

1

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068644- -00005-0000

Fecha: 2010-10-20 12:15:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARFQUE Folios: 209

Re.: Código 011 – 378 – 444
Expediente No. 10-68.644
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT
INSTITUTE OF MATARIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles los siguiente:

1. Nuevamente se le pone de presente a este Despacho que no existe ninguna norma legal que obligue a un solicitante de patente o a su apoderado a presentar en forma totalmente impresa la descripción y las reivindicaciones de una solicitud de patente. Por tanto, la obligación de presentar la descripción y reivindicaciones de maneta íntegra se cumple a cabalidad presentando dichos documentos, también en medio magnético.

En todos los países cuyas Oficinas de Propiedad Industrial son de avanzadas es posible utilizar medios magnéticos, y hasta electronicos , para presentar los documentos requeridos. El suscrito no entiende por qué en ese Despacho no aceptan la sola presentación del medio magnético.

No obstante lo anterior, y para no ser sancionado con la declaración de abandono que seguiría si no se cumple lo solicitado, adjunto a este escrito las 200 páginas que contiene la descripción y las reivindicaciones de esta solicitud de patente.

2. Adjunto una copia auténtica del poder conferido por la sociedad solicitante, debidamente legalizado.
3. Acompaño el documento que acredita la cesión de los inventores Gang LIU – Hai XUE – Tao MA – Ziwei CHEN – Lin WANG, a la sociedad solicitante, debidamente legalizado y oficialmente traducido.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito ordenar la publicación del extracto.

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

3

中国国际贸易促进委员会



China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE

号码 No.101100B0/44669

兹证明：在所附委托书上的中国医学科学院药物研究所王
晓良的签字及该研究所的印章属实。

Por el presente se hace constar que son autenticos
la firma de Wang Xiaoliang de INSTITUTE OF MATARIA
MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES y el
sello de esta empresa aparecidos en la adjunta
PODER.

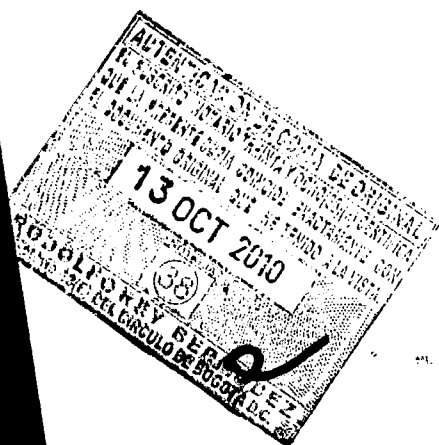


授权签字：

Authorized
Signature : SunJia

日期：2010 年08月23日

(Date: AUG. 23, 2010)



4

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER

(1) Institute of Materia Medica, Chinese Academy
of Medical Sciences
domiciliado en (2)
No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District,
Beijing 100050, P.R. China

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo
Gibsone

.....
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12
en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus
representantes con poder especial amplio y
suficiente, para recabar de las oficinas y
autoridades Colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en primera o segunda
instancia, la Obtención de Patentes de Invención,
Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de
Nombres y Enserías Comerciales, de Registros
Sanitarios, Nombres de Dominio, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre y domicilio, registro de licencias de
explotación y registro de licencias de uso
referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les
faculta para dar ante dichas autoridades todos
los pasos necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros intereses
y en caso de presentarse oposiciones para que
intervengan como demandantes o como
demandados, con todas las demás facultades
legales necesarias. Este poder comprende
además las facultades de desistir,
transigir, comprometer, sustituir, revocar
sustituciones, recibir notificaciones y nombrar
apoderados judiciales y extrajudiciales

Dado y firmado
(4)

Firma/Signature Wang Xiaoliang.....Institute Director..

Corporate Seal to be Affixed

POWER OF ATTORNEY

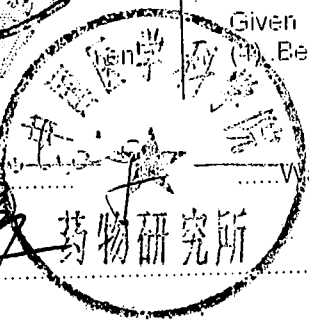
(1) Institute of Materia Medica, Chinese Academy
of Medical Sciences

domiciled in (2)
No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District,
Beijing 100050, P.R. China

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo-Gibsone

.....
with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in
Bogotá, Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain from
the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of Trade or Service Marks, Industrial
Designs, of Commercial Names and Ensigns,
Health and Sanitary Registrations, Domain
Names, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of names and addresses,
registration of licences of exploitation and
licences of use referring to said actions who are
empowered to take before said authorities all of
the necessary steps for the purposes indicated,
to file applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights on invention and titles of
invention that may be done to us by any person,
to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may be
deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are presented
to intervene as plaintiff or defendant, with all
necessary legal faculties. This power includes
the faculties to receive, desist, compromise,
transact, substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in
(4) Beijing.....



5

证字第10211257-002号

兹证明前面文书上中国国际贸易促进委员会商号证明专用章和授权签字人(孙嘉)的签字属实

中华人民共和国外交部
领事司 等秘书

2010年9月25日

4871134

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 OCT 14 17:33

SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES

035186

Señor Alvaro el Kach

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN BEIJING No. 1835
Previa la confrontación correspondiente DA FE de que
la firma que aparece en este documento es similar a la
REGISTRADA aquí por la señora

YAN YULING
PRIMER SECRETARIO del Departamento Consular del
Ministerio de Relaciones Exteriores de China

BEIJING, 1 DE SEPTIEMBRE DE 2010

AUTENTICADO
EL SUSCRITO
QUE LA PRESENTE
EL DOCUMENTO ORIGINAL

13 OCT 2010

ROBOLES

JAIFA MEZNER EL KAREH
Ministro Consejero Encargado
de Relaciones Consulares

CONSULADO DE COLOMBIA
BEIJING

PASADO

DELESTE DE TIMBRE NACIONAL	US\$ 10.00
DELESTE FONDO ROTATOPIO	US\$ 20.00
TOTAL PAGADO	US\$ 30.00

(Trenta Dólares)

中国国际贸易促进委员会



China Council for the Promotion of International Trade
China Chamber of International Commerce

证明书

CERTIFICATE

号码 No!01100B0/44667

兹证明：在所附发明转让书上的中国医学科学院药物研究所刘刚、薛海、马涛、陈子伟和王琳的签字及该研究所的印章属实。

Por el presente se hace constar que son auténticas las firmas de Liu Gang, Xue Hai, Ma Tao, Chen Ziwei y Wang Lin, de Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, y el sello de este mismo Instituto, que aparecen en la adjunta Asignación de Invención.



Authorized
Signature : SunJia

日期：2010 年08月23日

(Date: AUG. 23, 2010)

7

INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned [inventor's name]

Gang LIU; Hai XUE; Tao MA; Ziwei CHEN; Lin WANG

domiciled in [inventor's address]

No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050, P.R. China

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSON and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, as attorney with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for

[title of invention] **TETRIACYCLODIPYRANYL COUMARINS AND THE ANTI-HIV AND ANTI-TUBERCULOSIS USES THEREOF**

to be issued in the name of

[applicant's name] **Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences**

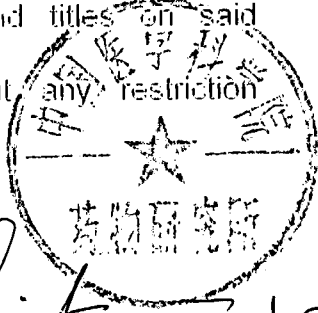
domiciled in [applicant's address] **No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050, P.R. China**

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever.

Given and signed in **Beijing**

Inventor(s),

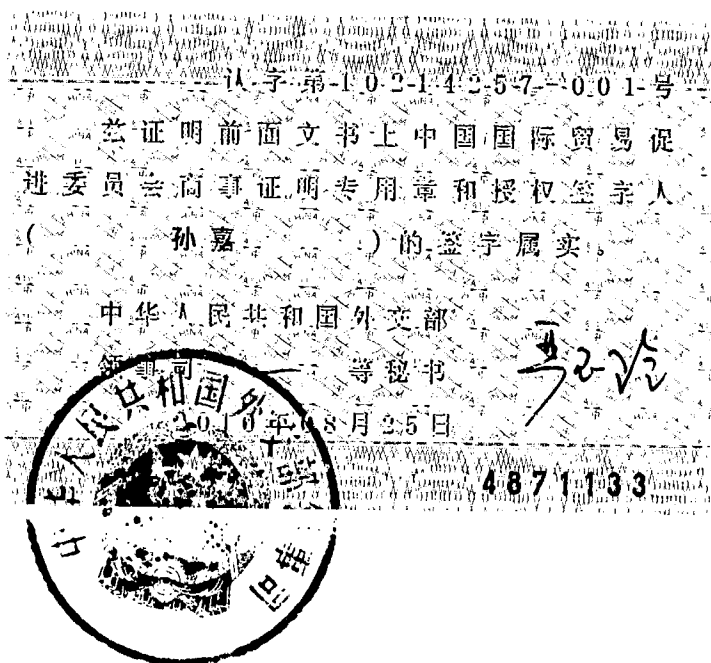
1. Gang LIU
2. Hai XUE
3. Tao MA
4. Ziwei CHEN
5. Lin WANG



[Handwritten signatures and names of the inventors:]

Xue Hai
Ma Tao
Ziwei chen
Lin Wang

[Chinese characters next to signatures:]
薛海
马涛
陈子伟
王琳



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 OCT -5 A 10 341
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN BEIJING No. 1836
Previo la confrontación correspondiente DA FE de que
la firma que aparece en este documento es similar a la
REGISTRADA aquí por la señora

YAN YULING

PRIMER SECRETARIO del Departamento Consular del
Ministerio de Relaciones Exteriores de China

BEIJING, 1 DE SEPTIEMBRE DE 2010

Jaif Mezher El Kan
JAIFA MEZHER EL KAN
Ministro Consejero Encargado
de Funciones Consulares

CONSULADO DE COLOMBIA BEIJING	
PAGADOS	
IMPUESTO DE TIMBRE NACIONAL	US\$ 10.00
DEPECHOS FONDO ROTATORIO	US\$ 20.00
TOTAL PAGADO	US\$ 30.00
(Treinta Dólares)	

COPIA DE LA FIRMA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
034253
Jaif Mezher El Kan

9

TRADUCCIÓN No. 11.941 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, hecha por Maria Mercedes Uricoechea, traductora/intérprete oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981, expedida por el Ministerio de Justicia. Bogotá, 6 de octubre de 2010.

CESIÓN DE INVENCION a INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDIAL SCIENCES. Legalizaciones subsiguientes.

CESIÓN DE INVENCION

Los suscritos

Gang LIU; Hai XUE; Tao MA; Ziwei CHEN; Lin WANG:

domiciliados en

No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050, P.R. China

por la presente nombran a los Doctores GERMAN CASTILLO GRAU Y/O ADRIANA CASTILLO GIBSON Y/O LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas situadas en la Carrera 13 No. 37-42, Piso 12 en Bogotá, como apoderados con poder amplio y suficiente, incluidos los de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, solicitar y obtener de los despachos y autoridades colombianas la Patente de Invención para:

COUMARINAS DE TETRIACICLODIPIRANILO Y LOS USOS ANTI-VEHI Y ANTI-TUBERCULOSIS DE LAS MISMAS

(TETRIACYCLODIPYRANYL COUMARINS AND THE ANTI-HIV AND ANTI-TUBERCULOSIS USES THEREOF)

para que sea expedida en nombre de

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

domiciliada en: **No. 1, Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050, P.R. China**

 **María Mercedes Uricoechea T.**
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

a la que se han cedido todos los derechos y títulos en dicha invención/creación para el territorio de Colombia, sin ninguna restricción.

Dado y firmado en Beijing

Firma de Inventores.

1. Gang LIU;
2. Hai XUE;
3. Tao MA;
4. Ziwei CHEN;
5. Lin WANG

(SELLO)

LEGALIZACIONES

EN ESPAÑOL: Legalización por el Consejo de China para la Promoción de Comercio Internacional – Cámara de Comercio Internacional de China, fecha 23 de agosto de 2010, bajo el No. 01100B0/44667.

Legalización en chino por el Departamento Consular del Ministerio de Relaciones de China

EN ESPAÑOL: La legalización de la firma y cargo anterior por parte del Consulado de Colombia en Beijing, de fecha 1 de septiembre de 2010, bajo el No. 1836; y por legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, de fecha 5 de octubre de 2010, bajo el No. 034253.

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319.274 BOGOTÁ

TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCION OFICIAL NO. 11.941

Maria Mercedes
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 OCT -8 A 11:19
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COPIA FIEL Y COMPLETA
DOCUMENTO ORIGINAL
AS FUNDACIONES

Man Uricechea
034253

RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

RECIBO LEGALIZACION

u

COMPUESTOS DE DIPIRANO-CUMARINA TETRACÍCLICOS CON ACTIVIDADES
ANTI-VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y ANTI-MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS

5

CAMPO DE LA INVENCION

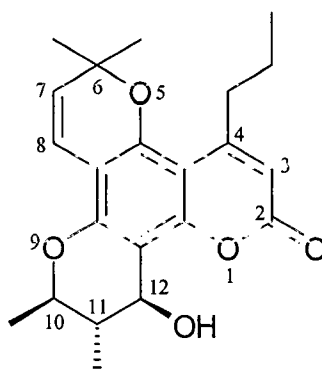
La presente invención se relaciona con compuestos que inhiben la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) y posee actividades anti-*Mycobacterium tuberculosis* (TB). La presente invención también se relaciona con la síntesis de los compuestos y con el uso de tales compuestos como fármacos candidatos efectivos para el tratamiento de las infecciones con VIH-1 y/o TB en pacientes. De manera más específica, esta invención se relaciona con ciertos derivados de dipirano-cumarina tetracíclicos que poseen tanto actividades anti-VIH-1 como anti-TB.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por la infección con VIH es una enfermedad infecciosa maligna que afecta la salud de los humanos, y una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los humanos. Desde que el primer caso de un paciente con SIDA se reportó en los Estados Unidos en 1981, la FDA ha aprobado un total de 22 diferentes fármacos para el tratamiento de los pacientes con SIDA en la clínica. Aunque se utilizó el tratamiento en combinación exitoso de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la mayoría de los pacientes con SIDA todavía no pueden curarse hasta ahora. Debido a que los fármacos anti-VIH lanzados actualmente son caros y tóxicos, es difícil para la administración de los pacientes infectados con VIH durante una terapia a largo plazo. Además, el surgimiento de resistencia a

los fármacos ocurre frecuentemente, conduciendo a que la terapia tenga que detenerse. Así, es un objetivo buscado largamente de los países y farmacólogos, desarrollar fármacos altamente efectivos contra no sólo las cepas silvestres, sino también las cepas resistentes del VIH, con propiedades de baja toxicidad y baratos.

En 1992, los investigadores del instituto nacional del cáncer (NCI) de los Estados Unidos, reportaron 8 derivados de dipirano-cumarina novedosos que contienen anillos tricíclicos y tetracíclicos con actividades anti-VIH-1 (J. MED. CHEM. 1992, 35, 2735), que se aislaron primero de una planta de la selva tropical (*Calophyllum lanigerum*) en Malasia. Entre ellos, el más activo (+)-calanolida A (2), exhibió un valor de EC_{50} de 0.1 μM y un valor de TC_{50} de 20 μM , respectivamente. El índice terapéutico (TI) está dentro de 16-279 (J. MED. CHEM. 1996, 39, 1303). Cuando la concentración alcanzó 0.1 μM , la (+)-calanolida A no sólo inhibió una replicación del VIH-1, sino también protegió las células CEM-SS (células linfoblásticas T humanas) del ataque del VIH-1. La (+)-Calanolida A es activa contra las cepas resistentes a AZT (G-9106) del VIH-1, así como TIBO de las cepas A17 resistentes a la piridinona. Los estudios experimentales demostraron además que la (+)-calanolida A se sinergizaba bien con la primera línea de inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (NRTI) contra el VIH-1, tales como AZT u otros NNRTI contra el VIH-1 en la práctica clínica presente. En consecuencia, la (+)-calanolida A está confirmada como un inhibidor novedoso de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos del VIH-1.



5

Una reciente investigación *in vitro* también demostró que los compuestos de *calophyllum* del fármaco anti-VIH-1 naturales son activos contra la TB (Bioorg. Med. Chem., 2004, 1199-1207). La (+)-calanolida A inhibió la cepa H37Rv cultivada con MIC₉₀ de 3.13 µg/mL. Muchos pacientes con SIDA murieron como resultado de una variedad de infecciones, en las cuales las infecciones causadas por *Mycobacterium Tuberculosis* ocurrieron con frecuencia. El encontrar un nuevo compuesto activo que pueda inhibir directamente el virus del VIH y anti-TB tiene un significado importante en el estudio de prolongar la vida de los pacientes con SIDA y reducir la proporción de muerte de los pacientes causada por la infección con TB.

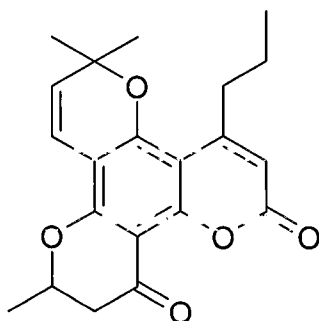
En el tratamiento de los pacientes de VIH y TB, las estrategias actuales, tales como las terapias de HAART y los fármacos antituberculosis, siempre pueden resultar en efectos colaterales relacionados, incluyendo náusea, vómito, sarpullido, función anormal del hígado y lo similar, la terapia para el VIH tiene que detenerse. La interrupción del tratamiento resulta en una probabilidad más alta de infecciones con el virus. Así, el encontrar un agente farmacéutico que pueda utilizarse para el tratamiento de las infecciones con VIH y TB en los pacientes, tiene un significado importante.

Debido al bajo contenido de los compuestos de *calophyllum* naturales en las plantas, la cantidad de estos compuestos que puede extraerse de las plantas es muy limitada. Plantearía el riesgo de destruir el medio ambiente para obtener

14

una gran cantidad de los compuestos. Chenera y Kucherenko et al., reportaron las rutas sintéticas de la calanolida A racémica, respectivamente (J Org Chem, 1993, 58, 5605; Tetrahedron Lett, 1995, 36, 5475). Los presentes inventores también reportaron la síntesis total de la calanolida A racémica y la 11-dimetil calanolida A (Acta Pharmaceutica Sinica, 1999, 34 (9): 673; Chinese Chem. Lett. 1997, 8: 859, Chinese Chem. Lett. 1998, 9: 433). En el 2003, los presentes inventores han solicitado la patente China (Número de Solicitud: 03123628, 6, CN154849A), que describe un nuevo método de síntesis utilizando PPA como un reactivo de reacción para proporcionar de manera selectiva un intermediario clave de la cumarina tricíclica a gran escala. De hecho, es importante identificar los compuestos con una actividad mejorada, modificando la estructura del compuesto **2**, y reduciendo el centro quiral de la estructura basándose en los resultados de la investigación actual.

En una investigación adicional, los presentes inventores encontraron que el compuesto **3** tienen un nivel de actividad similar contra el VIH-1 en comparación con el compuesto nativo original (+)-calanolida A *in vitro*; aunque el compuesto **3** tiene dos carbonos del centro quiral menos, y es más simple y más conveniente de sintetizar. El compuesto **3** puede obtenerse del floroglucinol como materia prima a través de tres pasos de reacción. A través del desarrollo estructural adicional al compuesto **3**, se ha logrado la invención.



3

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula general (I), (II) o (III), o una forma ópticamente activa, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se utiliza como un fármaco.

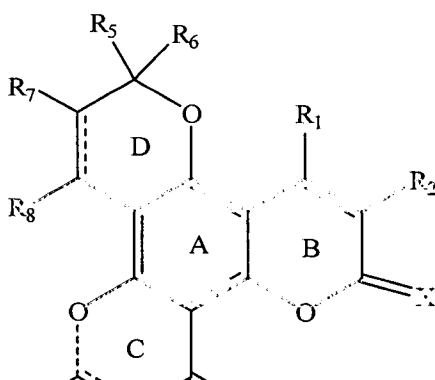
En otro aspecto, la presente invención también se relaciona con un proceso para preparar el compuesto de fórmula general (I), (II) o (III), o una forma ópticamente activa, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se utiliza como un fármaco.

En aún otro aspecto, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula general (I), (II) o (III), una forma ópticamente activa, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente.

En aún otro aspecto, la presente invención también se relaciona con el uso del compuesto de fórmula general (I), (II) o (III) para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad que resulta de la infección con VIH-1, incluyendo el SIDA y una enfermedad que resulta de la infección con *Mycobacterium Tuberculosis* (TB).

Además, la presente invención también se relaciona con un método para tratar la infección con VIH y la infección con TB.

De manera específica, en el primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (I):



5

o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

10

$\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono, --- en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono o ningún enlace;

$\equiv$ en el anillo D es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono;

15

X es O o S;

R₁ es ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico puede cada uno estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno;

20

R₂ es H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico puede cada uno estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno; o R₁ y R₂ junto con el anillo B, pueden formar un anillo alicíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

25

30

R₃ es H, alquilo de C₁₋₆, arilo, o metileno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos halógeno, ciano, azido, amino, amino sustituido y aminoamida sustituida, sulfonilamida sustituida, ureido sustituido, tioureido sustituido, guanidino sustituido y grupos sustituidos seleccionados de arilo o alquilo;

R₄ es H, metilo o etilo, con la condición de que cuando R₁ es fenilo y R₂ es H, R₃ y R₄ son grupos metilo, en donde R₃ y R₄ son trans o cis; cuando R₄ es H y $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono, R₃ puede ser un grupo dimetilo; además, R₃ y R₄ pueden, junto con el átomo de carbono C₁₀ y C₁₁ al cual están unidos cada uno, formar un anillo de carbono saturado de 3 miembros y/o 6 miembros adicional;

R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, alquénilo, y un grupo fenilo sustituido con nitro, amino, ciano o halógeno;

R₇ es H o alquilo de C₁₋₆; R₈ es H o alcóxilo de C₁₋₆; con la condición de que cuando $\equiv$ en el anillo D es un enlace sencillo carbono-carbono, R₈ es alcóxilo; cuando R₇ y R₈ son H, $\equiv$ en el anillo D es un enlace doble carbono-carbono.

Los compuestos preferidos de fórmula general I y los varios intermediarios relacionados y subproductos en su procedimiento de síntesis, son aquéllos en donde X es O, R₅ y R₆ son metilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono, y $\equiv$ en el anillo D es un enlace doble carbono-carbono.

Entre aquellos compuestos mencionados anteriormente, de manera más preferida, R₁ es alquilo de C₁₋₆, R₂ es H o halógeno, R₄ es H; en donde R₃ puede ser dimetilo.

En los compuestos preferidos mencionados anteriormente, R₁ y R₂ pueden, junto con el átomo de carbono al

cual están unidos, formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional.

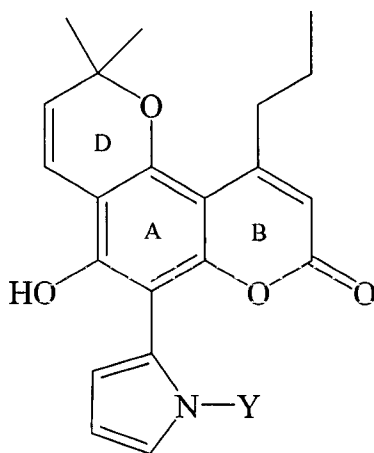
De manera alterna, R_1 es alquilo de C_{1-6} , R_2 es H, R_3 y R_4 pueden juntos unos con otros o junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un anillo de 3 miembros o 6 miembros adicional.

En otro aspecto, los compuestos también pueden ser los compuestos de fórmula general (I), en donde X es O, ambos de R_5 y R_6 son metilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace doble carbono-carbono.

De manera alterna y preferida, los compuestos de fórmula general (I) son aquéllos en los cuales X es S, R_4 es H, ambos de R_5 y R_6 son metilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono.

Además, el compuesto de fórmula general (I) también puede ser aquéllos en los cuales R_1 es alquilo de C_{1-6} , R_2 es H o halógeno, R_3 es metilo, R_4 es H, uno de R_5 y R_6 es H y el otro es alquilo de C_{1-6} , alquenilo, alcoxilo o arilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono.

Además, cuando el compuesto de cumarina tetracíclica de la reivindicación 1, en el cual R_3 es un grupo CH_2Br se hace reaccionar con aminas primarias, ocurre una reacción de rearrreglo conduciendo a que el anillo C se abre con la estructura del anillo A tricíclico, B y D no cambian. Por lo tanto, los compuestos se vuelven entonces de la estructura de la fórmula general 1'



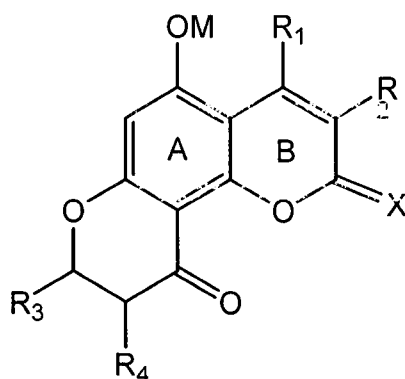
5



20

en donde Y se selecciona del grupo que consiste de grupos amina primaria y grupos sustituidos, tales como una cadena de alquilo de C₁₋₁₀, diferentes anillos aromáticos o no aromáticos, así como un anillo heterocíclico, tal como isopropilo, 2-metilen piridina y 2-metilen furano.

