y signifique el grupo $-CO-C=CR_4R_5$ se redu
ce en caso deseado el doble enlace, y el producto de reacción
así obtenido se transforma en caso deseado en una sal farmaco
15 lógicamente compatible.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE FENOLETE-
RES 'BICICLICOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente -

Memoria Descriptiva, que consta de veintidos hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 7^o MAR. 1983

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS

P. P.