La presente invención también se relaciona con un compuesto de fórmula general (II):



(II)

o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R₁ es ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico puede cada uno estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno;

R₂ es H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico puede cada uno estar no sustituido o sustituido de manera selectiva con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

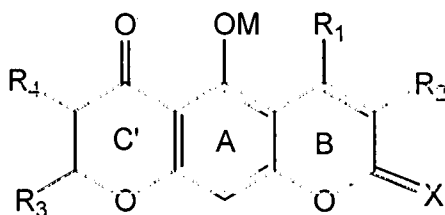
que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno; o R₁ y R₂ junto con el anillo B pueden formar un anillo alicíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R₃ es H, alquilo de C₁₋₆, arilo, o un metileno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos halógeno, ciano, azido, amino, amino sustituido y aminoamida sustituida, sulfonilamida sustituida, ureido sustituido, tioureido sustituido, guanidino sustituido y grupos sustituidos seleccionados de arilo o alquilo;

R₄ es H, metilo o etilo, con la condición de que cuando R₁ es fenilo y R₂ es H, R₃ y R₄ son grupos metilo, en donde R₃ y R₄ son trans o cis; cuando R₄ es H y $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono, R₃ puede ser un grupo dimetilo; además, R₃ y R₄ pueden, junto con el átomo de carbono C₁₀ y C₁₁ al cual están unidos cada uno, formar un anillo de carbono saturado de 3 miembros y/o 6 miembros adicional;

M es H, alquilacilo de C₁₋₄ (alcanoilo), un grupo *p*-toluensulfonilo o alquilo de C₁₋₄.

La presente invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula general (III):



(III)

o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R₁ es ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₆

22

sustituido con un heterociclilo, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterociclilo puede cada uno estar no sustituido o sustituido de manera selectiva con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcóxido de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno;

R₂ es H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterociclilo puede cada uno estar no sustituido o sustituido de manera selectiva con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcóxido de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno; o R₁ y R₂ junto con el anillo B pueden formar un anillo alicíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R₃ es H, alquilo de C₁₋₆, arilo, o un grupo metileno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos halógeno, ciano, azido, amino, amino sustituido y aminoamida sustituida, sulfonilamida sustituida, ureido sustituido, tioureido sustituido, guanidino sustituido y grupos sustituidos seleccionados de arilo o alquilo;

R₄ es H, metilo o etilo; con la condición de que, cuando R₁ es fenilo y R₂ es H, R₃ y R₄ son grupos metilo, en donde R₃ y R₄ son trans o cis; cuando R₄ es H y $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono, R₃ puede ser un grupo dimetilo; además, R₃ y R₄ pueden, junto con el átomo de carbono C₁₀ y C₁₁ al cual está unido cada uno, formar un anillo de carbono saturado de 3 miembros y/o 6 miembros adicional;

M es H, alquilacilo de C₁₋₄, un grupo p-toluensulfonilo o alquilo de C₁₋₄.

Definiciones

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros ópticos" pretende incluir, cuando existe un centro de carbono no simétrico en la molécula, cualesquier enantiómeros, diastereómeros, mezcla de enantiómeros y diastereómeros en cualesquier relaciones, y una mezcla racémica de los mismos y lo similar.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables", significa cualesquier sales de adición de base de un compuesto, que pueden formarse por un grupo carboxi presente en el compuesto en complejo con el metal alcalino o el metal alcalinotérreo tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, etc.; o con amoniaco y/o un grupo amina orgánico; o cualesquier sales adicionales ácidas que pueden formarse por un grupo amino presente en el compuesto con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, los ácidos inorgánicos incluyen ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y así sucesivamente; los ácidos orgánicos incluyen ácido oxálico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido sulfónico y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no están limitadas a alguna sal en particular.

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" describe un complejo molecular que comprende un compuesto de una fórmula general descrita anteriormente y un solvente orgánico o agua, en donde el complejo contiene el solvente orgánico o la molécula de agua o tiene agua o moléculas de solvente incluidas en las redes cristalinas del compuesto, que son detectables mediante la tecnología analítica en el campo. Los solventes farmacéuticamente aceptables adecuados para los propósitos de la presente invención, incluyen aquéllos que no afectan la actividad biológica de los compuestos (tales como agua, etanol,

24

ácido acético, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfoxido de dimetilo (DMSO), o cualesquier otros solventes conocidos muy bien o confirmados fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica. El compuesto de la presente invención puede formar un hidrato u otro solvato. Se sabe que el hidrato se forma durante el secado por congelación del compuesto y el agua juntos, y el solvato se forma mediante la condensación de una solución del compuesto en un solvente orgánico adecuado. En consecuencia, tanto el hidrato como el solvato también están incluidos en la presente invención.

En la presente invención, el término "alquilo", significa grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono.

El término "alcoxilo" significa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

El término "halógeno" o "halo" indica flúor, cloro, bromo o yodo como un grupo sustituyente; cuando halógeno es un grupo sustituyente, el número de sustituyentes puede ser uno, dos o tres.

El término "arilo" incluye fenilo, fenilo sustituido (en donde el grupo sustituido comprende uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, ciano, nitro o halógeno).

El término "heterocíclico" como se utiliza en la presente invención, representa un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros estable, que está saturado o no saturado, y que consiste de átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse y los

heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. De manera preferida, el anillo heterocíclico se indica como un anillo de seis miembros, tal como piridina, piperidina, piperacina, morfolina y tiomorfolina, etc.

5 En la presente invención, cuando las fórmulas estructurales contienen "" o "" o en la presencia de un signo similar, esto indica que el enlace covalente se localiza por encima del papel o por debajo del papel, respectivamente; nótese que a menos que se especifique, este tipo de configuración pretende ser relativa. De manera similar, cuando se hace referencia a "cis" o "trans", sólo representan la orientación relativa entre los grupos, a menos que se especifique.

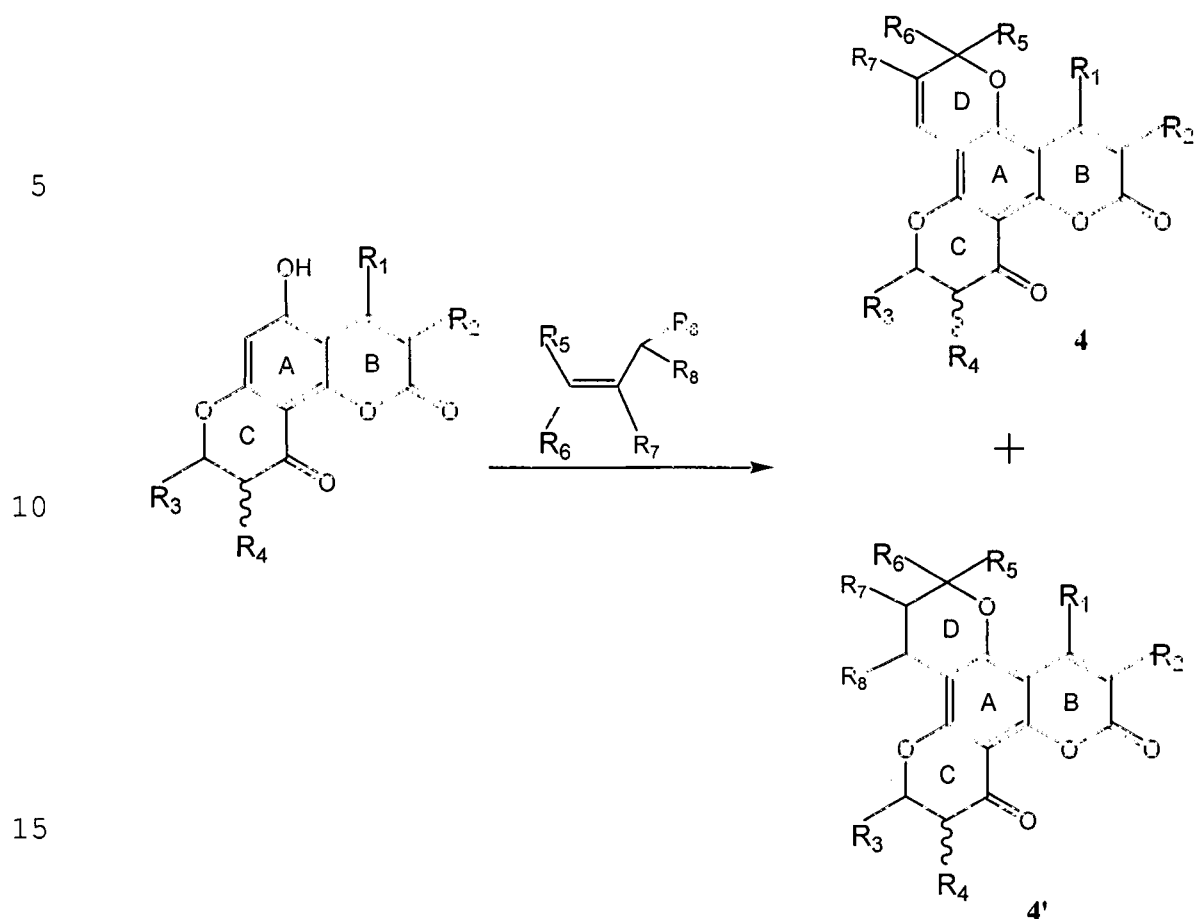
15 En la presente invención, los compuestos que tienen el signo de "" en el anillo C, representan compuestos que no se han resuelto quiralmente y son una mezcla de dos (o más de dos) isómeros quirales.

20 Los compuestos de fórmula (I) también pueden aparecer en sus formas o derivados protegidos, incluyendo aquéllos que no están especificados en la presente. Estas formas o derivados son fácilmente evidentes para aquéllos con experiencia en esta técnica, todos deben estar contenidos en el alcance de la invención.

25 En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona también con un proceso para preparar el compuesto de fórmula general (I), (II) o (III).

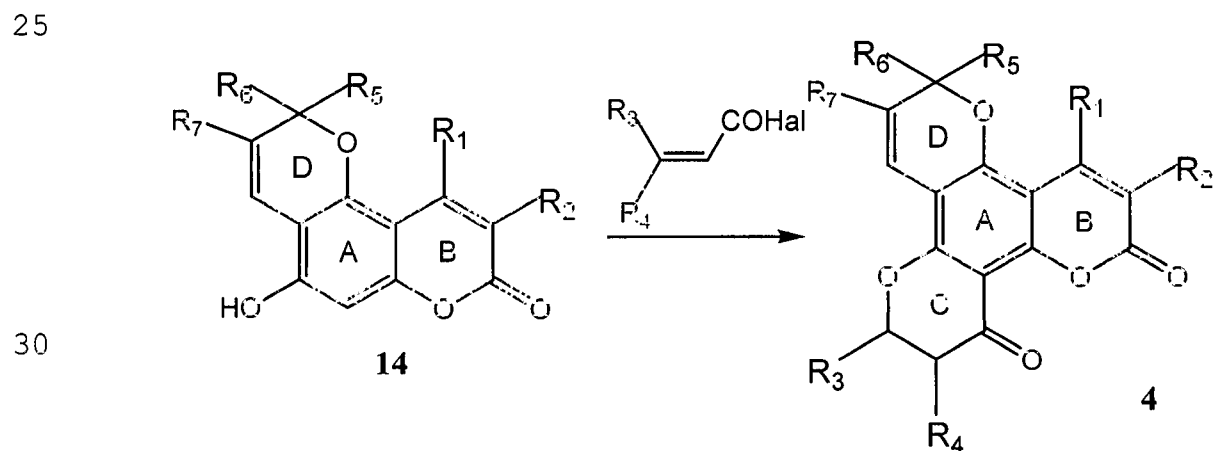
30 Además, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto de cumarina tetracíclica de la fórmula general siguiente (4 y 4'), que está caracterizado en que el compuesto con el anillo D se obtiene de un compuesto de cumarina tricíclica con los anillos A, B y C bajo irradiación

con microondas como la reacción química siguiente:



en donde R_1 - R_8 son como se definió con relación a la fórmula general (I).

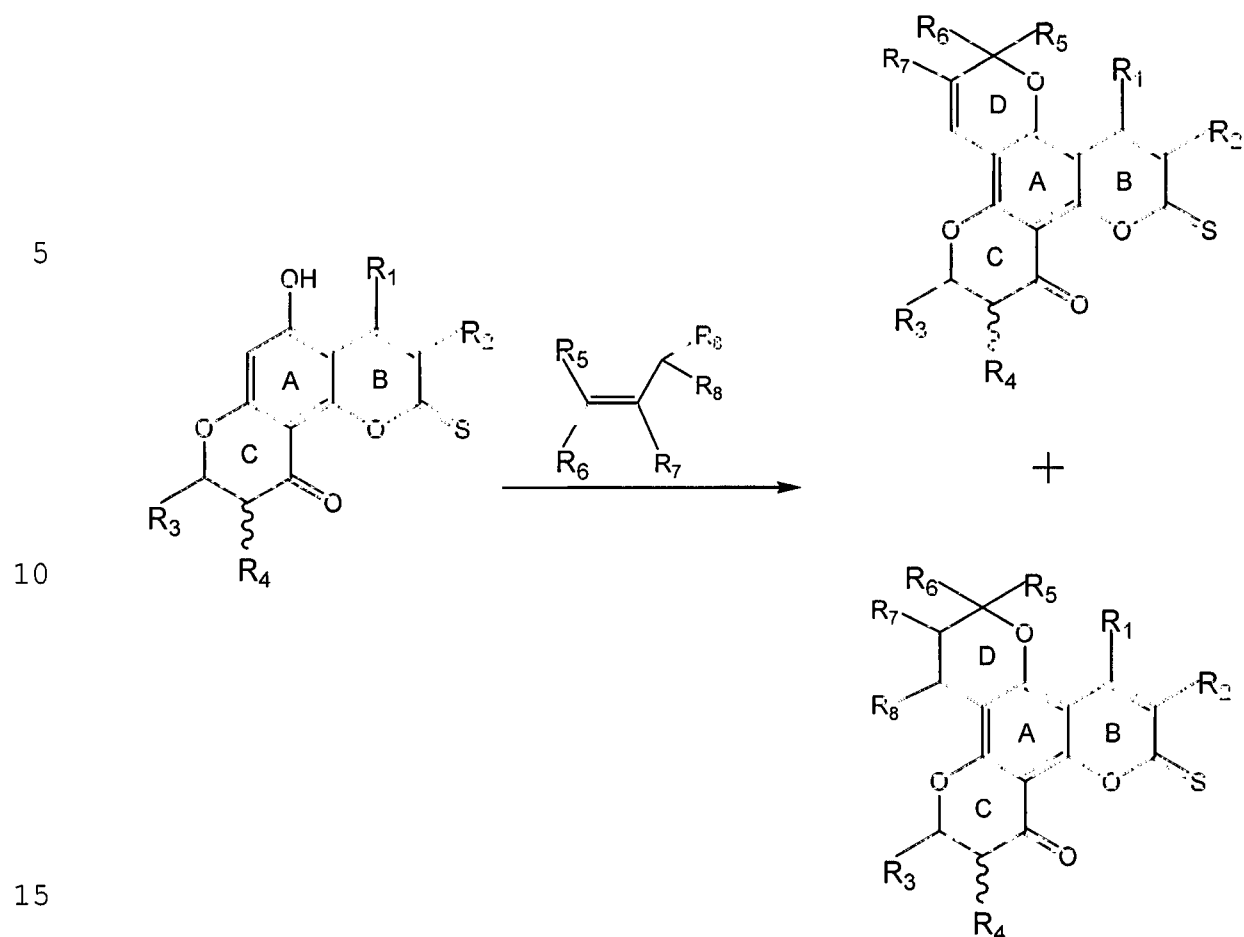
La presente invención también se relaciona con un proceso para preparar un compuesto de tetraciclocumarina **4**, que está caracterizado en que el compuesto de cumarina tricíclica **14** con los anillos A, B y D, se hace reaccionar con un haluro de acilo del ácido α, β insaturado para formar el anillo C:



en donde R_1-R_7 son como se definió con relación a la fórmula general (I).

5 La presente invención se relaciona además con un proceso para preparar el compuesto de fórmula general (I), en el cual X es S, que está caracterizado en que el compuesto se sintetiza a través de la construcción el anillo D del compuesto de cumarina tricíclica con los anillos A, B y C de acuerdo con el proceso anterior:

10



en donde R₁-R₈ son cada uno como se definieron en la descripción anterior.

20 Particularmente, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de los compuestos de cumarina tetracíclicos a través de los siguientes esquemas de reacción 1-6.

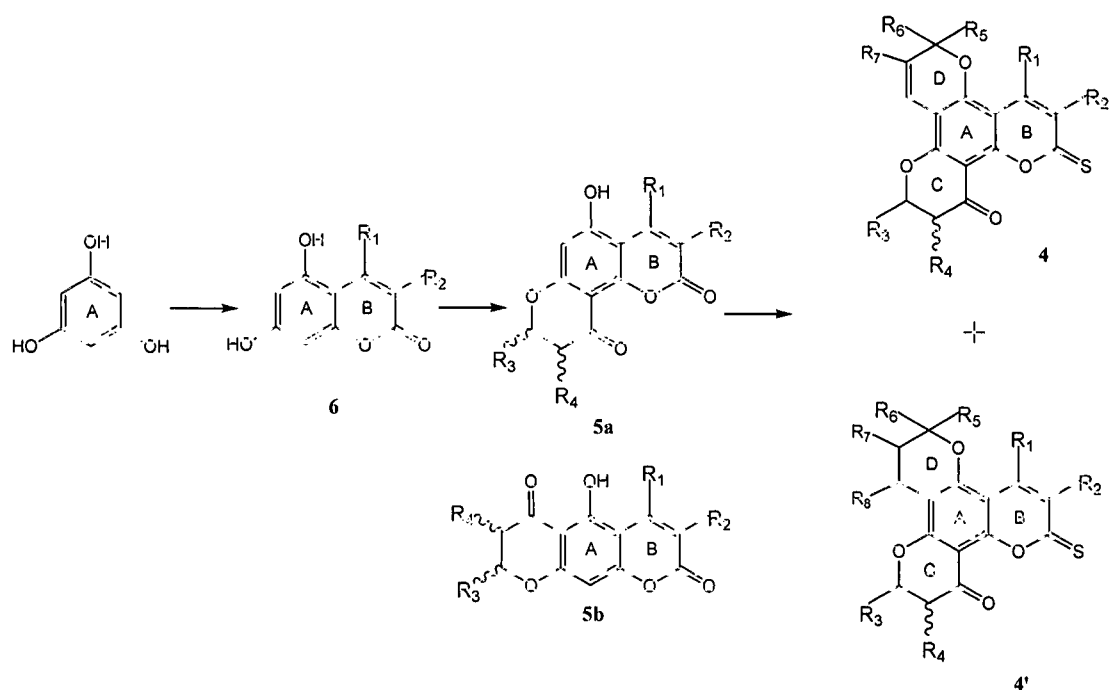
25 El propósito de la presente invención, es proporcionar un procedimiento (esquema de reacción 1) para la síntesis del compuesto 4 a través de una reacción de Pechman mejorada para ofrecer la cumarina (6) del floroglucinol como la materia prima, caracterizado en que el metanol saturado con gas HCl seco se utiliza para reemplazar la catálisis usual con ácido sulfúrico. Se logran buenos rendimientos a temperatura ambiente para la reacción de condensación del floroglucinol con los acetato de α -sustituido- α -alquilacil etilo (alcanoilo), tales

30

como propionilacetato de etilo, butirilacetato de etilo, benzoilacetato de etilo en el gas HCl que contiene metanol. De acuerdo con un método previo (CN1548439A), la reacción del compuesto **6** obtenido con el ácido crotonico en PPA, que actúa
5 tanto como el solvente y como un catalizador para la ciclización, proporciona los cromenos (**5a**) en un alto rendimiento y un subproducto menor (**5b**). La característica adicional es construir el anillo D del compuesto **5a** para sintetizar el compuesto tetracíclico (**4**) mediante la ayuda de catálisis con microondas, un nuevo medio sintético, como se
10 muestra en el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema de reacción (1):

5



10

15

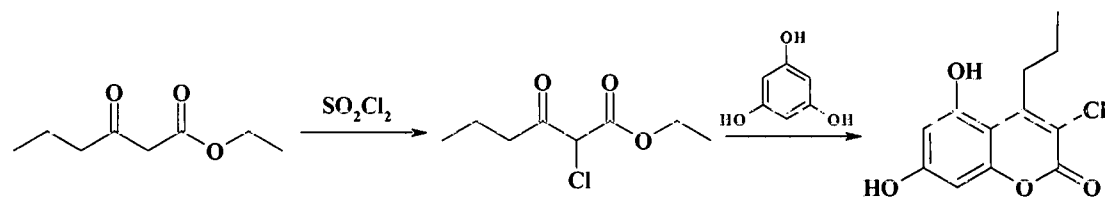
Todos los compuestos mencionados anteriormente son racematos. R_1 - R_8 son como se definieron en la descripción anterior.

En donde los acetatos de α -sustituido- α -alcanoil etilo utilizados en la reacción de Pechman se obtienen con los métodos de:

20

(1) Un átomo de cloro se introduce en la posición R_2 de la cumarina (6) mediante la reacción (Capon O., Buisson D., Larcheveque M., et al. *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6 (9): 2199-2210). El reemplazo adicional del átomo de cloro con los reactivos relacionados puede introducir más diversidad en la posición R_2 , tal como el reemplazo del átomo de cloro a través de reactivos nucleofílicos.

25

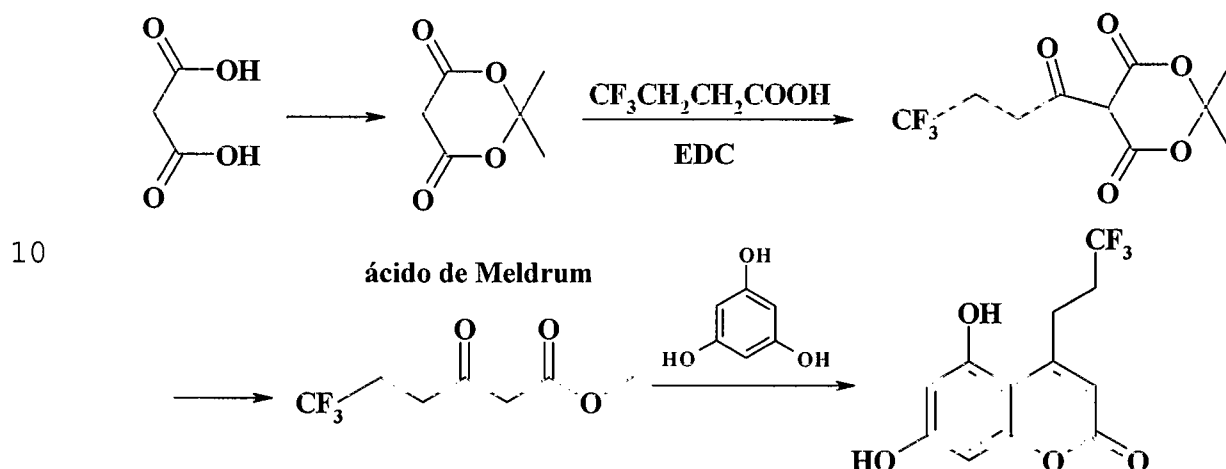


30

(2) La reacción del ácido malónico con acetona resultó en el ácido de Meldrum (Lerner L., Neeland E. G.,

Ounsworth J. P., et al. *Can J Chem*, 1992, 70 (5): 1427-1445).

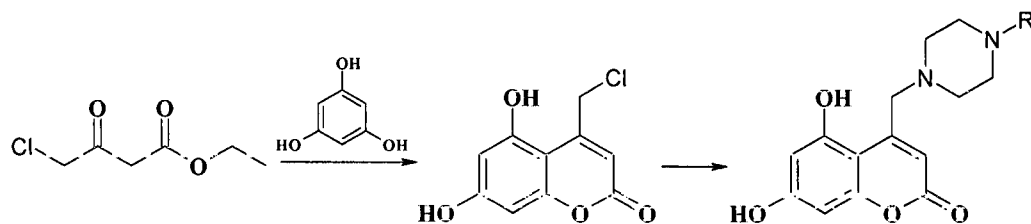
La condensación del ácido de Meldrum con cualquier ácido orgánico ofreció diversidad en la posición α del ácido de Meldrum. Además, la diversidad se introdujo en la posición R_1 mediante la reacción del floroglucinol.



15 (3) Otra característica de la presente invención es proporcionar un grupo cloroetilo en la posición R_1 mediante la reacción de Pechman mejorada con el éster α -cloro- α -sustituido- α -alcanoil acético, tal como

20 El átomo de cloro del grupo cloroetilo en la posición R_1 puede reemplazarse por varias reacciones para introducir más diversidad, tal como la reacción nucleofílica sustituida (como se muestra en el esquema de reacción siguiente), la reacción con el reactivo de Grignard, la reacción de Wittig y así sucesivamente.

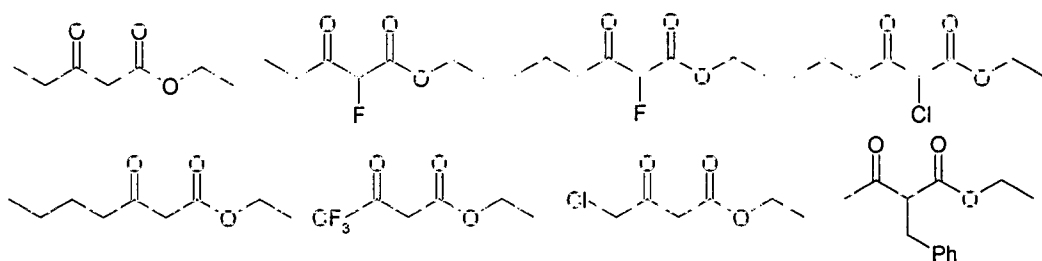
25



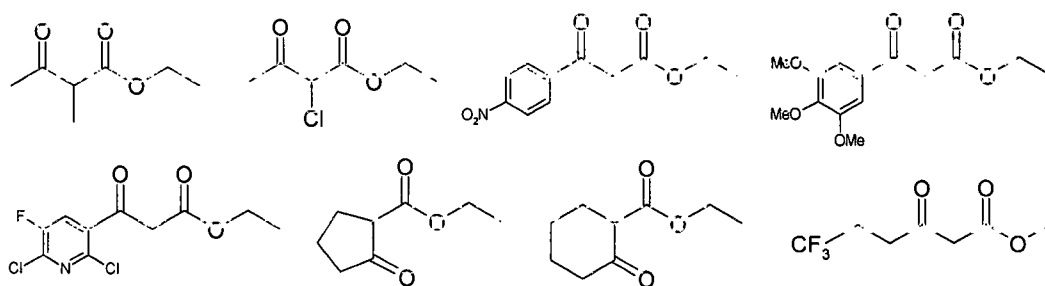
30 La presente invención utiliza los bloques de construcción mostrados a continuación para introducir diversidad

en la posición R₁ y/o R₂ y ha investigado las relaciones de actividad con la estructura (SAR) para anti-VIH-1 y anti-TB de los mismos.

5

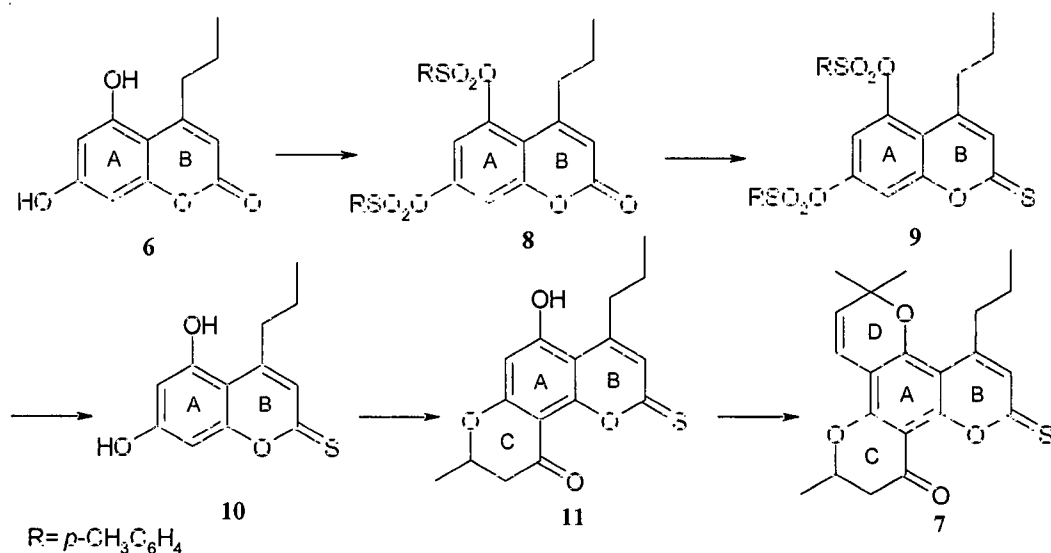


10



2. El método sintético del compuesto de fórmula general I, en el cual X es S, se describe en el esquema de reacción 2. Después de que el compuesto (6) se obtiene como se describió anteriormente, ambos grupos hidroxilo de 6 se protegen con grupos tales como el grupo *p*-metilfenilsulfonilo para proporcionar el compuesto 8. 8 reacciona con un agente de tionación para proporcionar el compuesto 9, en el cual el grupo C=O es reemplazado por el grupo C=S en la posición C2. La eliminación de dos grupos protectores proporciona el compuesto 10. En consecuencia, la construcción del anillo C (11) y el anillo D (4) se termina posteriormente. La reacción se muestra en el siguiente esquema de reacción 2:

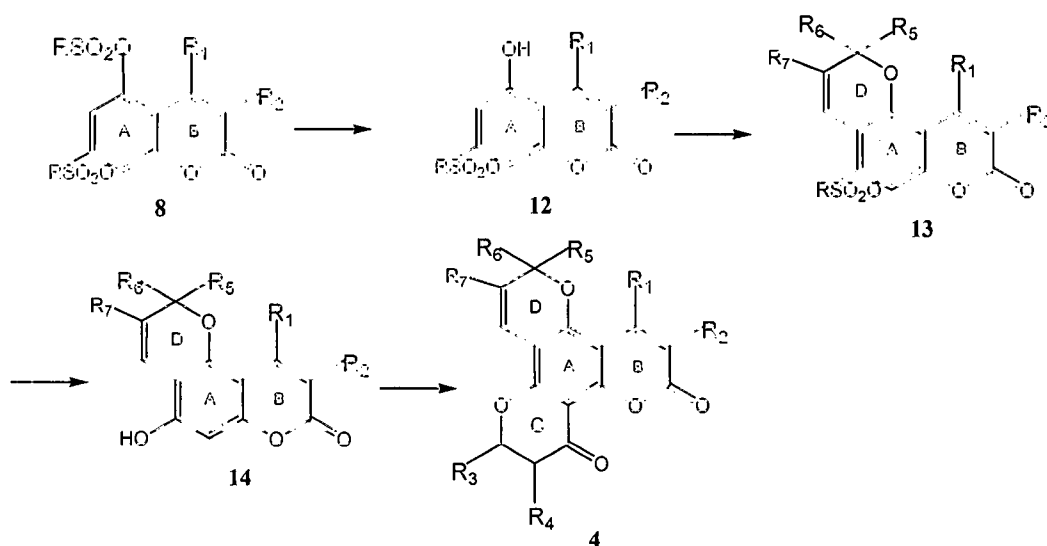
Esquema de reacción 2



34

3. Otro propósito de la presente invención es proporcionar una estrategia sintética novedosa para el compuesto de **4** (esquema de reacción 3), caracterizado en que los dos grupos protectores del compuesto **8** se eliminan de manera selectiva bajo condiciones de reacción diferentes. El 5-OH está libre de manera selectiva primero, para proporcionar el compuesto **12**, posteriormente el anillo D se construye para ofrecer el compuesto **13**. La eliminación del grupo protector restante da el 7-OH compuesto de **14**, lo que permite construir el anillo C en el último paso. El tratar esta estrategia sintética novedosa, es valioso con su regioselectividad de la reacción para síntesis a gran escala de una biblioteca química en una síntesis de manera paralela.

Esquema de reacción 3

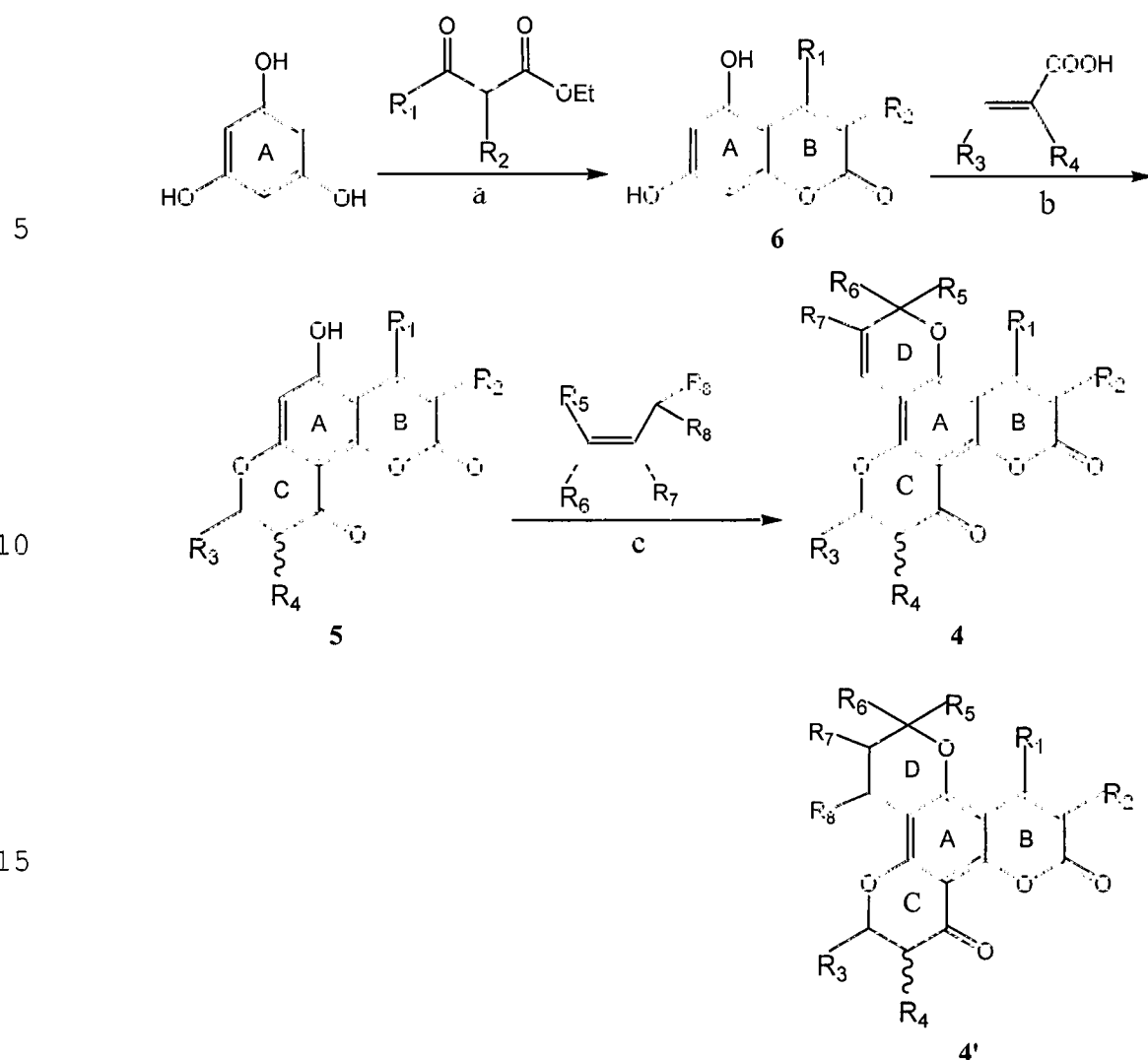


En donde, R₁-R₇ son como se definió anteriormente.

El método de síntesis de la presente invención se detalla como sigue.

4. Las condiciones de reacción específicas del primer método de síntesis de presente invención se indican en el esquema de reacción 4. El compuesto 6 se sintetiza del floroglucinol como la materia prima que se hace reaccionar con acetato de β -ceto-etilo en metanol saturado con gas HCl seco. El anillo tricíclico del compuesto 5 puede obtenerse vía el procedimiento descrito anteriormente. El anillo D se construye finalmente para proporcionar el compuesto 4 mediante catálisis con microondas. Cuando se compara con el método convencional, este método tiene las ventajas de un tiempo de reacción acortado de manera significativa, un rendimiento incrementado, operación experimental simplificada y es adecuado para una reacción en paralelo extensa. La reacción se muestra en el siguiente esquema de reacción 4:

Esquema de reacción 4:



En donde, R_1 - R_8 son como se definió anteriormente.

En la reacción *a*, el compuesto **6** se obtiene del floroglucinol de acuerdo con el método de la literatura (*J. Med. Chem.* 1996, 39: 1303-1313). Por ejemplo, el compuesto **6** se produce mediante la reacción de Pechmann del floroglucinol con los ésteres α -sustituido- α -alcanoil acéticos, tales como el éster acetoacético en la presencia de ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como el catalizador. Los presentes inventores encontraron que el compuesto **6** puede obtenerse utilizando metanol saturado con gas HCl seco como el sistema de reacción. La reacción puede completarse a temperatura ambiente, sin calentamiento. Todo el compuesto **6** producido se cristaliza directamente del sistema de reacción.

Así, el compuesto objetivo puede obtenerse mediante filtración, y no es necesario un paso de purificación adicional. En consecuencia, es un método preferido. Los reactivos adecuados para este primer paso de reacción (a) son reactivos de éster acetoacético que portan los sustituyentes R_1 , R_2 correspondientes, por ejemplo, acetilacetato de etilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de etilo, butirilacetato de γ -trifluoro-etilo, pentanoilacetato de etilo, 4-sustituido-acetilacetato de etilo, 2-sustituido-acetilacetato de etilo, 2-sustituido-butililacetato de etilo, benzoilacetato sustituido con etilo que contiene bencilacetato de etilo, éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanoico, éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexanoico y así sucesivamente. La relación molar entre los reactivos y el floroglucinol varía de 1:1 a 1:2, con una relación preferible siendo de 1:1; la cantidad de solvente utilizado en el medio puede ser la cantidad justa suficiente para disolver completamente el sólido inicial.

Los reactivos utilizados en el segundo paso de reacción *b* consisten de varios ácidos orgánicos α,β no saturados sustituidos correspondientes, tal como ácido crotónico, ácido 3,3-dimetil acroleico y lo similar, que se hace reaccionar con el compuesto **6** de cumarina, para proporcionar el compuesto tricíclico **5** con el anillo A, B y C. La relación molar entre el ácido orgánico α,β no saturado y el compuesto **6** es de 1~1.5:1, con un intervalo preferido de 1~1.2: 1 y un intervalo más preferible de 1.05: 1. Utilizando PPA como un catalizador, la temperatura de la reacción se mantiene a 50°C~100°C, de manera preferida 90°C. El tiempo de reacción es de 0.5-24 horas, de manera preferida 1-10 horas, y de manera más preferida 3-5 horas. Las condiciones de reacción de *b* se ejemplifican en la CN1548439A, pero la invención no está limitada a esas

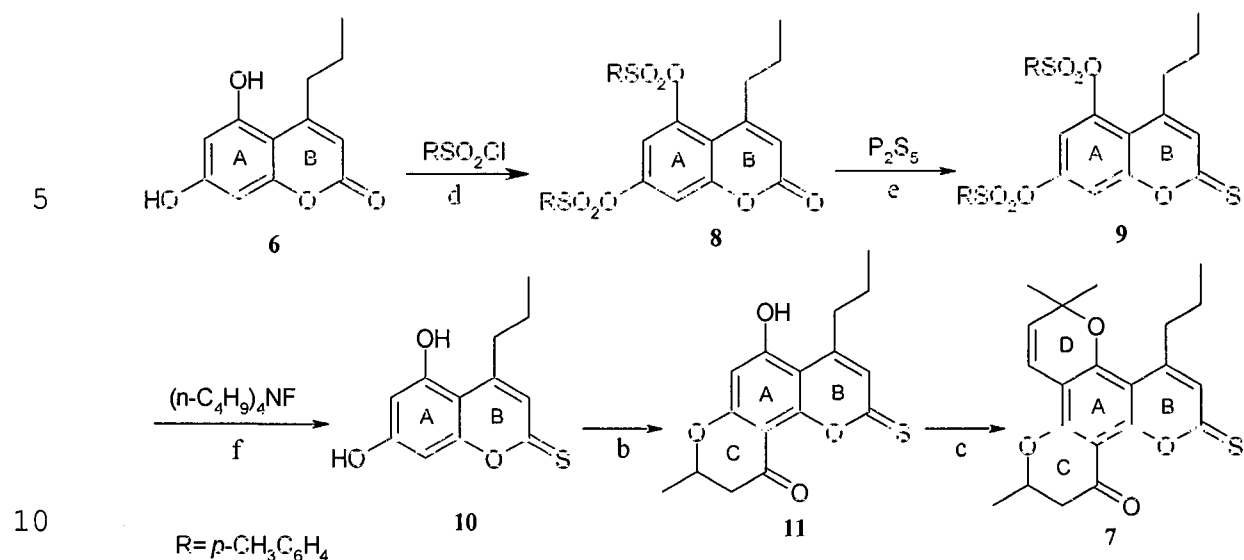
condiciones específicas.

Los reactivos utilizados en el tercer paso de reacción c consisten de acetales de propenal sustituidos con los grupos R_5 y R_6 correspondientes, tales como 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno, 1,1-dietoxil-2-buteno, 1,1-dietoxil-2-propeno, etc.

Los acetales se hacen reaccionar con el compuesto tricíclico (5a) para obtener el producto final de los compuestos de cumarina tetracíclicos 4. La relación molar entre el intermediario tricíclico (5a) y el 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno es de 2-6:1, de manera preferida 3-5:1, y de manera más preferida 4:1. La presente invención encontró que la reacción se acelera de manera significativa por irradiación con microondas, así, el tiempo de reacción se acorta aparentemente. La potencia de las microondas se ajusta a 50-300 watts, de manera preferida 100-200 watts, y de manera más preferida 150 watts. La temperatura de reacción es de 80-200°C, de manera preferida 100-150°C, y de manera más preferida 120°C. El tiempo de irradiación es de entre 10-40 minutos, de manera preferida 20 minutos.

5. La presente invención también se relaciona con un método de síntesis novedoso del compuesto (7). La característica de este método es que dos grupos hidroxilo del compuesto (6) se protegen por grupos tales como el grupo *p*-metilfenilsulfonilo para proporcionar el compuesto (8), y a continuación el reemplazo del grupo C=O con un grupo C=S utilizando un reactivo de tionación para obtener el compuesto (9) como se indica en el esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 5



El propósito del primer paso de reacción (d) es proteger ambos grupos hidroxilo del compuesto (6) con algunos cloruros de sulfonilo. Los reactivos de protección preferidos son cloruro de metilsulfonilo y cloruro de parametilfenilsulfonilo; de manera más preferida, cloruro de parametilfenilsulfonilo. La relación molar de la reacción entre el cloruro de sulfonilo y el compuesto (6) es de 4~10:1, de manera preferida 5~8:1, y de manera más preferida 6:1.

El segundo paso de reacción e se lleva a cabo empleando un reactivo de tionación tal como P_2S_5 o reactivo de Lawesson. Un reactivo preferido es el P_2S_5 . La relación molar de la reacción entre el P_2S_5 y el compuesto (6) es de 5~20:1, de manera preferida 8~15:1, y de manera más preferida 10:1. El tolueno y el dimetilbenceno u otros solventes aromáticos se utilizan como el solvente de reacción. Un solvente preferido es el dimetilbenceno. La temperatura de reacción es de 60°C a la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Se prefiere la temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción depende de la reacción específica, generalmente, es de 9-21 horas, y de manera preferida 12 horas.

El propósito del tercer paso de reacción *f* es desproteger los grupos protectores de 5,7-ditosilo (grupo hidroxilo fenólico) del compuesto **9** utilizando sales de tetrabutil amonio, tales como fluoruro de tetrabutil amonio (TBAF), 5 cloruro de tetrabutil amonio (TBAC), bromuro de tetrabutil amonio (TBAB). Se prefiere el TBAF. La relación molar de la reacción entre el TBAF y el compuesto **9** puede seleccionarse dependiendo del caso especificado de la reacción. Una relación molar de la reacción preferida es de 10 aproximadamente 2:1, y el solvente de reacción es un solvente aprótico con el THF siendo un solvente preferido. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Se prefiere la temperatura de reflujo del solvente de reflujo utilizado. El 15 tiempo de reacción es de 3-20 horas, de manera preferida 6-15, y de manera más preferida aproximadamente 10 horas.

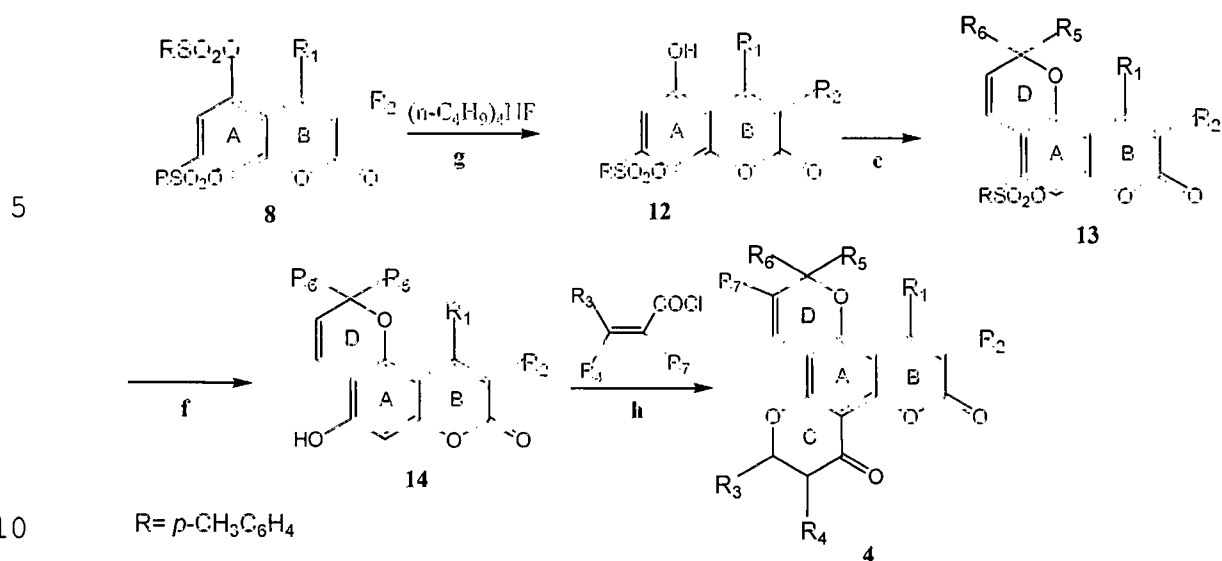
Ambos pasos de reacción de *b* y *c* son los mismos que la descripción anterior.

En el esquema de reacción 5 anterior, un compuesto 20 específico se utiliza como ejemplo. Aparentemente, cuando los grupos correspondientes de R₁-R₆ son como se definieron como se mencionó anteriormente, los objetos sintéticos anteriores también pueden llevarse a cabo.

6. La presente invención proporciona además una 25 estrategia sintética novedosa de los compuestos de fórmula general (4). El primer grupo protector en la posición 7 del compuesto (8) se desprotege de manera selectiva para proporcionar 5-OH del compuesto (12). A continuación se construye el anillo D. El segundo grupo protector se elimina 30 posteriormente para proporcionar 9-OH del compuesto (14). El anillo C se construye finalmente como se indica en el esquema de

reacción 6.

Esquema de reacción 6



en donde R_1 - R_8 son como se definió anteriormente.

El paso de reacción g es desproteger un grupo protector de compuesto **8**. Los dos grupos pueden eliminarse de manera selectiva con diferentes condiciones de reacción. A temperatura ambiente, el grupo protector en la posición 5 se desprotege con prioridad utilizando el reactivo, solvente y tiempo de reacción referido en el paso de reacción f del esquema de reacción sintético 5.

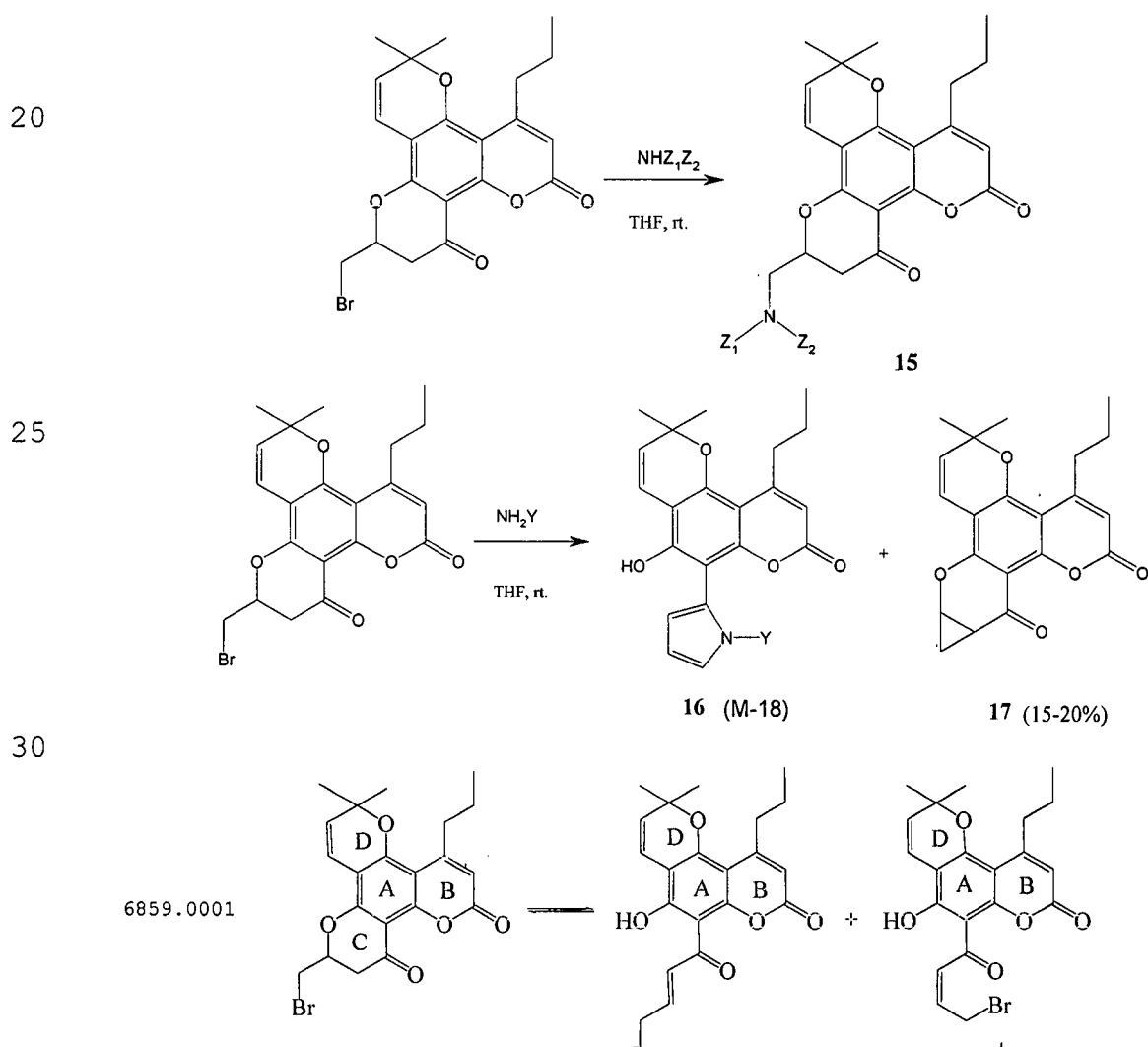
El segundo paso de reacción c es el mismo que en la descripción previa.

El tercer paso de reacción f es el mismo que la descripción previa, y su temperatura de reacción es la temperatura de reflujo del solvente utilizado.

El cuarto paso de reacción h utiliza haluro de acilo de un ácido α - β no saturado, tal como cloruro de acilo de un ácido α - β no saturado. La relación molar entre el cloruro de acilo y el compuesto (**14**) es de 1~6:1, y de manera preferida 4:1. El ácido de Lewis se utiliza como un catalizador y es preferible una solución de BF_3 /éter etílico. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo

del solvente utilizado, y es de manera preferida la temperatura de reflujo del solvente utilizado. El tiempo de reacción es de 1-4 horas, de manera preferida 2 horas.

Además, cuando R_3 es un grupo bromometilo, puede hacerse reaccionar con aminas primarias o secundarias en THF a temperatura ambiente. La relación molar de la reacción entre la amina y el bromuro correspondiente es 2:1. El tiempo de reacción es de aproximadamente 12 horas. Como se muestra en el siguiente esquema de reacción, se ilustra que cuando el reactivo es una amina secundaria, la reacción proporciona el compuesto **15** en consecuencia. Cuando el reactivo es una amina primaria, la estructura del anillo tricíclico A, B, D no cambia y el anillo C se abre mediante una reacción de rearreglo para proporcionar el compuesto **16** y un subproducto **17**, que tiene un anillo cíclico saturado de 3 miembros formado por R_3 en la posición C10 y R_4 en la posición C11, junto con el átomo de carbono al cual están unidos.



2/7

5

10

Y viene de varias aminas primarias que tienen grupos sustituidos, tales como cadenas alifáticas de C₁₋₁₀, varios anillos aromáticos o no aromáticos, así como anillos heterocíclicos. Cada uno de Z1 y Z2 es halógeno, ciano, hidroxilo, azido, benceno sustituido con amino, una cadena alifática de C₁₋₁₀ o alquilo de C₁₋₆, amida sustituida con arilo, sulfonil amida, ureido, tioureido y un grupo guanidino y así sucesivamente.

Debido a que todas las reacciones mencionadas poseen la característica de ser condiciones de reacción bastante leves, el tiempo de reacción más corto y el rendimiento estable, el procedimiento de síntesis en esta invención, es compatible con la síntesis de la biblioteca química empleando el método combinatorio. Por lo tanto, el procedimiento para sintetizar la biblioteca química también se incluye en el alcance de la presente invención.

Se cree que alguien con experiencia en la técnica puede modificar el procedimiento anterior con el fin de mejorar el rendimiento. También puede utilizar el conocimiento convencional en la técnica para confirmar la ruta sintética o el esquema o procedimiento, por ejemplo, selección de los

4/5

reactivos, solventes y temperaturas de la reacción. Estas modificaciones o variaciones se incluyen en el alcance de la presente invención. También puede utilizar un procedimiento convencional diferente con el fin de evitar alguna reacción colateral y/o mejorar el rendimiento del producto. Este método de grupos protectores convencionales puede verse, por ejemplo, en "T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*" (la Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc).

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos a una dosificación efectiva, no tóxica.

La presente invención proporciona compuestos farmacéuticos que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores incluyen solución salina, solución salina amortiguada, glucosa, agua, glicerina, etanol y mezclas de los mismos, que se ilustrarán con más detalle en el siguiente texto. Cuando es necesario, la composición farmacéutica también incluye una pequeña cantidad de agente humectante o agente emulsificante, o una solución amortiguadora del pH. La composición puede ser una solución, suspensión, emulsión líquida, tableta, píldora, cápsula, formulación de liberación sostenida o polvo. La composición puede utilizar un aglutinante y un portador tradicionales, tales como tricarboxilato de glicerilo para preparar supositorios. La formulación para la administración oral incluye un portador estándar, tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio grado farmacéutico y así sucesivamente. La preparación del compuesto farmacéutico involucra mezclar, granular y comprimir o solubilizar los componentes de acuerdo a

lo que se necesite. En la ruta adicional, la composición farmacéutica puede prepararse en nanopartículas.

El portador farmacéutico utilizado puede ser sólido o líquido.

5 Los portadores o excipientes pueden incluir una sustancia retardada conocida en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, y también puede incluir cera, etilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa y éster metílico isobuténico y así sucesivamente. Cuando la formulación se utiliza para la administración oral, se utiliza Tween 80 al 0.01% en PHOSALPG-50 (condensado de fosfolípido y α -propilenglicol (1,2-propandiol), A Nattermann & Cie.GmbH), para la preparación de una formulación oral aceptable de otros compuestos. Las formulaciones para la administración oral son adecuadas para todos los compuestos en la presente invención.

La presente invención también se relaciona con un método para el tratamiento de la infección con VIH y/o una infección con TB.

La presente invención se relaciona con los compuestos y el uso de los compuestos para tratar infecciones virales causadas por un amplio espectro de virus en mamíferos. En particular, la presente invención es capaz de tratar una infección viral causada por un retrovirus. De manera más específica, la presente invención se relaciona con los compuestos que inhiben de manera selectiva la replicación del VIH.

La presente invención se relaciona con los compuestos y el uso de los compuestos para el tratamiento de la infección por microbacterias causadas por TB en mamíferos. En particular, la presente invención también es adecuada para el tratamiento de la enfermedad de tuberculosis causada por TB.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en una variedad de formas farmacéuticas. Si se utiliza un portador sólido, el compuesto farmacéutico en la formulación puede estar en forma de tableta, forma de polvo
5 colocado en una cápsula dura, forma de píldora, forma de pastilla o forma de gragea (azúcar). La cantidad del portador sólido puede ser variable, y de manera preferida se seleccionará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1.0 g por dosificación. Si se utiliza un portador líquido, la formulación
10 estará en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula suave o solución o suspensión inyectable estéril en una suspensión no acuosa en la ampolla o el vial.

Se conocen varios sistemas de liberación y pueden utilizarse para la administración del compuesto o cualesquier
15 formulaciones del mismo. Estas formulaciones incluyen una tableta, cápsula, solución inyectable, cápsula en liposoma, micropartícula, microcápsula y así sucesivamente.

Los métodos de administración incluyen, de manera no exclusiva, subcutánea, intracutánea, intramuscular,
20 intraperitoneal, intravenosa, hipodérmica, intranasal, intrapulmonar, epidural, ruta intraocular, pero de manera preferida, administración oral. El compuesto puede administrarse mediante cualquier ruta conveniente u otra ruta adecuada, tal como mediante inyección o un bolo a ser absorbido
25 vía la ruta epitelial o la ruta mucosa (por ejemplo, la mucosa oral, mucosa rectal y mucosa intestinal y así sucesivamente), o a través de un fármaco cargado en un portador o una matriz, o administrado junto con otros agentes biológicos activos. La administración de los fármacos puede ser completa o una
30 administración tópica. Cuando se utiliza para el tratamiento o prevención de las enfermedades nasales, bronquiales o

pulmonares, la administración preferible es oral, nasal o bronquial, aerosol o rocío.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención, pero no se considera que limiten su alcance.

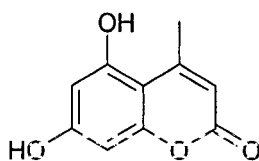
5 Experimental

Los puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron con un aparato Yanaco de punto de microfusión. La reacción con microondas se condujo con un CEM Discover Explorer Microwave Reaction Synthesizer. El espectro de MS se registró con un espectrómetro Finnigan LCQ-Advantage. El espectro infrarrojo se registró con un espectrómetro Impaco 400FI-IR (KBr). El espectro ^1H RMN se registró con espectrómetros ARX-300, -400 RMN. Los análisis elementales se realizaron con un analizador elemental Carlo-Erba 1106. El espectro MS de alta resolución se registró con un espectrómetro de masas Agilent LC-MSD/TOF.

Ejemplo 1

4,6,6,10-tetrametil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-1, $R_1=R_3=R_5=R_6=\text{CH}_3$, $R_2=R_4=\text{H}$)

(1) 4-metil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-1, $R_1=\text{CH}_3$, $R_2=\text{H}$)

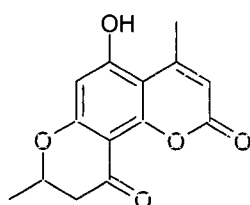
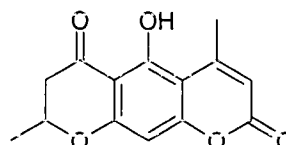


5 A una mezcla de 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol
y 6.0 g (0.046 moles) de éster acetoacético, se le agregaron 50
ml de metanol saturado con gas de clorhidrato seco. La mezcla
de reacción se agitó hasta que el floroglucinol se disolvió bajo
temperatura ambiente, la solución de la reacción se mantuvo tres
10 días a temperatura ambiente. El producto sólido se recolectó
mediante filtración para obtener 8.5 g del compuesto del título
como un polvo blanco. Rendimiento, 96%; p. f. 282-284°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.497 (s, 1H, OH),
10.275 (s, 1H, OH), 6.241 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.147 (d,
15 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 5.822 (s, 1H, 3-H), 2.468 (s, 3H, 4- CH_3);

ESI-MS (m/z): 193.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 192.17);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4,8-
dimetil-2,10-diona (5a-1, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{CH}_3, \text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$) o benzo[1,2-b:3,4-
b']-dipiraniol-5-hidroxil-4,8-dimetil-2,6-diona (5b-1,
20 $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{CH}_3, \text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$).

**5a-1****5b-1**

5

10

15

A una mezcla fina de 1.92 g (10 mmoles) de 4-metil-5,7-dihidroxil-cumarina y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico, se le agregaron 50 ml de polifosfato (PPA) con agitación a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua con agitación vigorosa. Se obtuvo un polvo amarillo sólido y se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido obtenido se separó con cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como el eluyente, para proporcionar 1.6 g del compuesto del título **5a-1** (rendimiento, 62%, p. f. 264-266°C) como un polvo blanco y **5b-1** (rendimiento, 10%, p. f. 210-211°C) como un polvo blanco.

20

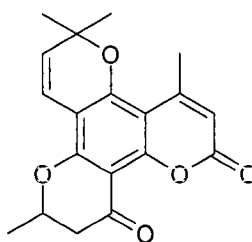
25

Compuesto **5a-1** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.687 (s, 1H, OH), 6.277 (s, 1H, 6-H), 6.056 (s, 1H, 3-H), 4.637 (m, 1H, 8-H), 2.680 (dd, 1H, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 16.2 Hz , 9-H_a), 2.592 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 16.2 Hz , 9-H_b), 2.478 (s, 3H, 4-CH₃), 1.388 (d, 3H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 8-CH₃); ESI-MS (m/z): 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 260.25);

Compuesto **5b-1** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 13.724 (s, 1H, OH), 6.450 (s, 1H, 10-H), 5.971 (s, 1H, 3-H), 4.620 (m, 1H, 8-H), 2.780 (m, 2H, 7-CH₂), 2.620 (s, 3H, 4-CH₃), 1.550 (d, 3H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 8-CH₃); ESI-MS (m/z): 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 260.25);

(3) 4,6,6,10-tetrametil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-1, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$)

30



A una solución de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxi-4,8-dimetil-2,10-diona (**5a-1**) (26 mg, 0.1 mmoles) en 5 ml de tolueno, se le agregó 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno (63 mg, 0.4 mmoles) en 1 ml de piridina. La solución de reacción se irradió con microondas a 150 watt, 120°C durante 20 minutos. La reacción resultante se diluyó con diclorometano (DCM) y a continuación se lavó con HCl al 5% (3 x 20 ml), NaHCO₃ saturado (3 x 20 ml) y NaCl (3 x 20 ml), de manera secuencial. La solución de DCM anterior se secó sobre MgSO₄ seco y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido viscoso, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como el eluyente, para proporcionar 27 mg del compuesto del título en un 83% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 213-215°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.640 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 6.030 (s, 1H, 3-H), 5.600 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 4.640 (m, 1H, 10-H), 2.690 (m, 2H, 11-CH₂), 2.560 (s, 3H, 4-CH₃), 1.550, 1.540 (2s, 6H, CH₃), 1.520 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃);

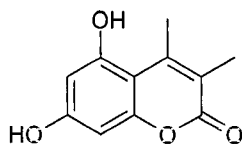
ESI-MS (m/z): 327.1 [M+H]⁺ (PM = 326.35); IR (KBr, cm⁻¹): 1726, 1685, 1608, 1558, 1336, 1245, 1118, 1082, 885;

Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₈O₅ (%): C, 69.93; H, 5.56. Encontrado (%): C, 69.63; H, 5.53.

Ejemplo 2

3,4,6,6,10-pentametil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-2, R₁=R₂=R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)

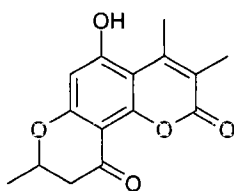
(1) 3,4-dimetil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-2, R₁=R₂=CH₃)



Utilizando el mismo procedimiento como se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 6.63 g (0.046 moles) de éster 2-metil-acetoacético como la materia prima para obtener 9.2 g del compuesto del título en un 97% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. Rendimiento, 97%, p. f. 235-237°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.377 (s, 1H, 7-OH), 10.105 (s, 1H, 5-OH), 6.249 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.127 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 2.503 (s, 3H, 4-CH₃), 1.982 (s, 3H, 3-CH₃); ESI-MS (m/z): 207.1 [M+H]⁺ (PM = 206.20);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-3,4,8-trimetil-2,10-diona (5a-2, R₁=R₂=R₃=CH₃, R₄=H)



Utilizando el mismo procedimiento como se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.06 g (10 mmoles) de 3,4-dimetil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-2) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.25 g del compuesto del título en un 82% de rendimiento como un polvo amarillento. p. f. 168-170°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 11.570 (s, 1H, OH), 6.263 (s, 1H, 6-H), 4.617 (m, 1H, J = 6.3 Hz, 3.9 Hz, 11.1 Hz, 8-H), 2.636 (dd, 1H, J = 11.1 Hz, 16.2 Hz, 9-He), 2.543 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.2 Hz, 9-Ha), 2.489 (s, 3H, 4-CH₃), 2.010 (s, 3H, 3-CH₃), 1.380 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃);

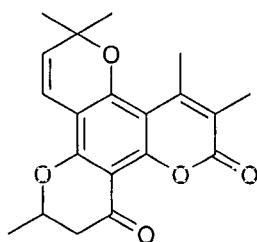
ESI-MS (m/z): 275.1 [M+H]⁺ (PM = 274.27);

Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₄O₅ · $\frac{4}{3}$ H₂O (%):

C, 60.39; H, 5.63. Encontrado (%): C, 60.21; H, 5.59.

(3) 3,4,6,6,10-pentametil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-2, $R_1=R_2=R_3=R_5=R_6=CH_3$, $R_4=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-3,4,8-trimetil-2,10-diona (5a-2) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 27 mg del compuesto del título en un 79% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 142-144°C.

15

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 6.557 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 5.762 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 4.717 (m, 1H, 10-H), 2.696 (dd, 1H, $J = 12.4$ Hz, 16.4 Hz, 11-Ha), 2.594 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 16.4 Hz, 11-Ha), 2.515 (s, 3H, CH_3), 2.029 (s, 3H, CH_3), 1.433 (s, 6H, 6- CH_3), 1.478 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3);

20

ESI-MS (m/z): 341.1 $[M+H]^+$ (PM = 340.38);

Análisis elemental: Calculado para $C_{20}H_{20}O_5 \cdot \frac{5}{6} H_2O$ (%):

C, 67.59; H, 6.14. Encontrado (%): C, 67.37; H, 6.04.

25

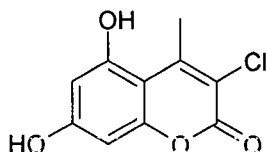
Ejemplo 3

4,6,6,10-tetrametil-3-cloro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-3, $R_1=R_3=R_5=R_6=CH_3$, $R_2=Cl$, $R_4=H$)

30

(1) 3-cloro-4-metil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-3,

$R_1=CH_3$, $R_2=Cl$)

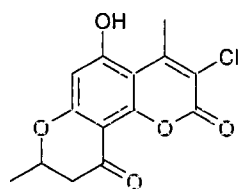


Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 5.57 g (0.046 moles) de éster 2-cloro acetoacético como la materia prima para obtener 9.8 g del compuesto del título en un 94% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. >300°C.

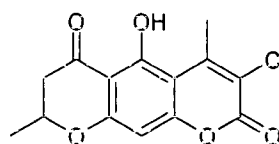
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.762 (s, 1H, 7-OH), 10.433 (s, 1H, 5-OH), 6.312 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 8-H), 6.195 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 6-H), 2.682 (s, 3H, 4-CH₃);

ESI-MS (m/z): 227.1 [M+H]⁺ (PM = 226.62)

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4,8-dimetil-3-cloro-2,10-diona (5a-3, R₁=R₃=CH₃, R₂=Cl, R₄=H) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4,8-dimetil-3-cloro-2,6-diona (5b-3, R₁=R₃=CH₃, R₂=Cl, R₄=H).



5a-3



5b-3

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.26 g (10 nmoles) de 3-cloro-4-metil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-3) y 0.92 g (10.7 nmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 2.3 g del compuesto del título 5a-3 en un 78% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 151-153°C, así como 0.28 g del compuesto del título 5b-3 en un 10% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 179-180°C.

Compuesto 5a-3: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.931 (s, 1H, OH), 6.329 (s, 1H, 6-H), 4.655 (m, 1H, 8-H), 2.713 (s,

3H, 4-CH₃), 2.658 (dd, 1H, J = 11.4 Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.599 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.394 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃);

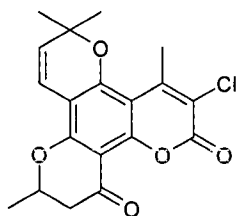
ESI-MS (m/z): 295.1 [M+H]⁺ (PM = 294.69);

5 Análisis elemental: Calculado para C₁₄H₁₁ClO₅ (%): C, 57.06; H, 3.76. Encontrado (%): C, 56.88; H, 3.80.

Compuesto 5b-3: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 13.986 (s, 1H, OH), 6.527 (s, 1H, 10-H), 4.765 (m, 1H, 8-H), 2.999 (dd, 1H, J = 12.4 Hz, 17.2 Hz, 7-He), 2.821 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 17.2 Hz, 7-Ha), 2.720 (s, 3H, 4-CH₃), 1.443 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 295.1 [M+H]⁺ (PM = 294.69);

(3) 4,6,6,10-tetrametil-3-cloro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-3, R₁=R₃=R₅=R₆=CH₃, R₂=Cl, R₄=H)



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4,8-dimetil-3-cloro-2,10-diona (5a-3) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 31 mg del compuesto del título en un 86% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 141-143°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 6.585 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 5.815 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.733 (m, 1H, 10-H), 2.775 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, 16.4 Hz, 11-He), 2.706 (s, 3H, 4-CH₃), 2.641 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 16.4 Hz, 11-Ha), 1.510, 1.474

30

(2s, 6H, 6-CH₃), 1.452 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH₃);

ESI-MS (m/z): 361.1 [M+H]⁺ (PM = 360.80);

Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₇ClO₅ · $\frac{2}{3}$ H₂O

(%): C, 61.21; H, 4.96. Encontrado (%): C, 61.36; H, 5.12.

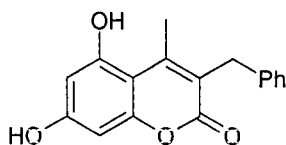
5

Ejemplo 4

4,6,6,10-tetrametil-3-bencil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-4, R₁=R₃=R₅=R₆=CH₃, R₂=CH₂C₆H₅, R₄=H)

10

(1) 3-bencil-4-metil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-4, R₁=CH₃, R₂=CH₂C₆H₅)



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 10.2 g (0.046 moles) de éster 2-bencil acetoacético como la materia prima para obtener 12.1 g del compuesto del título en un 92% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. 256-257°C.

20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.469 (s, 1H, 7-OH), 10.202 (s, 1H, 5-OH), 7.228 (m, 5H, Ph), 6.271 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.165 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 3.874 (s, 2H, 3-CH₂), 2.513 (s, 3H, 4-CH₃);

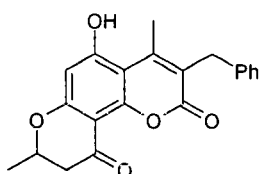
25

ESI-MS (m/z): 283.0 [M+H]⁺ (PM = 282.30);

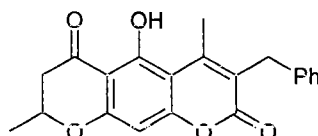
(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-3-bencil-4,8-dimetil-2,10-diona (5a-4, R₁=R₃=CH₃, R₂=CH₂C₆H₅, R₄=H) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-4,8-diimetil-3-bencil-2,6-diona (5b-4, R₁=R₃=CH₃, R₂=CH₂C₆H₅, R₄=H).

30

6859.0001



5a-4



5b-4

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1 en el ejemplo 1, excepto que se utilizan 2.82 g (10 mmoles) de 2-bencil-4-metil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-4) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.3 g del compuesto del título 5a-4 en un 66% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 172-174°C, así como 0.6 g del compuesto del título 5b-4 en un 17% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 198-199°C.

Compuesto 5a-4: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.230 (m, 5H, 3-CH₂-Ph), 6.304 (s, 1H, 6-H), 4.645 (m, 1H, 8-H), 3.913 (s, 2H, 3-CH₂-Ph), 2.587 (m, 2H, 9-CH₂), 2.517 (s, 3H, 4-CH₃), 1.387 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 351.1 [M+H]⁺ (PM = 350.37);

Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₁₈O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):

C, 70.19; H, 5.32. Encontrado (%): C, 70.32; H, 5.02.

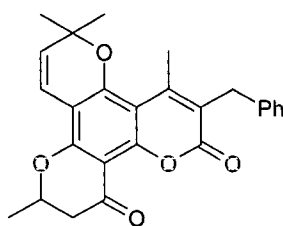
Compuesto 5b-4: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 13.958 (s, 1H, 5-OH), 7.239 (m, 5H, 3-CH₂-Ph), 6.468 (s, 1H, 10-H), 4.739 (ddc, 1H, J = 6.3 Hz, 3.3 Hz, 12.3 Hz, 8-H), 3.916 (s, 2H, 3-CH₂-Ph), 2.982 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 12.3 Hz, 7-H_a), 2.799 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 3.3 Hz, 7-H_b), 2.565 (s, 3H, 4-CH₃), 1.437 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 351.1 [M+H]⁺ (PM = 350.37);

Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₁₈O₅ (%): C, 71.99; H, 5.18. Encontrado (%): C, 71.87; H, 5.15.

(3) 4,6,6,10-tetrametil-3-bencil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-4, R₁=R₃=R₅=R₆=CH₃, R₂=CH₂C₆H₅, R₄=H)

6859.0001



5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
35 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-
3-bencil-4,8-dimetil-2,10-diona (5a-4) y 63 mg (0.4 mmoles) de
1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener
10 34 mg del compuesto del título en un 82% de rendimiento como un
polvo blanco mate, p. f. 158-159°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.199 (m, 5H, 3- $\text{CH}_2\text{-Ph}$),
6.587 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 5.776 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-
H), 4.708 (m, 1H, 10-H), 3.951 (s, 2H, 3- CH_2), 2.726 (dd, 1H, $J =$
15 12.0 Hz, 16.8 Hz, 11-He), 2.631 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 16.8 Hz,
11-Ha), 2.550 (s, 3H, 4- CH_3), 1.486, 1.455 (2s, 6H, 6- CH_3), 1.448
(d, 3H, $J = 5.6$ Hz, 10- CH_3);

ESI-MS (m/z): 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 416.48);

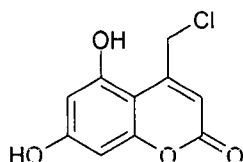
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5 \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$ (%): C,
20 72.88; H, 5.96. Encontrado (%): C, 72.57; H, 5.86.

Ejemplo 5

6,6,10-trimetil-4-clorometilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-
b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-5, $\text{R}_1=\text{ClCH}_2$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$,
25 $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) 4-clorometilen-5,7-dihidroxi-cumarina (6-5,
 $\text{R}_1=\text{ClCH}_2$, $\text{R}_2=\text{H}$)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.6 g (0.046 moles) de éster 4-cloro acetoacético como la materia prima para obtener 10 g del compuesto del título en un 96% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. 228-230°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.881 (s, 1H, 7-OH), 10.414 (s, 1H, 5-OH), 6.273 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.211 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 5.023 (s, 2H, 4- CH_2);

ESI-MS (m/z): 227.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 226.62);

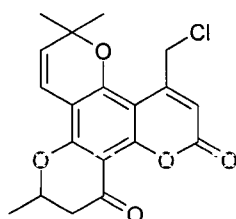
(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-clorometilen-2,10-diona (5a-5, $\text{R}_1=\text{ClCH}_2$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$)

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.26 g (10 mmoles) de 4-clorometilen-5,7-dihidroxi-cumarina (6-5) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.5 g del compuesto del título 5a-5 en un 85% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 230-233°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.496 (s, 1H, 6-H), 6.124 (s, 1H, 3-H), 5.724 (s, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4.707 (m, 1H, 8-H), 2.664 (m, 2H, 9- CH_2), 1.425 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3);

ESI-MS (m/z): 295.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 294.69);

(3) 6,6,10-trimetil-4-clorometilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona ($\text{R}_1=\text{ClCH}_2$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-clorometilen-2,10-diona (5a-5) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buten-3-ol para obtener 29 mg del compuesto del título en un 80% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 132-134°C.

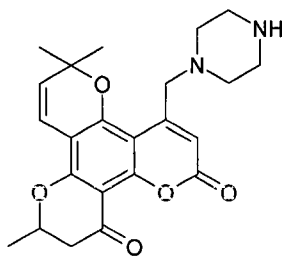
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.587 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 6.507 (s, 1H, 3-H), 5.820 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 4.998 (s, 2H, 4- CH_2Cl), 4.720 (m, 1H, 10-H), 2.668 (m, 2H, 11- CH_2), 1.527, 1.492 (2s, 6H, 6- CH_3), 1.450 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3);

ESI-MS (m/z): 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 360.79);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$ (%): C, 63.25; H, 4.75. Encontrado (%): C, 63.23; H, 4.87.

Ejemplo 6

6,6,10-trimetil-4-piperacidinilmetilen-10,11-dihidro-6H-benzo[2,3-f:2',3'-h]-tripirani-2,12-diona (4-6, $\text{R}_1=\text{piperacidinilmetileno}$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



36 mg (0.1 mmoles) de 6,6,10-trimetil-4-clorometilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona se hicieron reaccionar con 17 mg (0.2 mmoles) de piperacidina durante 10 horas a temperatura ambiente, después de la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice, se obtuvo el compuesto del título 4-6 en un 64% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 156-158°C.

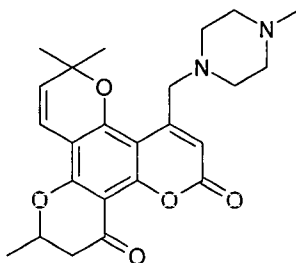
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.857 (s, 1H, NH), 6.576 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.467 (s, 1H, 3-H), 5.786 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.712 (m, 1H, 10-H), 4.309 (m, 4H, CH₂), 3.754 (s, 2H, 4-CH₂), 3.430 (m, 4H, CH₂), 2.754 (dd, 1H, J = 11.6 Hz, 16.4 Hz, 11-He), 2.642 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 16.4 Hz, 11-Ha), 1.502, 1.468 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.444 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH₃);

ESI-MS (m/z): 411.2 [M+H]⁺ (PM = 410.47);

10 Espectrometría de masas con ionización de electrorroció de alta resolución (HRESIMS): Calculado para C₂₃H₂₇N₂O₅⁺ (m/z): 411.19199, Encontrado (m/z): 411.1921.

Ejemplo 7

15 6,6,10-trimetil-4-p-metilpiperacidinilmetilen-10,11-dihidro-6H-[2,3-f:2',3'-h]-tripiranil-2,12-diona (4-7, R₁=p-metilpiperacidinilmetileno, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)



20 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-6, excepto que se utilizan 36 mg (0.1 mmoles) de 6,6,10-trimetil-clorometilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-5, R₁=ClCH₂, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃) y 20 mg (0.2 mmoles) de p-metilpiperacidina como la materia prima para obtener 32 mg del compuesto del título 4-7 en un 75% de rendimiento como un polvo blanco mate, 30 p. f. 238-239°C.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.633 (d, 1H, J = 10.0

Hz, 8-H), 6.597 (s, 1H, 3-H), 5.605 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H),
4.644 (m, 1H, 10-H), 3.974 (s, 2H, 4-CH₂), 3.653 (m, 4H, CH₂),
2.977 (m, 4H, CH₂), 2.891 (s, 3H, N-CH₃), 2.698 (m, 2H, 11-CH₂),
1.546, 1.523 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.254 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH₃);

5 ESI-MS (m/z): 425.2 [M+H]⁺ (PM = 424.50);

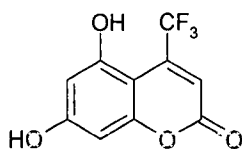
HRESIMS: Calculado para C₂₄H₂₉N₂O₅⁺ (m/z): 425.20764,
encontrado (m/z): 425.2077.

Ejemplo 8

10 6,6,10-trimetil-4-trifluorometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-
b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-8, R₁=CF₃, R₂=R₄=H,
R₃=R₅=R₆=CH₃)

(1) 4-trifluorometil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-8,
R₁= CF₃, R₂=H)

15



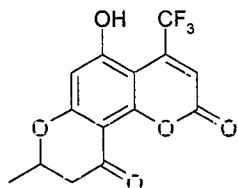
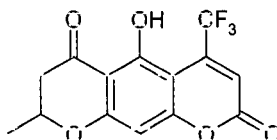
20 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se
utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 8.47 g (0.046
moles) de éster 4,4,4-trifluoro acetoacético como materia prima
para obtener 10.4 g del compuesto del título en un 92% de
rendimiento como un polvo cristalino amarillo. p. f. 212-214°C;

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.901 (s, 1H, 7-OH),
10.654 (s, 1H, 5-OH), 6.523 (s, 1H, 3-H), 6.313 (d, 1H, J = 2.4
Hz, 6-H), 6.276 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H);

ESI-MS (m/z): 247.1 [M+H]⁺ (PM = 246.14);

30 (2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxi-4-
trifluorometil-8-metil-2,10-diona (5a-8, R₁= CF₃, R₂=R₄=H, R₃=CH₃)
y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxi-4-trifluorometil-8-

metil-2,6-diona (5b-8, $R_1=CF_3$, $R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3$)

5
5a-8**5b-8**

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.47 g (10 mmoles) de 4-trifluorometil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-8) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 1.3 g del compuesto del título 5a-8 en un 58% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 121-123°C) y 0.38 g del compuesto del título 5b-8 en un 12% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 159-160°C).

Compuesto 5a-8: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.108 (s, 1H, OH), 6.774 (s, 1H, 3-H), 6.340 (s, 1H, 6-H), 4.687 (ct, 1H, $J = 6.3$ Hz, 4.2 Hz, 10.5 Hz, 8-H), 2.694 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 16.2 Hz, 9-He), 2.623 (dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.405 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3);

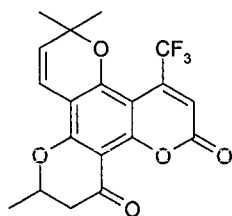
ESI-MS (m/z): 315.1 $[M+H]^+$ (PM = 314.22)

Análisis elemental: Calculado para $C_{14}H_9F_3O_5$ (%): C, 53.51; H, 2.89. Encontrado (%): C, 53.41; H, 3.04.

Compuesto 5b-8: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 13.975 (s, 1H, OH), 6.799 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, 3-H), 6.600 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 10-H), 4.806 (ct, 1H, $J = 6.3$ Hz, 3.3 Hz, 12.3 Hz, 8-H), 3.017 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, 17.7 Hz, 7-He), 2.828 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 17.7 Hz, 7-Ha), 1.451 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3);

ESI-MS (m/z): 315.1 $[M+H]^+$ (PM = 314.22)

(3) 6,6,10-trimetil-4-trifluorometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-8, $R_1=CF_3$, $R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)



5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-
4-trifluorometil-8-metil-2,10-diona (5a-8) y 63 mg (0.4 mmoles)
de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para
10 obtener 33 mg del compuesto del título en un 37% de rendimiento
como un polvo blanco mate, p. f. 152-153°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.841 (s, 1H, 3-H),
6.591 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 8-H), 5.838 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 7-
H), 4.763 (m, 1H, 10-H), 2.755 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, 16.5 Hz,
15 11-He), 2.657 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.462 (d,
3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃), 1.441, 1.408 (2s, 6H, CH₃);

ESI-MS (m/z): 381.1 [M+H]⁺ (PM = 380.32)

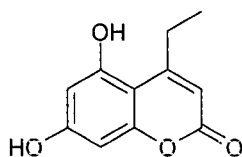
Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₅F₃O₅ (%): C,
60.00; H, 3.98. Encontrado (%): C, 59.99; H, 4.18.

20

Ejemplo 9

6,6,10-trimetil-4-etil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-
b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-9, R₁=CH₂CH₃, R₂=R₄=H,
R₃=R₅=R₆=CH₃)

25 (1) 4-etil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-9, R₁=CH₂CH₃,
R₂=H)



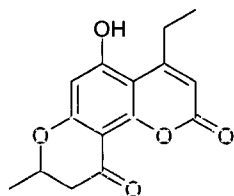
30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 6.63 g (0.046 moles) de propionilacetato de etilo como la materia prima para obtener 9.2 g del compuesto del título en un 97% de rendimiento como un polvo cristalino amarillento. p. f. 241-243°C.

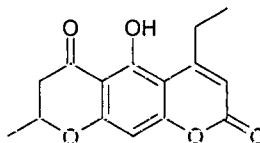
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.556 (s, 1H, 7-OH), 10.266 (s, 1H, 5-OH), 6.264 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.169 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 5.822 (s, 1H, 3-H), 2.899 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.152 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 207.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 206.20);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4-etil-8-metil-2,10-diona (5a-9, $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4-etil-8-metil-2,6-diona (5b-9, $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$)



5a-9



5b-9

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.06 g (10 mmoles) de 4-etil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-9) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.1 g del compuesto del título 5a-9 en un 77% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 165-166°C) y 0.52 g del compuesto del título 5b-9 en un 19% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 192-193°C).

Compuesto 5a-9: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.291 (s, 1H, 6-H), 6.036 (s, 1H, 3-H), 4.637 (m, 1H, 8-H), 2.932 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4- CH_2CH_3), 2.651 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 16.5 Hz,

9-He), 2.564 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.386 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 8-CH₃), 1.150 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 275.1 $[M+H]^+$ (PM = 274.27);

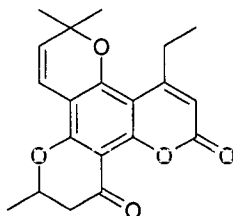
5 Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₄O₅·2H₂O (%): C, 58.06; H, 5.84. Encontrado (%): C, 58.33; H, 5.74.

Compuesto 5b-9: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 13.904 (s, 1H, 5-OH), 6.462 (s, 1H, 10-H), 6.051 (s, 1H, 3-H), 4.743 (m, 1H, 8-H), 2.933 (m, 2H, 7-CH₂), 2.816 (c, 2H, $J = 6.2$ Hz, 4-CH₂CH₃), 1.434 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz, 8-CH₃), 1.176 (t, 3H, $J = 6.2$ Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 275.1 $[M+H]^+$ (PM = 274.27);

Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₄O₅ (%): C, 66.69; H, 5.15. Encontrado (%): C, 65.60; H, 5.17.

(3) 6,6,10-trimetil-4-etil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-9, R₁=CH₂CH₃, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)



20 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-2,10-diona (5a-9) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 28 mg del compuesto del título en un 84% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 133-135°C.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6.593 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 6.116 (s, 1H, 3-H), 5.796 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 4.716 (m, 1H, 10-H), 2.935 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₃), 2.723 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, 16.4 Hz, 11-He), 2.627 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz,

67

16.4 Hz, 11-Ha), 1.504, 1.468 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.447 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃), 1.182 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (*m/z*): 341.1 [M+H]⁺ (PM = 340.38);

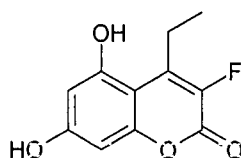
Análisis elemental: Calculado para C₂₀H₂₀O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):

5 C, 68.75; H, 6.05. Encontrado (%): C, 68.67; H, 5.78.

Ejemplo 10

6,6,10-trimetil-4-etil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-10, $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=F$, $R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)

5 (1) 4-etil-3-fluoro-5,7-dihidroxi-cumarina (6-10, $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=F$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.5 g (0.046 moles) de 2-fluoro propionilacetato de etilo como la materia prima para obtener 9.5 g del compuesto del título en un 92% de rendimiento como un polvo cristalino amarillento. p. f. 227-229°C.

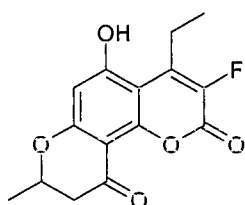
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.643 (s, 1H, OH), 10.286 (s, 1H, OH), 6.330 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.219 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 2.981 (dc, 2H, $J = 3.3$ Hz, 7.2 Hz, 4- CH_2CH_3), 1.177 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- CH_2CH_3);

20

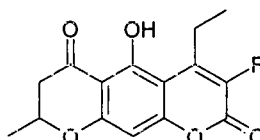
ESI-MS (m/z): 225.1 $[M+H]^+$ (PM = 224.13);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4-etil-3-fluoro-8-metil-2,10-diona (5a-10, $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=F$, $R_4=H$, $R_3=CH_3$) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4-etil-3-fluoro-8-metil-2,6-diona (5b-10, $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=F$, $R_4=H$, $R_3=CH_3$)

25



5a-10



5b-10

30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.24 g (10 mmoles) de 4-etil-3-fluoro-5,7-dihidroxi-cumarina (6-10) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 1.9 g del compuesto del título 5a-10 en un 65% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 138-141°C) y 0.23 g del compuesto del título 5b-10 en un 8% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 151-152°C).

Compuesto 5a-10: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
 11.872 (s, 1H, OH), 6.349 (s, 1H, 6-H), 4.637 (m, 1H, 8-H),
 2.982 (c, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₃), 2.664 (dd, 1H, J = 11.1 Hz,
 16.5 Hz, 9-He), 2.596 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.390
 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃), 1.168 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 293.1 [M+H]⁺ (PM = 292.27);

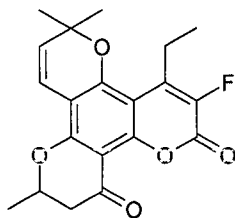
Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₃FO₅ · $\frac{1}{4}$ H₂O (%):

C, 60.71; H, 4.58. Encontrado (%): C, 60.66; H, 4.44.

Compuesto 5b-10: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
 13.819 (s, 1H, OH), 6.537 (s, 1H, 10-H), 4.750 (m, 1H, 8-H),
 2.990 (c, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₃), 2.965 (dd, 1H, J = 12.0 Hz,
 17.7 Hz, 7-He), 2.808 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 17.7 Hz, 7-Ha), 1.440
 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃), 1.201 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 293.1 [M+H]⁺ (PM = 292.27)

(3) 6,6,10-trimetil-4-etil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-10,
 R₁=CH₂CH₃, R₂=F, R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan

41

29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxiol-4-etil-3-fluoro-8-metil-2,10-diona (5a-10) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 30 mg del compuesto del título en un 85% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 142-144°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.588 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 5.821 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 4.712 (m, 1H, 10-H), 2.972 (dc, 2H, $J = 7.2$ Hz, 3.6 Hz, 4- CH_2CH_3), 2.725 (dd, 1H, $J = 11.7$ Hz, 16.8 Hz, 11-He), 2.629 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 16.8 Hz, 11-Ha), 1.505, 1.470 (2s, 6H, CH_3), 1.448 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.200 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- CH_2CH_3);

ESI-MS (m/z): 359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 358.37);

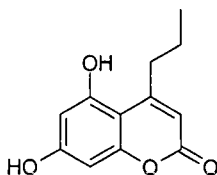
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_5 \cdot \frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 66.36; H, 5.40. Encontrado (%): C, 66.40; H, 5.44.

Ejemplo 11

6,6,10-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-11, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) 4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-11, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$)



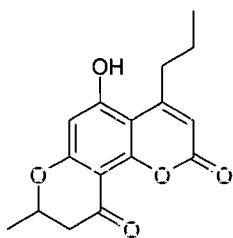
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.3 g (0.046 moles) de butirilacetato de etilo como la materia prima para obtener 9.4 g del compuesto del título en un 93% de rendimiento como un polvo cristalino amarillento. p. f. 229-231°C.

12

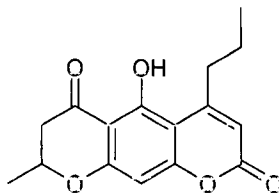
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.558 (s, 1H, OH), 10.270 (s, 1H, OH), 6.256 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.166 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 5.798 (s, 1H, 3-H), 2.824 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.557 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.917 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 220.23)

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-4-n-propil-8-metil-2,10-diona (5a-11, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-4-n-propil-8-metil-2,6-diona (5b-11, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



5a-11



5b-11

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.24 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-11) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.0 g del compuesto del título 5a-11 en un 70% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 137-138°C) y 0.26 g del compuesto del título 5b-11 en un 9% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 161-162°C).

Compuesto 5a-11: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.760 (s, 1H, OH), 6.282 (s, 1H, 6-H), 6.025 (s, 1H, 3-H), 4.635 (m, 1H, 8-H), 2.863 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.648 (dd, 1H, J = 11.1 Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.562 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.552 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.385 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 8- CH_3), 0.924 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

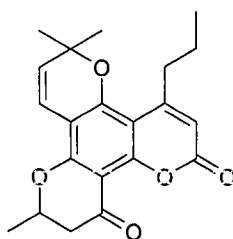
ESI-MS (m/z): 289.1 $[M+H]^+$ (PM = 288.30)

Compuesto 5b-11: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
 13.900 (s, 1H, OH), 6.450 (s, 1H, 10-H), 6.042 (s, 1H, 3-H),
 4.753 (m, 1H, 8-H), 2.971 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, 17.4 Hz, 7-He),
 5 2.875 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.793 (dd, 1H, $J = 3.0$
 Hz, 17.4 Hz, 7-Ha), 1.584 (sex, 2H, $J = 7$ Hz, 7.2 Hz, 4-
 CH₂CH₂CH₃), 1.437 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8-CH₃), 0.948 (t, 3H, $J =$
 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 289.1 $[M+H]^+$ (PM = 288.30)

10 (3) 6,6,10-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-
 b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-11, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=$
 $R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)

74



5

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-11) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 31 mg del compuesto del título en un 88% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 133-134°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 6.566 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.086 (s, 1H, 3-H), 5.774 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.707 (m, 1H, 10-H), 2.837 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.708 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.606 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.537 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.488, 1.450 (2s, 6H, CH_3), 1.439 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 0.963 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 354.41);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 69.41; H, 6.37. Encontrado (%): C, 69.29; H, 6.03.

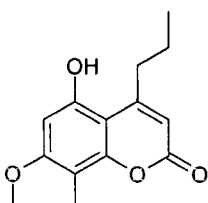
25

Ejemplo 12

6,6,10,10-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-12, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{di-CH}_3$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8,8-dimetil-2,10-diona (5a-12, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_3=\text{di-CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$)

6859.0001



15

5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-11) y 1.07 g (10.7 mmoles) de ácido 3,3-dimetil-propenoico como la materia prima para obtener 2.62 g del compuesto del título 5a-12 en un 87% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 162-164°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 11.755 (s, 1H, 5-OH), 6.257 (s, 1H, 6-H), 6.026 (s, 1H, 3-H), 2.861 (t, 2H, J = 7.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.688 (s, 2H, 9-CH₂), 1.560 (m, 2H, J = 7.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.375 (s, 6H, 8-CH₃), 0.927 (t, 3H, J = 7.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

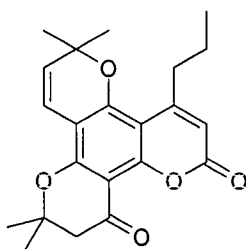
ESI-MS (m/z): 303.1 [M+H]⁺ (PM = 302.33);

Análisis elemental: Calculado para C₁₇H₁₈O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):

C, 65.58; H, 6.15. Encontrado: C, 65.69; H, 5.73.

20 (2) 6,6,10,10-tetrametil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-12, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=di-CH₃, R₅=R₆=CH₃)

25



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8,8-dimetil-2,10-diona (5a-12) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-

dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 29 mg del compuesto del título en un 80% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 110-112°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.585 (d, 1H, J = 10.4 Hz, 8-H), 6.100 (s, 1H, 3-H), 5.783 (d, 1H, J = 10.4 Hz, 7-H), 2.849 (t, 2H, J = 7.6 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.754 (s, 2H, 11-CH₂), 1.566 (m, 2H, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.481 (s, 6H, 6-CH₃), 1.417 (s, 6H, 10-CH₃), 0.970 (t, 3H, J = 7.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

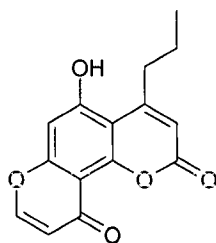
ESI-MS (m/z): 369.2 [M+H]⁺ (PM = 368.43);

Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₂₄O₅ (%): C, 71.72; H, 6.57. Encontrado (%): C, 71.65; H, 6.55.

Ejemplo 13

6,6-dimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-13, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₃=R₄=H, R₅=R₆=CH₃)

(1) 5-hidroxil-4-n-propil-benzo[2,3-f]-piranil-2,10-diona (5a-13, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₃=R₄=H)

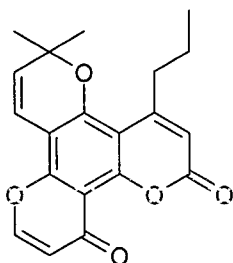


Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-11) y 1.14 g (10.7 mmoles) de ácido trans-3-cloropropenoico como la materia prima para obtener 1.03 g del compuesto del título 5a-13 en un 28% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 116-118°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11.861 (s, 1H, 5-OH), 8.134 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 6.841 (s, 1H, 6-H), 6.292 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 9-H), 6.174 (s, 1H, 3-H), 2.924 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 10-CH₂), 1.597 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 11-CH₂), 0.952 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 12-CH₃);

ESI-MS (m/z): 273.1 [M+H]⁺ (PM = 272.26);

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[2,3-f:2',3'-h]-tripiranil-2,12-diona (4-13, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₃=R₄=H, R₅=R₆=CH₃)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de 5-hidroxil-4-n-propil-benzo[2,3-f]-piranil-2,10-diona (5a-13) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 24 mg del compuesto del título en un 71% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 102-104°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8.142 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 10-H), 6.692 (d, 1H, J = 10.5 Hz, 8-H), 6.374 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 11-H), 6.238 (s, 1H, 3-H), 5.923 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 2.885 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 13-CH₂), 1.591 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 14-CH₂), 1.505 (s, 6H, 6-CH₃), 0.993 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 15-CH₃);

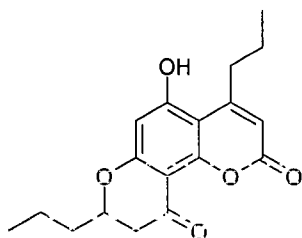
ESI-MS (m/z): 339.2 [M+H]⁺ (PM = 338.36);

Ejemplo 14

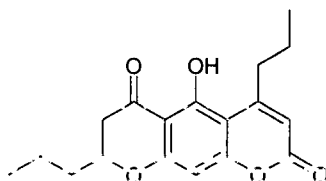
6,6-dimetil-4,10-di-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-

b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4,8-di-n-propil-2,10-diona (5a-14, $R_1=R_3=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4,8-di-n-propil-2,6-diona (5b-14, $R_1=R_3=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$)



5a-14



5b-14

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.24 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-11) y 1.22 g (10.7 mmoles) ácido trans-2-hidrosórbico como la materia prima para obtener 2.5 g del compuesto del título 5a-14 en un 79% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 121-123°C) y 0.32 g del compuesto del título 5b-14 en un 10% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 136-138°C).

Compuesto 5a-14: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11.768 (s, 1H, 5-OH), 6.284 (s, 1H, 6-H), 6.031 (s, 1H, 3-H), 4.514 (m, 1H, 8-H), 2.864 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 11- CH_2), 2.653 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.562 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.714 (m, 2H, 14- CH_2), 1.556 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 12- CH_2), 1.432 (m, 2H, 15- CH_2), 0.925 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13- CH_3), 0.900 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 16- CH_3);

ESI-MS (m/z): 317.0 $[M+H]^+$ (PM = 316.36);

Análisis elemental: Calculado para $C_{18}H_{20}O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (%):

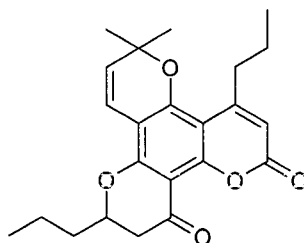
C, 66.45; H, 6.50. Encontrado (%): C, 66.44; H, 6.29.

Compuesto 5b-14: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 13.876 (s,

1H, 5-OH), 6.427 (s, 1H, 10-H), 6.030 (s, 1H, 3-H), 4.626 (m, 1H, 8-H), 2.953 (dd, 1H, J = 12.3 Hz, 17.4 Hz, 7-He), 2.862 (m, 2H, 11-CH₂), 2.782 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 17.4 Hz, 7-Ha), 1.712 (m, 2H, 14-CH₂), 1.576 (sex, 2H, J = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 12-CH₂), 1.442 (m, 2H, 15-CH₂), 0.945 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 13-CH₃), 0.922 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 16-CH₃);

ESI-MS (m/z): 317.0 [M+H]⁺ (PM = 316.36);

(2) 6,6-dimetil-4,10-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-14, R₁=R₃=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₅=R₆=CH₃)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4,8-di-n-propil-2,10-diona (5a-14) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 31 mg del compuesto del título en un 81% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 141-143°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 6.549 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 8-H), 6.082 (s, 1H, 3-H), 5.782 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 7-H), 4.577 (o, 1H, J = 3.6 Hz, 11.7 Hz, 4.2 Hz, 10-H), 2.830 (t, 2H, J = 7.8 Hz, 12-CH₂), 2.704 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.596 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 16.2 Hz, 11-Ha), 1.766 (m, 2H, 15-CH₂), 1.673 (m, 2H, 13-CH₂), 1.561 (m, 2H, 16-CH₂), 1.490, 1.450 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.962 (t, 3H, J = 6.9 Hz, 14-CH₃), 0.934 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 17-CH₃);

ESI-MS (m/z): 383.1 [M+H]⁺ (PM = 382.46);

Análisis elemental: Calculado para $C_{23}H_{26}O_5 \cdot \frac{1}{8}H_2O$ (%):

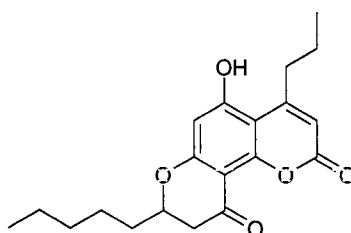
C, 71.80; H, 6.87. Encontrado (%): C, 71.75; H, 6.73.

Ejemplo 15

5 6,6-dimetil-4-n-propil-10-n-pentil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-15, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=n-C_5H_{11}$, $R_5=R_6=CH_3$)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-4-n-propil-8-n-pentil-2,10-diona (5a-15, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=n-C_5H_{11}$)

10



15 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles), 2.24 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-11) y 1.52 g (10.7 mmoles) de ácido trans-2-n-octenoico como la materia prima para obtener 2.2 g del compuesto del título 5a-15 en un 64% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 146-148°C.

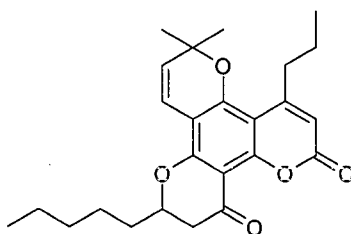
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11.765 (s, 1H, 5-OH), 6.288 (s, 1H, 6-H), 6.036 (s, 1H, 3-H), 4.510 (m, 1H, 8-H), 2.868 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 11-CH₂), 2.657 (dd, 1H, J = 11.1 Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.566 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.707 (m, 2H, 14-CH₂), 1.558 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 12-CH₂), 1.416 (m, 2H, 15-CH₂), 1.283 (m, 4H, 16,17-CH₂), 0.926 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 13-CH₃), 0.868 (t, 3H, J = 6.9 Hz, 18-CH₃);

ESI-MS (m/z): 345.1 [M+H]⁺ (PM = 344.41);

30 Análisis elemental: Calculado para $C_{20}H_{24}O_5$ (%): C, 69.75; H, 7.02. Encontrado (%): C, 69.52; H, 6.90.

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-10-n-pentil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-15, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=n-C_5H_{11}$, $R_5=R_6=CH_3$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 34 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4-n-propil-8-n-pentil-2,10-diona (5a-15) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 33 mg del compuesto del título en un 80% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 128-131°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 6.558 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.099 (s, 1H, 3-H), 5.800 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 4.569 (o, 1H, $J = 3.9$ Hz, 12.0 Hz, 4.2 Hz, 10-H), 2.845 (dt, 2H, $J = 3.6$ Hz, 8.4 Hz, 13-CH₂), 2.717 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.609 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.746 (m, 2H, 16-CH₂), 1.546 (sex, 2H, $J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz, 14-CH₂), 1.499, 1.458 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.310 (m, 6H, 17,18,19-CH₂), 0.967 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 15-CH₃), 0.871 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 20-CH₃);

20

ESI-MS (m/z): 411.1 $[M+H]^+$ (PM = 410.51);

25

Análisis elemental: Calculado para $C_{25}H_{30}O_5 \cdot \frac{1}{6} H_2O$ (%):

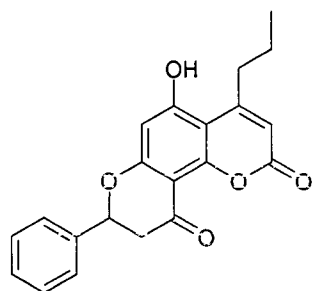
C, 72.62; H, 7.39. Encontrado (%): C, 72.56; H, 7.49.

Ejemplo 16

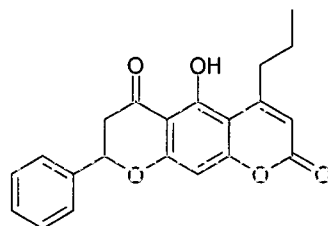
6,6-dimetil-4-n-propil-10-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-16, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=C_6H_5$, $R_5=R_6=CH_3$)

30

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxi-8-fenil-2,10-diona (5a-16, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=C_6H_5$) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxi-8-fenil-2,6-diona (5b-16, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=C_6H_5$)



5a-16



5b-16

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-11) y 1.59 g (10.7 mmoles) de ácido trans-cinámico como la materia prima para obtener 2.32 g del compuesto del título 5a-16 en un 66% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 171-173°C, y 0.52 g del compuesto del título 5b-16 en un 15% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 182-183°C.

Compuesto 5a-16: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11.378 (s, 1H, 5-OH), 7.445 (m, 5H, 8-Ph), 6.373 (s, 1H, 6-H), 6.066 (s, 1H, 3-H), 5.668 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 12.6 Hz, 8-H), 3.156 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.886 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, 11-CH₂), 2.756 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.572 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz, 7.5 Hz, 12-CH₂), 0.936 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, 13-CH₃);

ESI-MS (m/z): 351.0 $[M+H]^+$ (PM = 350.37);

Análisis elemental: Calculado para $C_{21}H_{18}O_5 \cdot \frac{1}{3}H_2O$ (%):

C, 70.77; H, 5.27. Encontrado (%): C, 70.69; H, 4.96.

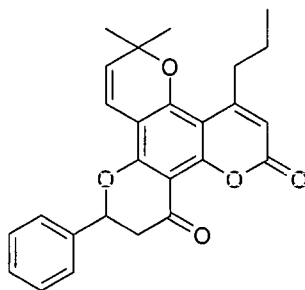
Compuesto 5b-16: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 13.871 (s, 1H, 5-OH), 7.445 (m, 5H, 8-Ph), 6.556 (s, 1H, 10-H), 6.072 (s, 1H, 3-H), 5.768 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 12.9 Hz, 8-H), 3.498 (dd,

1H, J = 12.9 Hz, 17.4 Hz, 7-He), 2.986 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 17.4 Hz, 7-Ha), 2.883 (dt, 2H, J = 7.5 Hz, 3.3 Hz, 11-CH₂), 1.601 (sex, 2H, J = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 12-CH₂), 0.961 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 13-CH₃);

5 ESI-MS (m/z): 351.0 [M+H]⁺ (PM = 350.37);

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-10-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-16, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=C₆H₅, R₅=R₆=CH₃)

10



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 35 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-fenil-2,10-diona (5a-16) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 34 mg del compuesto del título en un 82% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 151-153°C.

20

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.456 (m, 5H, 10-Ph), 6.559 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 6.113 (s, 1H, 3-H), 5.776 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 5.750 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 12.3 Hz, 10-H), 3.175 (dd, 1H, J = 12.3 Hz, 16.2 Hz, 11-He), 2.858 (m, 2H, 13-CH₂), 2.815 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 16.2 Hz, 11-Ha), 1.564 (sex, 2H, J = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 14-CH₂), 1.493, 1.466 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.970 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 15-CH₃);

25

30

ESI-MS (m/z): 417.1 [M+H]⁺ (PM = 416.48);

Análisis elemental: Calculado para C₂₆H₂₄O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):

24

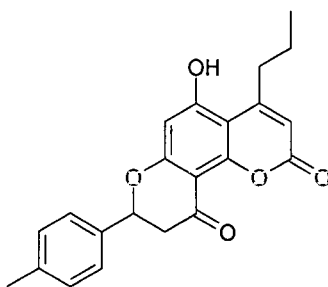
C, 73.39; H, 5.92. Encontrado (%): C, 73.47; H, 5.61.

Ejemplo 17

6,6-dimetil-4-n-propil-10-p-metil-fenil-2H,6H,12H-
 5 benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-17, $R_1=n$ -
 C_3H_7 , $R_2=R_4=H$, $R_3=p$ - $CH_3C_6H_4$, $R_5=R_6=CH_3$)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-p-
 metil-fenil-2,10-diona (5a-17, $R_1=n$ - C_3H_7 , $R_2=R_4=H$, $R_3=p$ - $CH_3C_6H_4$)

10



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se
 utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-
 cumarina (6-11) y 1.74 g (10.7 mmoles) del ácido trans-p-
 metilfenil propenoico como la materia prima para obtener 2.48 g
 20 del compuesto del título 5a-17 en un 68% de rendimiento como un
 polvo blanco, p. f. 169-171°C.

^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): 11.176 (s, 1H, 5-OH), 7.094
 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, 8-Ar-H), 6.968 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, 8-Ar-H),
 6.578 (s, 1H, 6-H), 6.037 (s, 1H, 3-H), 4.665 (d, 1H, $J = 6.0$
 25 Hz, 8-H), 3.336 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, 16.2 Hz, 9- CH_2), 2.906 (m,
 2H, 11- CH_2), 2.219 (s, 3H, 14- CH_3), 1.598 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz,
 7.5 Hz, 12- CH_2), 0.938 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13- CH_3);

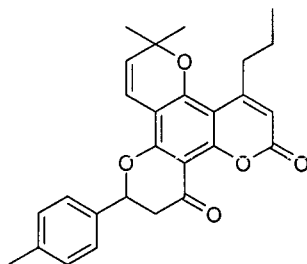
ESI-MS (m/z): 365.1 $[M+H]^+$ (PM = 364.40);

Análisis elemental: Calculado para $C_{22}H_{20}O_5$ (%): C,
 30 72.52; H, 5.53. Encontrado (%): C, 72.47; H, 5.43.

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-10-p-metil-fenil-

2H, 6H, 12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-17, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=p-CH_3C_6H_4$, $R_5=R_6=CH_3$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 36 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-p-metil-fenil-2,10-diona (5a-17) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 36 mg del compuesto del título en un 85% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 174-176°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.105 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 10-Ar-H), 6.991 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, 10-Ar-H), 6.123 (s, 1H, 3-H), 6.622 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 5.889 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.703 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10-H), 3.377 (dd, 2H, $J = 7.2$ Hz, 16.2 Hz, 11- CH_2), 2.886 (m, 2H, 13- CH_2), 2.226 (s, 3H, 16- CH_3), 1.596 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz, 7.5 Hz, 14- CH_2), 1.513, 1.489 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.986 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 15- CH_3);

20

ESI-MS (m/z): 431.1 $[M+H]^+$ (PM = 430.51);

Análisis elemental: Calculado para $C_{27}H_{26}O_5 \cdot \frac{1}{8}H_2O$ (%):

C, 74.94; H, 6.11. Encontrado (%): C, 75.02; H, 6.14.

25

Ejemplo 18

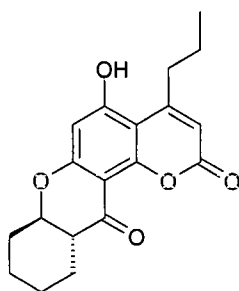
6,6-dimetil-4-n-propil-10,11-trans-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-18, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$, $R_3,R_4=trans$ -ciclohexilo, $R_5=R_6=CH_3$)

30

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-4-n-propil-8,9-trans-ciclohexil-2,10-diona (5a-18, $R_1=n-C_3H_7$, R_3 ,

R_4 =trans-ciclohexilo, R_2 =H)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina (6-11) y 1.35 g (10.7 mmoles) del ácido trans-ciclohexenoico como la materia prima para obtener 1.38 g del compuesto del título 5a-18 en un 42% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 160-163°C.

15

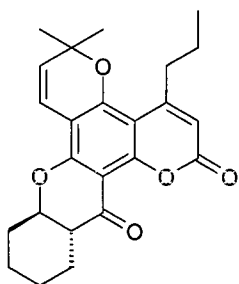
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.781 (s, 1H, 5-OH), 6.283 (s, 1H, 6-H), 6.032 (s, 1H, 3-H), 4.162 (dt, 1H, $J = 4.5$ Hz, 11.4 Hz, 8-H), 2.865 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 11- CH_2), 2.485 (m, 1H, 9-H), 2.114 (m, 2H, 14- CH_2), 1.721 (m, 2H, 17- CH_2), 1.544 (m, 6H, 12,15,16- CH_2), 0.924 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13- CH_3);

20

ESI-MS (m/z): 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 328.37);

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-10,11-trans-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-18, R_1 =n- C_3H_7 , R_2 =H, R_3, R_4 =trans-ciclohexilo, $R_5=R_6=\text{CH}_3$)

25



30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan

33 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxiol-4-n-propil-8,9-trans-ciclohexil-2,10-diona (5a-18) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 32 mg del compuesto del título en un 80% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 151-153°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 6.577 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 6.104 (s, 1H, 3-H), 5.592 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.238 (dt, 1H, $J = 4.5$ Hz, 11.4 Hz, 10-H), 2.853 (dt, 2H, $J = 3.6$ Hz, 8.4 Hz, 13- CH_2), 2.561 (m, 1H, 11-H), 2.169 (m, 2H, 16- CH_2), 1.710 (m, 2H, 19- CH_2), 1.580 (m, 6H, 14,17,18- CH_2), 1.503,1.458 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.972 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 15- CH_3);

ESI-MS (m/z): 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 394.47);

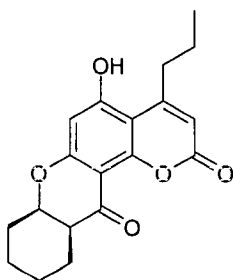
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5 \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 70.92; H, 6.78. Encontrado (%): C, 71.10; H, 6.79.

Ejemplo 19

6,6-dimetil-4-n-propil-10,11-cis-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-19, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3,\text{R}_4=\text{cis-ciclohexilo}$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxiol-8,9-cis-ciclohexil-2,10-diona (5a-19, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, R_3 , $\text{R}_4=\text{cis-ciclohexilo}$, $\text{R}_2=\text{H}$)



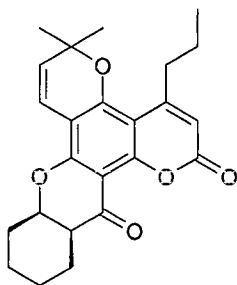
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxicumarina (6-11) y 1.35 g (10.7 mmoles) de ácido ciclohexenoico como la materia prima para obtener 1.42 g del compuesto del título 5a-19 en un 43% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 159-161°C;

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.818 (s, 1H, 5-OH), 6.307 (s, 1H, 6-H), 6.021 (s, 1H, 3-H), 4.642 (m, 1H, 8-H), 2.860 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 11- CH_2), 2.502 (m, 2H, 14- CH_2), 1.922 (m, 1H, 9-H), 1.566 (m, 8H, 12,15,16,17- CH_2), 0.923 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13- CH_3);

ESI-MS (m/z): 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 328.37);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (%): C, 69.50; H, 6.14. Encontrado (%): C, 69.44; H, 5.88.

(2) 6,6-dimetil-4-n-propil-10,11-cis-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-19, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3,\text{R}_4=\text{cis-ciclohexilo}$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 33 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8,9-cis-ciclohexil-2,10-diona (5a-19) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxi-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 33 mg del compuesto del título en un 84% de rendimiento como un

89

polvo blanco mate, p. f. 156-159°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 6.622 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.095 (s, 1H, 3-H), 5.785 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 4.727 (m, 1H, 10-H), 2.843 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 13-CH₂), 2.544 (m, 1H, 11-H), 2.166 (m, 2H, 16-CH₂), 1.573 (m, 6H, 14,17,18-CH₂), 1.722 (m, 2H, 19-CH₂), 1.488, 1.479 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.965 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 15-CH₃);

ESI-MS (m/z): 395.1 [$M+H$]⁺ (PM = 394.47);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5 \cdot \frac{1}{6}\text{H}_2\text{O}(\%)$: C,

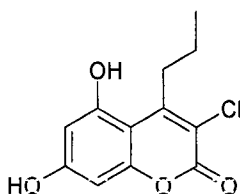
10 72.52; H, 6.68. Encontrado (%): C, 72.46; H, 6.80.

90

Ejemplo 20

6,6,10-trimetil-3-cloro-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-20, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$, $R_4=H$)

- 5 (1) 3-cloro-4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-20, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 8.86 g (0.046 moles) de acetato de 2-cloroetil butirilo como la materia prima para obtener 10.6 g del compuesto del título en un 90% de rendimiento como un polvo cristalino amarillo. p. f. 242-245°C.

15

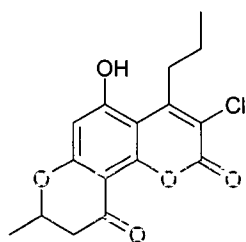
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.811 (s, 1H, 7-OH), 10.434 (s, 1H, 5-OH), 6.307 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.197 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 3.135 (m, 2H, 4- $CH_2-C_2H_5$), 1.559 (m, 2H, 4- $CH_2-CH_2-CH_3$), 0.976 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2-CH_2-CH_3$);

20

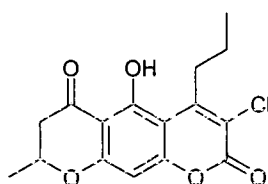
ESI-MS (m/z): 255.1 $[M+H]^+$ (PM = 254.67);

- (2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-3-cloro-4-n-propil-2,10-diona (5a-20, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-3-cloro-4-n-propil-2,6-diona (5b-20, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$)

25



5a-20



5b-20

30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.55 g (10 mmoles) de 3-cloro-4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-20) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 2.4 g del compuesto del título 5a-20 en un 75% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 164-165°C, y 0.30 g del compuesto del título 5b-20 en un 9.3% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 188-189°C.

Compuesto 5a-20: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.016 (s, 1H, OH), 6.345 (s, 1H, 6-H), 4.657 (m, 1H, 8-H), 3.155 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.658 (dt, 2H, $J = 3.3$ Hz, 11.1 Hz, 9- CH_2), 1.558 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.392 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 8- CH_3), 0.985 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

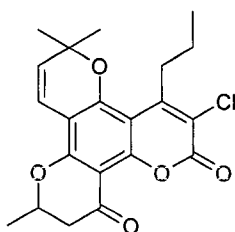
ESI-MS (m/z): 323.1 $[\text{M}]^+$ (PM = 322.75);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$ (%): C, 59.54; H, 4.68. Encontrado (%): C, 59.44; H, 4.69.

Compuesto 5b-20: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 14.134 (s, 1H, 5-OH), 6.531 (s, 1H, 10-H), 4.774 (dc, 1H, $J = 6.4$ Hz, 3.2 Hz, 12.4 Hz, 8-H), 3.154 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.002 (dd, 1H, $J = 12.4$ Hz, 17.6 Hz, 7- H_e), 2.822 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 17.2 Hz, 7- H_a), 1.595 (dt, 1H, $J = 7.2$ Hz, 8.0 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.442 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, 8- CH_3), 1.016 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 323.1 $[\text{M}]^+$ (PM = 322.75);

(3) 6,6,10-trimetil-3-cloro-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-20, $\text{R}_1 = \text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$, $\text{R}_3 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{CH}_3$, $\text{R}_4 = \text{H}$)



92

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-8-metil-3-cloro-4-n-propil-2,10-diona (5a-20) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 33 mg del compuesto del título en un 85% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 112-114°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.607 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 5.833 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 4.734 (m, 1H, 10-H), 3.122 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.737 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, 16.4 Hz, 11-He), 2.645 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 16.4 Hz, 11-Ha), 1.581 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.520, 1.480 (2s, 6H, 6- CH_3), 1.452 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 1.045 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 389.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 388.85);

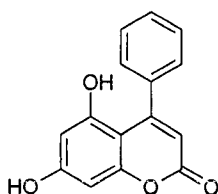
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_5 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 64.12; H, 5.64. Encontrado (%): C, 64.09; H, 5.82.

Ejemplo 21

6,6,10-trimetil-4-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-21, $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) 4-fenil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-21, $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{H}$)

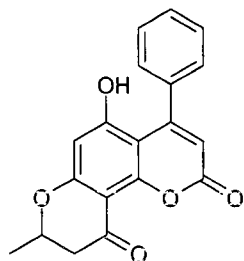


Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 8.84 g (0.046 moles) de acetato de etil bencilo como la materia prima para obtener 11.5 g del compuesto del título en un 98% de rendimiento como un polvo cristalino amarillo. p. f. 226-228°C.

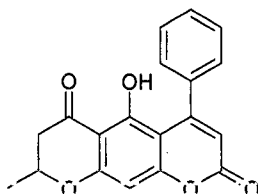
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.371 (s, 1H, 7-OH), 10.085 (s, 1H, 5-OH), 7.334 (m, 5H, 4-Ph), 6.253 (d, 1H, J = 2.1 Hz, 8-H), 6.147 (d, 1H, J = 2.1 Hz, 6-H), 5.729 (s, 1H, 3-H);

ESI-MS (m/z): 255.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 254.24)

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8-metil-4-fenil-2,10-diona (5a-21, $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8-metil-4-fenil-2,6-diona (5b-21, $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$)



5a-21



5b-21

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.55 g (10 mmoles) de 4-fenil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-21) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 1.74 g del compuesto del título 5a-21 en un 54% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 126-129°C, y 0.39 g del compuesto del título 5b-21 en 12% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 151-154°C.

Compuesto 5a-21: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.327 (s, 1H, 5-OH), 7.319 (m, 5H, 4-Ph), 6.161 (s, 1H, 6-H), 5.960 (s, 1H, 3-H), 4.666 (m, 1H, 8-H), 2.630 (m, 2H, 9-CH₂),

94

1.396 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 323.1 [M+H]⁺ (PM = 322.32);

IR (KBr, cm⁻¹): 3059, 2970, 2725, 1745, 1610, 1550, 1367, 1242, 1147, 854, 825;

5 Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₄O₅ (%): C, 70.80; H, 4.38. Encontrado (%): C, 70.98; H, 4.66.

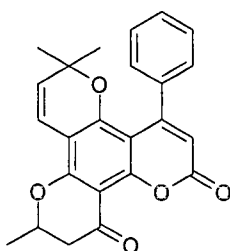
Compuesto 5b-21: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm):
13.273 (s, 1H, 5-OH), 7.400 (m, 5H, 4-Ph), 6.536 (s, 1H, 10-H),
5.967 (s, 1H, 3-H), 4.738 (m, 1H, 8-H), 2.921 (dd, 1H, J = 17.4
10 Hz, 12.2 Hz, 7-He), 2.748 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 3.3 Hz, 7-Ha),
1.429 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 323.1 [M+H]⁺ (PM = 322.32);

Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₄O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):
C, 68.87; H, 4.56. Encontrado (%): C, 68.73; H, 4.66.

15 (3) 6,6,10-trimetil-4-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-21, R₁=C₆H₅, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)

20



25 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 nmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-fenil-2,10-diona (5a-21) y 63 mg (0.4 nmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 32
30 mg del compuesto del título en un 83% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 141-144°C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.270 (m, 5H, 4-Ph), 6.556 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.063 (s, 1H, 3-H), 5.429 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.667 (m, 1H, 10-H), 2.717 (m, 2H, 11- CH_2), 1.549 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 0.987, 0.944 (2s, 6H, 6- CH_3);

5 ESI-MS (m/z): 389.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 388.42);

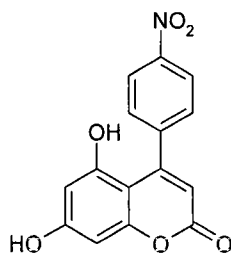
Elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (%): C, 74.21; H, 5.19. Encontrado (%): C, 74.40; H, 5.22.

Ejemplo 22

10 6,6,10-trimetil-4-p-nitrofenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-22, $\text{R}_1=\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

(1) 4-p-nitrofenil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-22, $\text{R}_1=\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2=\text{H}$)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 10.91 g (0.046 moles) de éster p-nitrobenzoil acético como la materia prima para obtener 10.5 g del compuesto del título en un 76% de rendimiento como un polvo cristalino amarillo. p. f. 268-270°C.

25

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.494 (s, 1H, OH), 10.289 (s, 1H, OH), 8.222 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 7.615 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 6.279 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, 8-H), 6.151 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, 6-H), 5.844 (s, 1H, 3-H);

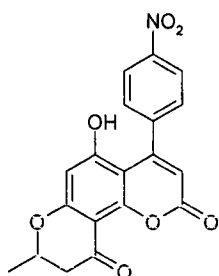
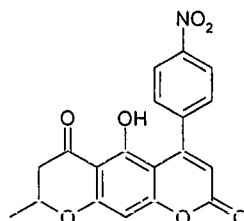
30

ESI-MS (m/z): 298.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (PM = 299.24)

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-

metil-4-p-nitrofenil-2,10-diona (**5a-22**, $R_1=p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R_3=\text{CH}_3$, $R_2=R_4=\text{H}$) o benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiraniol-5-hidroxiol-8-metil-4-p-nitrofenil-2,6-diona (**5b-22**, $R_1=p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R_3=\text{CH}_3$, $R_2=R_4=\text{H}$)

5

**5a-22****5b-22**

10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto **5a-1**, excepto que se utilizan 2.99 g (10 mmoles) de 4-p-nitrofenil-5,7-dihidroxicumarina (**6-22**) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 2.1 g del compuesto del título **5a-22** en un 57% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 207-209°C, y 0.68 g del compuesto del título **5b-22** en un 18% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 196-198°C.

15

20

Compuesto **5a-22**: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm):

11.489 (s, 1H, OH), 8.238 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 7.616 (dd, 2H, $J = 2.1$ Hz, 8.7 Hz, Ar-H), 6.117 (s, 1H, 6-H), 6.090 (s, 1H, 3-H), 4.667 (m, 1H, 8-H), 2.691 (dt, 2H, $J = 4.2$ Hz, 10.5 Hz, 9- CH_2), 1.406 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3);

ESI-MS (m/z): 366.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (PM = 367.32);

25

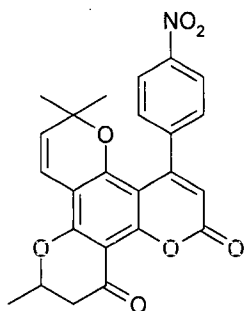
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ (%): C, 62.13; H, 3.57; N, 3.81. Encontrado (%): C, 61.98; H, 3.75; N, 3.93.

30

Compuesto **5b-22**: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.267 (s, 1H, OH), 8.273 (m, 2H, 4-Ar-H), 7.652 (m, 2H, 4-Ar-H), 6.608 (s, 1H, 10-H), 6.126 (s, 1H, 3-H), 4.769 (m, 1H, 8-H), 2.953 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, 17.7 Hz, 7-He), 2.771 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 17.4 Hz, 7-Ha), 1.444 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3);

ESI-MS (m/z): 366.2 $[M-H]^-$ (PM = 367.32);

(3) 6,6,10-trimetil-4-p-nitrofenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-22, $R_1=p$ - $NO_2C_6H_4$, $R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 37 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-p-nitrofenil-2,10-diona (5a-22) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 32 mg del compuesto del título en un 75% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 165-167°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8.284 (m, 2H, 4-Ar-H), 7.621 (m, 2H, 4-Ar-H), 6.509 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.123 (s, 1H, 3-H), 5.613 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.743 (m, 1H, 10-H), 2.754 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.691 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.458 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 0.926, 0.875 (2s, 6H, 6- CH_3);

ESI-MS (m/z): 434.2 $[M+H]^+$ (PM = 433.42);

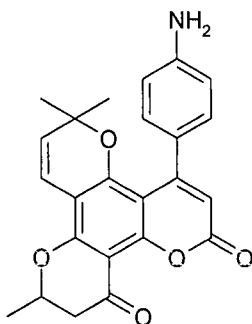
Análisis elemental: Calculado para $C_{24}H_{19}NO_7$ (%): C, 66.51; H, 4.42; N, 3.23. Encontrado (%): C, 66.35; H, 4.28; N, 3.26.

Ejemplo 23

6,6,10-trimetil-4-p-aminofenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-23, $R_1=p$ - $NH_2C_6H_4$,

$R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)

5



10

15

20

25

30

10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0.19 g de $SnCl_2$ (1 mmol), se agregaron en una solución de 22 mg (0.05 mmoles) de 6,6,10-trimetil-4-p-nitrofenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-22**) en 10 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite durante 2 horas a 60°C, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución de NaOH al 40% en porciones con agitación. Después de la extracción con diclorometano (DCM), se concentró bajo presión reducida, se secó con $NaSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 13 mg del compuesto del título **4-23** como un polvo blanco mate en un 63% rendimiento, p. f. 149-151°C.

^1H -PMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 7.089 (m, 2H, 4-Ar-H), 6.492 (m, 2H, 4-Ar-H), 6.477 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 6.275 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 3-H), 5.577 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 5.495 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, NH_2), 4.647 (m, 1H, 10-H), 2.840 (dd, 1H, $J = 12.4$ Hz, 15.6 Hz, 11-H β), 2.677 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 15.6 Hz, 11-H α), 1.453 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 1.273, 1.224 (2s, 6H, 6- CH_3);

ESI-MS (m/z): 404.1 $[M+H]^+$ (PM = 403.44);

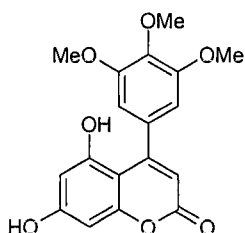
HRESIMS: Calculado para $C_{24}H_{22}NO_5^+$ (m/z): 404.14979, encontrado (m/z): 404.1495.

Ejemplo 24

6,6,10-trimetil-4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-24,

$R_1=(3,4,5\text{-trimetoxil})\text{-fenilo}$, $R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)

(1) 4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-24, $R_1=(3,4,5\text{-trimetoxil})\text{-fenilo}$, $R_2=H$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 12.98 g (0.046 moles) del éster 3,4,5-trimetoxi-benzoílico como la materia prima para obtener 14.9 g del compuesto del título en un 97% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. 218-220°C.

15

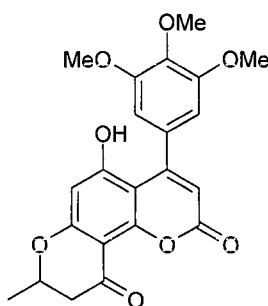
$^1H\text{-RMN}$ (400 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): 10.368 (s, 1H, 7-OH), 10.127 (s, 1H, 5-OH), 6.624 (s, 2H, 4-Ph), 6.248 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.159 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 5.827 (s, 1H, 3-H), 3.756 (s, 6H, $-OCH_3$), 3.692 (s, 3H, $-OCH_3$);

20

ESI-MS (m/z): 345.1 $[M+H]^+$ (PM = 344.32);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-2,10-diona (5a-24, $R_1=(3,4,5\text{-trimetoxil})\text{-fenilo}$, $R_3=CH_3$, $R_2=R_4=H$)

25



30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en

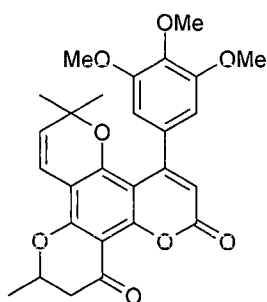
el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 3.44 g (10 mmoles) de 4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-5,7-dihidroxi-cumarina (**6-24**) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 1.9 g del compuesto del título **5a-24** en un 46% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 178-180°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.363 (s, 1H, 5-OH), 6.624 (s, 2H, 4-Ar-H), 6.181 (s, 1H, 6-H), 6.061 (s, 1H, 3-H), 4.641 (m, 1H, 8-H), 3.753 (s, 6H, OCH₃), 3.679 (s, 3H, OCH₃), 2.641 (m, 2H, 9-CH₂), 1.404 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 413.1[M+H]⁺ (PM = 412.40);

Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₂₀O₅ (%): C, 64.07; H, 4.89. Encontrado (%): C, 64.23; H, 4.47.

(3) 6,6,10-trimetil-4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-24**, R₁=(3,4,5-trimetoxil)-fenilo, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto **4-1**, excepto que se utilizan 41 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-(3,4,5-trimetoxil)-fenil-2,10-diona (**5a-24**) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 37 mg del compuesto del título en un 77% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 129-131°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 6.622 (s, 2H, 4-Ar-H), 6.512 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.072 (s, 1H, 3-H), 5.625 (d,

1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.729 (m, 1H, 10-H), 3.741 (s, 6H, OCH₃), 3.689 (s, 3H, OCH₃), 2.691 (m, 2H, 11-CH₂), 1.493, 1.459 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.453 (d, 3H, J = 5.2 Hz, 10-CH₃);

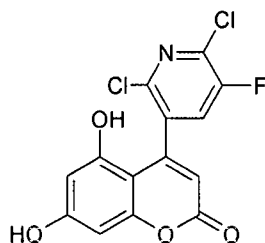
ESI-MS (m/z): 479.1 [M+H]⁺ (PM = 478.50);

5 Análisis elemental: Calculado para C₂₇H₂₆O₈·H₂O (%): C, 65.31; H, 5.68. Encontrado (%): C, 65.09; H, 5.92.

Ejemplo 25

6,6,10-trimetil-4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoro)piridinil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-25, R₁=3-(2,6-dicloro-5-fluoro)piridinilo, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)

(1) 4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoro)piridinil)-5,7-dihidroxi-cumarina (6-25, R₁=3-(2,6-dicloro-5-fluoro)piridinilo, R₂=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 12.88 g (0.046 moles) de éster 3-(2,6-dicloro-5-fluoro)piridinil acético como la materia prima para obtener 15.1 g del compuesto del título en un 96% de rendimiento como un polvo cristalino amarillento. p. f. >300°C.

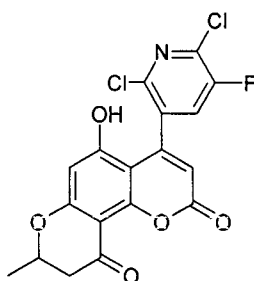
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.535 (s, 1H, 7-OH), 10.473 (s, 1H, 5-OH), 8.215 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 4-Ar-H), 6.284 (d, 1H, J = 1.6 Hz, 8-H), 6.142 (d, 1H, J = 1.6 Hz, 6-H), 6.041 (s, 1H, 3-H);

ESI-MS (m/z): 342.1 M^+ (PM = 342.11);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinil)-2,10-diona (5a-25, $R_1=3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinilo$, $R_3=CH_3$, $R_2=R_4=H$)

5

10



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 3.42 g (10 mmoles) de 4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinil)-5,7-dihidroxi-cumarina (6-25) y 0.76 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 3.2 g del compuesto del título 5a-25 en un 73% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 197-199°C.

20

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.727 (s, 1H, 5-OH), 8.219 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz, CH), 6.301 (s, 1H, 6-H), 6.181 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, 3-H), 4.697 (m, 1H, 8-H), 2.685 (m, 2H, 9-CH₂), 1.395 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 8-CH₃);

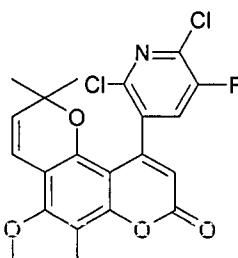
ESI-MS (m/z): 410.2 $[M]^+$ (PM = 410.18);

25

(3) 6,6,10-trimetil-4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-25, $R_1=3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinilo$, $R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)

30

6859.0001



5

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto **4-1**, excepto que se utilizan 41 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-3-metil-4-(3-(2,6-dicloro-5-fluoropiridinil)-2,10-diona (**5a-25**) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 38 mg del compuesto del título en un 81% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 158-160°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.256 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 4-Ar-H), 6.525 (d, 1H, J = 10.4 Hz, 8-H), 6.386 (s, 1H, 3-H), 5.680 (d, 1H, J = 10.4 Hz, 7-H), 4.793 (m, 1H, 10-H), 2.719 (m, 2H, 11-CH₂), 1.464, 1.449 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.451 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH₃);

ESI-MS (m/z): 476.1 (478.1) M⁺ (PM = 476.29);

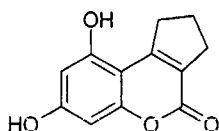
Análisis elemental: Calculado para C₂₃H₁₆Cl₂FNO₅ (%): C, 58.00; H, 3.39; N, 2.94. Encontrado (%): C, 57.98; H, 3.66; N, 3.16.

104

Ejemplo 26

6,6,10-trimetil-3,4-ciclopentil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-26, $R_1, R_2=3,4$ -ciclopentilo, $R_3=R_5=R_6=CH_3$, $R_4=H$)

- 5 (1) 3,4-ciclopentil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-26, $R_1, R_2=3,4$ -ciclopentilo)



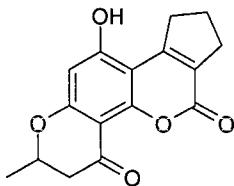
- 10 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.18 g (0.046 moles) de 2-oxo-ciclopentionato de etilo como la materia prima para obtener 9.7 g del compuesto del título en un 96% de
15 rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. 216-218°C.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.394 (s, 1H, OH), 6.250 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.180 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 3.198 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, 4- CH_2), 2.582 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3- CH_2), 1.972 (m, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.8 Hz, CH_2);

- 20 ESI-MS (m/z): 219.1 $[M+H]^+$ (PM = 218.21);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3,4-ciclopentil-2,10-diona (5a-26, $R_1, R_2=3,4$ -ciclopentilo, $R_3=CH_3$, $R_4=H$)

25



- 30 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se

utilizan 2.18 g (10 mmoles) de 3,4-ciclopentil-5,7-dihidroxi-cumarina (**6-26**) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.1 g del compuesto del título **5a-26** en un 73% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 154-155°C.

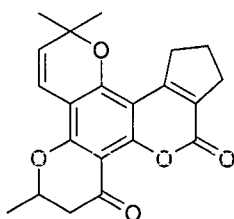
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.547 (s, 1H, OH), 6.236 (s, 1H, 6-H), 4.629 (m, 1H, 8-H), 3.228 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 2.650 (m, 2H, 9-CH₂), 2.584 (m, 2H, CH₂), 1.989 (m, 2H, CH₂), 1.387 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 8-CH₃);

ESI-MS (m/z): 287.1 [M+H]⁺ (PM = 286.28);

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₄O₅ · $\frac{2}{3}$ H₂O (%):

C, 64.42; H, 5.18. Encontrado (%): C, 64.20; H, 5.39.

(3) 6,6,10-trimetil-3,4-ciclopentil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (**4-26**, R₁, R₂=3,4-ciclopentilo, R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto **4** en el ejemplo 1, excepto que se utilizan 28 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3,4-ciclopentil-2,10-diona (**5a-26**) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 25 mg del compuesto del título en un 71% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 108-109°C.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 6.559 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 5.768 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.713 (m, 1H, 10-H),

3.258 (m, 2H, CH₂), 2.633 (m, 2H, CH₂), 2.025 (m, 2H, CH₂), 1.472 (m, 2H, CH₂), 1.450, 1.439 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.388 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 10-CH₃);

ESI-MS (m/z): 353.1 [M+H]⁺ (PM = 352.39);

5 Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₂₀O₅ · $\frac{4}{3}$ H₂O (%):

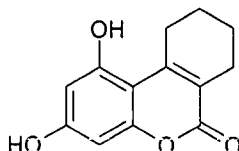
C, 67.01; H, 6.06. Encontrado (%): C, 66.99; H, 5.67.

Ejemplo 27

10 6,6,10-trimetil-3,4-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-27, 3,4-ciclohexilo, R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)

(1) 3,4-ciclohexil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-27, R₁,R₂=3,4-ciclohexilo)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.83 g (0.046 moles) de 2-oxo-ciclohexanoato de etilo como la materia prima para obtener 9.6 g del compuesto del título en un 90% de rendimiento como un polvo blanco cristalino. p. f. 224-226°C.

25

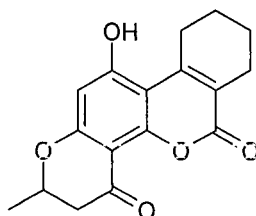
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.336 (s, 1H, 7-OH), 10.082 (s, 1H, 5-OH), 6.239 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.125 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 3.017 (m, 2H, 4-CH₂), 2.326 (m, 2H, 3-CH₂), 1.632 (m, 4H, CH₂);

ESI-MS (m/z): 233.2 [M+H]⁺ (PM = 232.23);

30

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3,4-ciclohexil-2,10-diona (5a-27, R₁, R₂=3,4-ciclohexilo, R₃=CH₃, R₄=H)

5



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.32 g (10 mmoles) de 3,4-ciclohexil-5,7-dihidroxi-cumarina (**6-27**) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotonico como la materia prima para obtener 2.28 g del compuesto del título **5a-27** en un 76% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 149-151°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.493 (s, 1H, OH), 6.238 (s, 1H, 6-H), 4.611 (m, 1H, 8-H), 2.985 (amplio, 2H, CH₂), 2.638 (dd, 1H, J = 11.4 Hz, 16.2 Hz, 9-He), 2.568 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.2 Hz, 9-Ha), 2.344 (amplio, 2H, CH₂), 1.632 (amplio, 4H, CH₂), 1.378 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 8-CH₃);

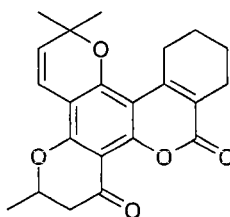
ESI-MS (m/z): 301.1 [M+H]⁺ (PM = 300.31);

Análisis elemental: Calculado para C₁₇H₁₆O₅ · $\frac{1}{4}$ H₂O (%):

C, 66.99; H, 5.46. Encontrado: C, 67.08; H, 5.60.

(3) 6,6,10-trimetil-3,4-ciclohexil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-27**, R₁, R₂=ciclohexilo, R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto **4-1**, excepto que se utilizan 30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3,4-ciclohexil-2,10-diona (**5a-27**) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buten-2-ol como la materia prima para obtener 29 mg del compuesto del título en un 79% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 121-123°C.

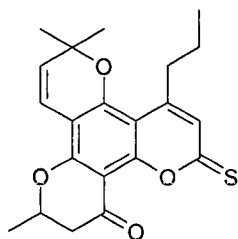
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 6.564 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 5.758 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.684 (m, 1H, 10-H), 3.006 (m, 2H, CH₂), 2.701 (m, 2H, 11-CH₂), 2.371 (m, 2H, CH₂), 1.653 (m, 4H, CH₂), 1.483, 1.464 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.437 (d, 3H, J = 6.8 Hz, 10-CH₃);

ESI-MS (m/z): 367.1 [M+H]⁺ (PM = 366.41);

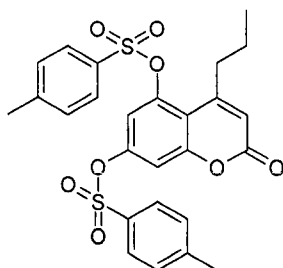
Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₂₂O₅·H₂O (%): C, 68.73; H, 6.29. Encontrado (%): C, 68.70; H, 6.07.

Ejemplo 28

2,10,10-trimetil-8-n-propil-6-tio-2,3-dihidro-6H,10H-benzo[2,3-f:2',3'-h]-tripirani-4-ona (**7**, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)



(1) 4-n-propil-5,7-di(p-metilfenilsulfonil)-cumarina (**8**, R₁=n-C₃H₇, R₂=H)



2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-11) se disolvieron en 20 ml de piridina y se enfriaron en un baño de hielo-agua, a continuación se le agregaron 11.44 g (60 mmoles) de cloruro del ácido p-metilfenilsulfónico. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en HCl concentrado/hielo triturado con agitación vigorosa. El producto sólido se filtró y se lavó con agua y a continuación se secó para obtener 4.9 g del compuesto del título en un 93% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 239-241°C.

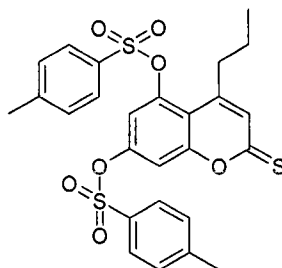
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.762 (m, 4H, 12,15-Ar-H), 7.499 (m, 4H, 13,16-Ar-H), 7.150 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.781 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 6.322 (s, 1H, 3-H), 2.691 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 9- CH_2), 2.429, 2.408 (2s, 6H, 14,17- CH_3), 1.413 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 10- CH_2), 0.792 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 11- CH_3);

ESI-MS (m/z): 529.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 528.60);

IR (KBr) cm^{-1} : 3087, 2962, 2877, 1743, 1612, 1421, 1379, 1194;

(2) 4-n-propil-5,7-di(p-metilfenil-sulfonil)-2-tio-cumarina (9, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$)

25



2.64 g (5 mmoles) de 4-n-propil-5,7-di(p-metilfenilsulfonil)-cumarina (8) se disolvieron en xileno y se le agregaron 11 g (50 mmoles) de P_2S_5 . La mezcla de reacción se

30

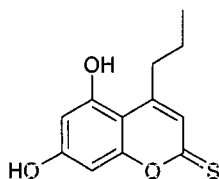
sometió a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de P_2S_5 se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1.9 g del compuesto del título en un 70% de rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 198-201°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.768 (dd, 4H, $J = 8.4$ Hz, 6.9 Hz, Ar-H), 7.496 (dd, 4H, $J = 8.1$ Hz, 6.6 Hz, Ar-H), 7.345 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, 8-H), 7.082 (s, 1H, 3-H), 6.859 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 2.637 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 9-CH₂), 2.426, 2.403 (2s, 6H, 14,17-CH₃), 1.403 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 10-CH₂), 0.785 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 11-CH₃);

ESI-MS (m/z): 545.0 $[M+H]^+$ (PM = 544.67);

IR (KBr) cm^{-1} : 3087, 2974, 2881, 1614, 1597, 1385, 1144.

(3) 4-n-propil-5,7-dihidroxi-2-tio-cumarina (10, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$)



1.36 g (2.5 mmoles) de 4-n-propil-5,7-di(p-metilfenilsulfonil)-2-tio-cumarina (9) se disolvieron en 20 ml de THF, se agregaron 1.18 g (3.75 mmoles) de TBAF y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 horas y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0.44 g del compuesto del título en un 75% de rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 204-206°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 10.901 (s, 1H, 7-OH), 10.634 (s, 1H, 5-OH), 6.766 (s, 1H, 3-H), 6.358 (d, 1H, $J = 2.4$

11

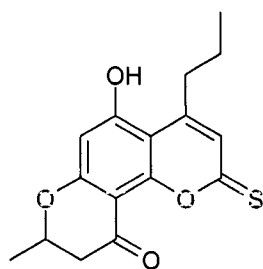
Hz, 8-H), 6.344 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 2.826 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 9-CH₂), 1.578 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 10-CH₂), 0.932 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 11-CH₃);

ESI-MS (m/z): 237.1 $[M+H]^+$ (PM = 236.29);

5 Análisis elemental: Calculado para C₁₂H₁₂O₃S (%): C, 61.00; H, 5.12. Encontrado (%): C, 60.84; H, 5.14.

(4) 5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-2-tio-2H-benzo[2,3-f]-dipiraniol-10-ona (11, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=CH₃)

10



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1. Utilizando 118 mg (0.5 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxi-2-tio-cumarina (10) y 43 mg (0.5 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 95 mg del compuesto del título en un 63% de rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 161-163°C.

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.957 (s, 1H, 3-H), 6.365 (s, 1H, 6-H), 4.693 (m, 1H, 8-H), 2.848 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 11-CH₂), 2.696 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 16.5 Hz, 9-He), 2.608 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.564 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 12-CH₂), 1.406 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8-CH₃), 0.928 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13-CH₃);

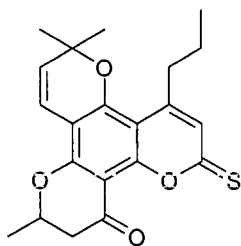
25

ESI-MS (m/z): 305.1 $[M+H]^+$ (PM = 304.37);

HRESIMS: Calculado para C₁₆H₁₇O₄S⁺ (m/z): 305.08475, encontrado (m/z): 305.0845.

(5) 2,10,10-trimetil-8-n-propil-6-tio-2,3-dihidro-6H,10H-benzo[2,3-f:2',3'-h]-tripiraniol-4-ona (7, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)

30



5

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 76 mg (0.25 mmoles) de 5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-2-tio-2H-benzo[2,3-f]-dipirani-10-ona (11) y 158 mg (1 mmol) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 58 mg del compuesto del título en un 63% de rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 139-141°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.003 (s, 1H, CH), 6.606 (d, 1H, J = 9.9 Hz, CH), 5.839 (d, 1H, J = 10.2 Hz, CH), 5.311 (m, 1H, CH), 2.825 (m, 2H, CH₂), 2.716 (m, 2H, CH₂), 1.580 (m, 2H, CH₂), 1.516, 1.478 (2s, 6H, CH₃), 1.462 (d, 3H, J = 6.3 Hz, CH₃), 0.974 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

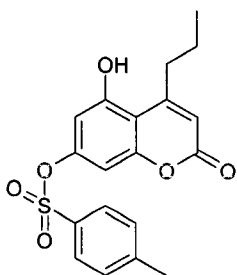
ESI-MS (m/z): 371.1 [M+H]⁺ (PM = 370.47);

Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₂₂O₄S·3H₂O (%): C, 59.42; H, 6.64. Encontrado (%): C, 59.50; H, 6.32.

Ejemplo 29

6,6,10-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-29, R₁=n-C₃H₇, R₂=R₄=H, R₃=R₅=R₆=CH₃)

(1) 5-hidroxi-4-n-propil-7-p-metilfenilsulfonil-cumarina (12, R₁=n-C₃H₇, R₂=H)



30

113

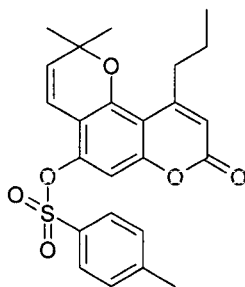
2.64 g (5 mmoles) 4-n-propil-5,7-di(p-metilsulfonil)-
 cumarina (8) se disolvieron en 20 ml de THF y se le agregaron
 1.58 g (5 mmoles) de TBAF con el fin de desproteger el grupo
 5 protector de 5-hidroxi. La mezcla de reacción se agitó durante
 10 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró in
 vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
 sobre gel de sílice para proporcionar 1.65 g del compuesto del
 título en un 88% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 155-
 157°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.261 (s, 1H, OH),
 7.790 (m, 2H, Ar-H), 7.499 (m, 2H, Ar-H), 6.521 (d, 1H, J = 2.4
 Hz, 8-H), 6.472 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 6.104 (s, 1H, 3-H),
 2.859 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), 2.422 (s, 3H, CH_3), 1.547 (sex,
 15 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, CH_2), 0.921 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 374.42);

(2) 2,2-dimetil-8-oxo-10-n-propil-2H,3H-benzo[2,3-
 f]dipirani-5-p-metilfenilsulfato (13, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)

20



25

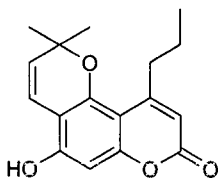
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
 374 mg (1 mmoles) de 5-hidroxi-4-n-propil-7-p-
 metilfenilsulfonil-cumarina (12) y 633 mg (4 mmoles) de 1,1-
 dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 385
 30 mg del compuesto del título en un 87% de rendimiento como un
 polvo blanco, p. f. 141-143°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.778 (m, 2H, Ar-H),
 7.465 (m, 2H, Ar-H), 6.643 (s, 1H, 10-H), 6.179 (s, 1H, 3-H),
 6.170 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 5.645 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H),
 2.810 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), 2.399 (s, 3H, CH_3), 1.534 (sex,
 5 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, CH_2), 1.319 (s, 6H, CH_3), 0.952 (t, 3H, J
 = 7.2 Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 441.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 440.52);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ (%): C,
 65.44; H, 5.49. Encontrado (%): C, 65.43; H, 5.42.

10 (3) 5-hidroxi-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo[2,3-
 f]dipiraniol-8-ona (14, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 10 en el ejemplo 28, excepto
 que se utilizan 220 mg (0.5 mmoles) 2,2-dimetil-8-oxo-10-n-
 propil-2H,8H-benzo[2,3-f]dipiraniol-5-p-metilfenilsulfato (13) y
 20 236 mg (0.75 mmoles) de TBAF como la materia prima para obtener
 95 mg del compuesto del título en un 66% de rendimiento como un
 polvo amarillo, p. f. 128-131°C.

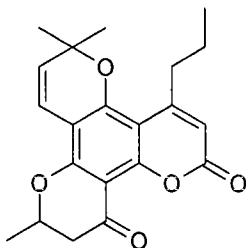
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.771 (s, 1H, OH),
 6.554 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 6.338 (s, 1H, 10-H), 5.907 (s,
 25 1H, 3-H), 5.652 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 2.826 (t, 2H, J = 7.5
 Hz, CH_2), 1.579 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, CH_2), 1.433 (s, 6H,
 CH_3), 0.976 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 287.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 286.33);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ (%):
 30 C, 70.21; H, 6.41. Encontrado (%): C, 70.31; H 6.39.

(4) 6,6,10-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-

b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-29, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=H$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$)



14.3 mg (0.05 mmoles) de 5-hidroxi-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo[2,3-f]dipiranil-8-ona se disolvieron en 10 ml de una solución de $BF_3 \cdot Et_2O$. Se agregaron gota a gota 10 mg (0.1 mmoles) de cloruro de crotonilo. La solución de reacción resultante se dejó a $60^\circ C$ durante dos horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente tras lo cual se vertió en hielo triturado-agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 18 mg del compuesto del título en un 51% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. $112-115^\circ C$.

^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): 6.566 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.086 (s, 1H, 3-H), 5.774 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.707 (m, 1H, $J = 6.3$ Hz, 12.0 Hz, 3.9 Hz, 10-H), 2.837 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.708 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.606 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.537 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.488, 1.450 (2s, 6H, CH_3), 1.439 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 0.963 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

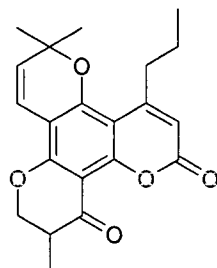
ESI-MS (m/z): 355.1 $[M+H]^+$ (PM = 354.41);

Ejemplo 30

6,6,11-trimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-30, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=R_3=H$,

116

$R_4=R_5=R_6=CH_3$)



14.3 mg (0.05 mmoles) 5-hidroxi-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo[2,3-f]dipiranil-8-ona (14) se disolvieron en 10 ml de una solución de $BF_3 \cdot Et_2O$. Se agregaron gota a gota 10 ml (0.1 moles) de cloruro de 2-metil acrilóilo. La solución de reacción resultante se dejó a $60^\circ C$ durante dos horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, tras lo cual se vertió en hielo triturado-agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 19 mg del compuesto del título en un 54% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. $133-134^\circ C$.

^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): 6.565 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.105 (s, 1H, 3-H), 5.789 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.630 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 11.1 Hz, 10-He), 4.256 (t, 1H, $J = 11.1$ Hz, 10-Ha), 2.846 (m, 3H, 11-CH, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.562 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.492, 1.469 (2s, 6H, CH_3), 1.052 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 11- CH_3), 0.968 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

ESI-MS (m/z): 355.1 $[M+H]^+$ (PM = 354.41);

HRESIMS: Calculado para $C_{21}H_{23}O_5^+$ (m/z): 355.15455, encontrado (m/z): 355.15497.

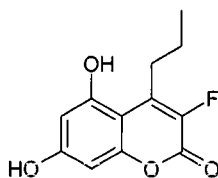
Ejemplo 31

6,6,10-trimetil-3-fluoro-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-31, $R_1=n-$

C_3H_7 , $R_2=F$, $R_3=R_5=R_6=CH_3$, $R_4=H$)

(1) 3-fluoro-4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-

31, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=F$)

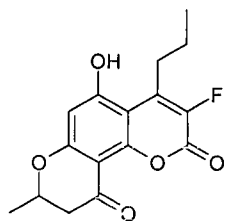


Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 8.1 g (0.046 moles) de 2-fluoro butirilacetato de etilo como la materia prima para obtener 10.6 g del compuesto del título en un 97% de rendimiento como un polvo cristalino amarillo. p. f. 228-229°C.

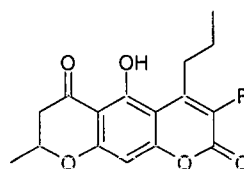
^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): 10.632 (s, 1H, OH), 10.270 (s, 1H, OH), 6.313 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.213 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 6-H), 2.935 (dt, 2H, $J = 3.3$ Hz, 8.1 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.596 (sex, 2H, $J = 8.1$ Hz, 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 0.936 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

ESI-MS (m/z): 239.1 $[M+H]^+$ (PM = 238.22);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3-fluoro-4-n-propil-2,10-diona (5a-31, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=F$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-3-fluoro-4-n-propil-2,6-diona (5b-31, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=F$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$)



5a-31



5b-31

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.38 g (10 mmoles) de 3-fluoro-4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-31) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 2.1 g del compuesto del título 5a-31 en un 68% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 169-171°C) y 0.34 g del compuesto del título 5b-31 en un 11% de rendimiento como un polvo amarillento (p. f. 188-189°C).

Compuesto 5a-31: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.882 (s, 1H, OH), 6.351 (s, 1H, 6-H), 4.638 (dt, 1H, J = 6.6 Hz, 4.5 Hz, 10.8 Hz, 8-H), 2.960 (dt, 2H, J = 3.0 Hz, 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.660 (dd, 1H, J = 10.8 Hz, 16.2 Hz, 9-He), 2.580 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 1.583 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.389 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 8-CH₃), 0.938 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

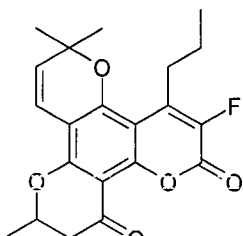
ESI-MS (m/z): 307.1 [M+H]⁺ (PM = 306.29);

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₅FO₅ (%): C, 62.74; H, 4.94. Encontrado (%): C, 62.89; H, 5.02.

Compuesto 5b-31: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 13.814 (s, 1H, OH), 6.530 (s, 1H, 10-H), 4.750 (dc, 1H, J = 3.0 Hz, 12.3 Hz, 6.3 Hz, 8-H), 2.990 (dd, 1H, J = 12.3 Hz, 17.4 Hz, 7-He), 2.931 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.802 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 17.4 Hz, 7-Ha), 1.612 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.436 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃), 0.959 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 307.1 [M+H]⁺ (PM = 306.29);

(3) 6,6,10-trimetil-3-fluoro-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-31, R₁=n-C₃H₇, R₂=F, R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)



119

5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-
8-metil-3-fluoro-4-n-propil-2,10-diona (5a-31) y 63 mg (0.4
mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima
10 para obtener 32 mg del compuesto del título en un 86% de
rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 114-116°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 6.587 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 5.819 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 4.711 (m, 1H, 10-H), 2.917 (dt, 2H, J = 3.6 Hz, 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.724 (dd, 1H, J = 11.4 Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.629 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.587 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.501, 1.464 (2s, 6H, CH₃), 1.446 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.990 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

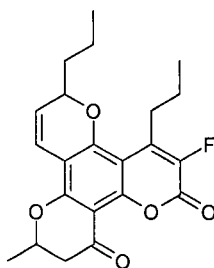
ESI-MS (m/z): 373.2 [M+H]⁺ (PM = 372.40);

20 Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₂₁FO₅ (%): C, 67.73; H, 5.68. Encontrado (%): C, 67.53; H, 5.89.

Ejemplo 32

10-metil-3-fluoro-4,6-di(-n-propil)-2H,6H,12H-
25 benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (**4-32**, R₁=R₅=n-C₃H₇, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=R₆=H)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxi-8-metil-3-fluoro-4-n-propil-2,10-diona (5a-31) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxi-3-metil-2-hexeno como la materia prima para obtener 24 mg del compuesto del título en un 62% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 123-124°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.665 (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, 3.0 Hz, 8-H), 5.866 (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, 3.6 Hz, 7-H), 5.181 (m, 1H, 6-H), 4.712 (m, 1H, 10-H), 2.926 (m, 2H, CH_2), 2.729 (dd, 1H, $J = 11.1$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.639 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.761 (m, 2H, CH_2), 1.562 (m, 2H, CH_2), 1.441 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.410 (m, 2H, CH_2), 0.955 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.917 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

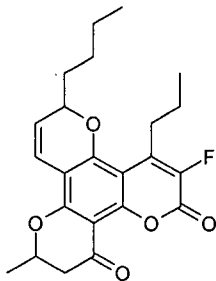
ESI-MS (m/z): 387.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 386.42);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 66.82; H, 6.11. Encontrado (%): C, 66.58; H, 5.94.

Ejemplo 33

10-metil-3-fluoro-4-n-propil-6-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-33, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{F}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_5=\text{n-C}_4\text{H}_9$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxi-8-metil-3-fluoro-4-n-propil-2,10-diona (5a-31) y 74 mg (0.4

mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 23 mg del compuesto del título en un 58% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 119-121°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.679 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 8-H), 5.841 (m, 1H, 7-H), 5.128 (m, 1H, 6-H), 4.694 (m, 1H, 10-H), 2.926 (m, 2H, CH₂), 2.705 (m, 2H, CH₂), 2.664 (m, 2H, 11-CH₂), 1.788 (m, 2H, CH₂), 1.559 (m, 2H, CH₂), 1.438 (d, 3H, J = 5.4 Hz, 10-CH₃), 1.213 (m, 2H, CH₂), 0.923 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃), 0.886 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

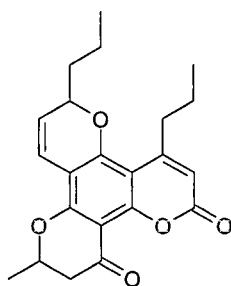
ESI-MS (*m/z*): 401.1 [M+H]⁺ (PM = 400.45);

Análisis elemental: Calculado para C₂₃H₂₅FO₅ · $\frac{1}{3}$ H₂O (%):

C, 67.96; H, 6.80. Encontrado (%): C, 67.91; H, 7.02.

Ejemplo 34

10-metil-4,6-di(-n-propil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-34**, R₁=R₅=n-C₃H₇, R₃=CH₃, R₂=R₄=R₆=H)



25

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-11) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexeno como la materia prima para obtener 20 mg del compuesto del título en un 55% de rendimiento como un polvo

30

172

blanco mate, p. f. 158-160°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.659 (dt, 1H, $J = 10.2$ Hz, 2.4 Hz, 8-H), 6.112 (s, 1H, 3-H), 5.835 (dt, 1H, $J = 10.2$ Hz, 3.3 Hz, 7-H), 5.120 (m, 1H, 6-H), 4.727 (m, 1H, 10-H),
5 2.859 (dt, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3.9 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.723 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.676 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.623 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.788 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1.537 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.440 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3),
0.961 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.903 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz,
10 6- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

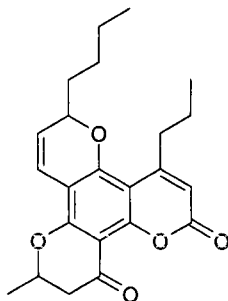
ESI-MS (m/z): 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 368.43);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 70.57; H, 6.64. Encontrado (%): C, 70.51; H, 6.92.

Ejemplo 35

10-metil-4-n-propil-6-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-35**, $R_1=n-C_3H_7$, $R_3=CH_3$, $R_2=R_4=R_6=H$, $R_5=n-C_4H_9$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-11) y 74 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 21 mg del compuesto del título en un 56% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 138-139°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.630 (dt, 1H, $J = 10.2$ Hz, 5.4 Hz, 8-H), 6.083 (s, 1H, 3-H), 5.807 (dt, 1H, $J = 10.2$ Hz, 3.3 Hz, 7-H), 5.095 (m, 1H, 6-H), 4.676 (m, 1H, 10-H), 2.895 (m, 2H, CH_2), 2.797 (m, 2H, CH_2), 2.627 (m, 2H, 11- CH_2), 1.769 (m, 2H, CH_2), 1.547 (m, 2H, CH_2), 1.435 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.299 (m, 2H, CH_2), 0.945 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 0.882 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 383.1 $[M+H]^+$ (PM = 382.46);

Análisis elemental: Calculado para $C_{23}H_{26}O_5 \cdot 2H_2O$ (%): C, 66.01; H, 7.47. Encontrado (%): C, 65.97; H, 7.69.

Ejemplo 36

6,6,10-trimetil-4-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-36**, $R_1=n-C_4H_9$, $R_2=R_4=H$,

30

124

$R_3=R_5=R_6=CH_3$)

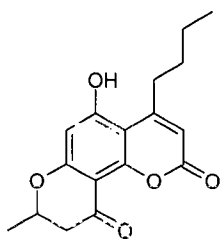
(1) 4-n-butil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-36, $R_1=n-C_4H_9$, $R_2=H$)

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan 7.5 g (0.046 moles) de floroglucinol y 7.92 g (0.046 moles) de acetato de etil pentanoilo como la materia prima para obtener 9.37 g del compuesto del título en un 87% de rendimiento como un polvo cristalino amarillento. p. f. 236-237°C,

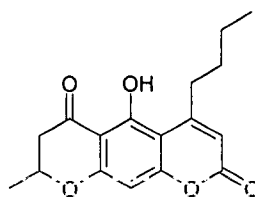
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.569 (s, 1H, OH), 10.271 (s, 1H, OH), 6.251 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.163 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 5.811 (s, 1H, 3-H), 2.854 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.528 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.350 (sex, 2H, J = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.891 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_2CH_3$);

ESI-MS (m/z): 235.1 $[M+H]^+$ (PM = 234.25);

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-8-metil-4-n-butil-2,10-diona (5a-36, $R_1=n-C_4H_9$, $R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3$) y benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxi-4-n-butil-8-metil-2,6-diona (5b-36, $R_1=n-C_4H_9$, $R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3$)



5a-36



5b-36

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.34 g (10 mmoles) de 4-n-butil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-36) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido crotónico como la materia prima para obtener 1.96 g del compuesto del título 5a-36 en un

125

65% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 145-147°C) y 0.45 g del compuesto del título 5b-36 en un 15% de rendimiento como un polvo blanco (p. f. 178-179°C).

Compuesto 5a-36: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm):
 5 11.765 (s, 1H, OH), 6.281 (s, 1H, 6-H), 6.024 (s, 1H, 3-H),
 4.634 (m, 1H, 8-H), 2.878 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 2.646 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, 16.5 Hz, 9-H α), 2.561 (dd, 1H, $J =$
 3.9 Hz, 16.5 Hz, 9-H β), 1.507 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.385 (d,
 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3), 1.335 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.890 (t,
 10 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

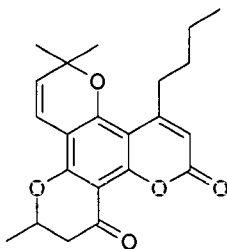
ESI-MS (m/z): 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 302.33);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (%): C, 67.54; H, 6.00. Encontrado (%): C, 67.64; H, 6.07.

Compuesto 5b-36: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm):
 15 13.913 (s, 1H, OH), 6.466 (s, 1H, 10-H), 6.054 (s, 1H, 3-H),
 4.755 (dc, 1H, $J = 6.3$ Hz, 3.0 Hz, 12.3 Hz, 8-H), 2.981 (dd, 1H,
 $J = 12.3$ Hz, 17.4 Hz, 7-H α), 2.887 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.795 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 17.4 Hz, 7-H β), 1.546
 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.438 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8- CH_3), 1.361
 20 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.901 (t, 3H, $J =$
 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 302.33);

(3) 6,6,10-trimetil-4-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-
 b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (**4-36**, $\text{R}_1=\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$,
 25 $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$)



30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en

el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-n-butyl-2,10-diona (5a-36) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener 33 mg del compuesto del título en un 89% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 121-122°C.

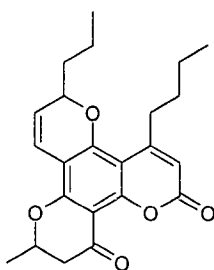
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.574 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 8-H), 6.088 (s, 1H, 3-H), 5.779 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 7-H), 4.709 (m, 1H, 10-H), 2.864 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 2.712 (dd, 1H, J = 11.4 Hz, 16.5 Hz, 11-He), 2.611 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 16.5 Hz, 11-Ha), 1.541 (m, 2H, CH₂), 1.489, 1.452 (2s, 6H, CH₃), 1.376 (m, 2H, CH₂), 1.441 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 10-CH₃), 0.903 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 369.1 [M+H]⁺ (PM = 368.43);

Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₂₄O₅ (%): C, 71.72; H, 6.57. Encontrado (%): C, 71.59; H, 6.70.

Ejemplo 37

10-metil-6-n-propil-4-n-butyl-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-37, R₁=n-C₄H₉, R₂=R₄=R₆=H, R₃=CH₃, R₅=n-C₃H₇).



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-n-butyl-2,10-diona (5a-36) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexenol como la materia prima para obtener 29 mg

del compuesto del título en un 76% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 135-138°C.

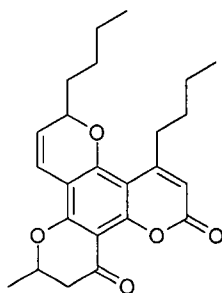
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.635 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.083 (s, 1H, 3-H), 5.817 (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, 3.0 Hz, 7-H), 5.108 (m, 2H, CH_2), 4.702 (m, 1H, 10-H), 2.855 (m, 2H, CH_2), 2.645 (m, 2H, 11- CH_2), 1.762 (m, 2H, CH_2), 1.436 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.358 (m, 2H, CH_2), 1.087 (m, 2H, CH_2), 0.922 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.873 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 382.46);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (%): C, 72.23; H, 6.85. Encontrado (%): C, 72.16; H, 7.15.

Ejemplo 38

10-metil-4,6-di(n-butil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-38**, $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$)



25

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-n-butil-2,10-diona (5a-36) y 74 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 31 mg del compuesto del título en un 79% de rendimiento como un polvo

128

blanco mate, p. f. 146-148°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.643 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.089 (s, 1H, 3-H), 5.820 (dt, 1H, $J = 3.0$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.108 (m, 2H, CH_2), 4.706 (m, 2H, CH_2), 2.879 (m, 4H, CH_2), 2.665 (m, 2H, 11- CH_2), 1.768 (m, 2H, CH_2), 1.496 (m, 2H, CH_2), 1.436 (m, 2H, CH_2), 0.921 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.874 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 397.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 396.49);

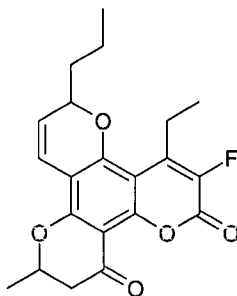
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (%): 72.70; H, 7.12. Encontrado (%): C, 72.47; H, 7.14.

129

Ejemplo 39

10-metil-4-etil-6-n-propil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-39**, $R_1=C_2H_5$, $R_2=F$, $R_3=CH_3$, $R_5=n-C_3H_7$, $R_4=R_6=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-3-fluoro-2,10-diona (5a-10) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexano como la materia prima para obtener 25 mg del compuesto del título en un 68% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 151-153°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.641 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 10.2 Hz, 8-H), 5.842 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz, 7-H), 5.148 (m, 1H, 6-H), 4.700 (m, 1H, 10-H), 2.955 (m, 2H, 4- CH_2CH_3), 2.694 (m, 2H, 11- CH_2), 1.783 (m, 2H, CH_2), 1.440 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.768 (m, 2H, CH_2), 0.937 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.891 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 373.1 $[M+H]^+$ (PM = 372.40);

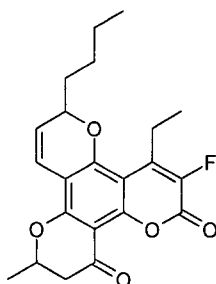
25 Análisis elemental: Calculado para $C_{21}H_{21}FO_5$ (%): C, 67.73; H, 5.68. Encontrado (%): C, 67.76; H, 5.61.

Ejemplo 40

10-metil-4-etil-3-fluoro-6-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-40**, $R_1=C_2H_5$, $R_2=F$, $R_3=CH_3$, $R_5=n-C_4H_9$, $R_4=R_6=H$)

30

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-etil-3-fluoro-2,10-diona (5a-10) y 74 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 22 mg del compuesto del título en un 56% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 142-143°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.660 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 10.2 Hz, 8-H), 5.849 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz, 7-H), 5.155 (m, 1H, 6-H), 4.707 (m, 1H, 10-H), 2.965 (m, 2H, CH_2), 1.791 (m, 2H, CH_2), 1.442 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 1.331 (m, 2H, CH_2), 1.144 (m, 2H, CH_2), 0.894 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.872 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

20

ESI-MS (m/z): 373.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 372.40);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$ (%):

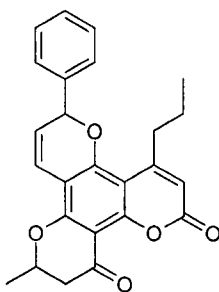
C, 67.34; H, 6.08. Encontrado (%): C, 67.41; H, 6.09.

Ejemplo 41

25

10-metil-4-n-propil-6-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (**4-41**, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_5=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-11) y 82 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima para obtener 27 mg del compuesto del título en un 66% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 96-99°C.

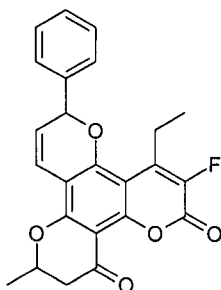
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 7.451 (m, 5H, 6-Ph), 6.862 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.257 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 3.9 Hz, 6-H), 6.052 (s, 1H, 3-H), 5.952 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 4.783 (m, 1H, 10-H), 2.947 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 2.669 (m, 2H, 11-CH₂), 1.647 (sex, 2H, J = 7.5 Hz, 7.2 Hz, CH₂), 1.474 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.973 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 403.1 [M+H]⁺ (PM = 402.45);

Análisis elemental: Calculado para C₂₅H₂₂O₅·H₂O (%): C, 71.41; H, 5.75. Encontrado (%): C, 71.25; H, 5.97.

Ejemplo 42

10-metil-4-etil-6-fenil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (**4-42**, R₁=C₂H₅, R₂=F, R₃=CH₃, R₅=C₆H₅, R₄=R₆=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en

el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-metil-4-etil-3-fluoro-2,10-diona (5a-10) y 82 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima para obtener 30 mg del compuesto del título en un 75% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 109-111°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.445 (m, 5H, 6-Ph), 6.890 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.289 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 3.9 Hz, 6-H), 6.015 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 4.756 (m, 1H, 10-H), 3.060 (m, 2H, CH_2), 2.703 (m, 2H, 11- CH_2), 1.481 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.040 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

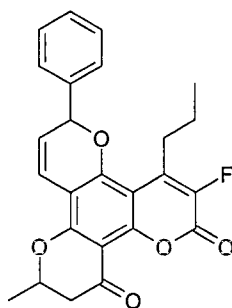
ESI-MS (m/z): 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 406.41);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 69.39; H, 4.85. Encontrado (%): C, 69.62; H, 4.97.

Ejemplo 43

10-metil-4-n-propil-6-fenil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-43, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{F}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_5=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-8-n-propil-3-fluoro-2,10-diona (5a-31) y 82 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima para obtener 28 mg del compuesto del título en un 68% de rendimiento

como un polvo blanco mate, p. f. 128-129°C.

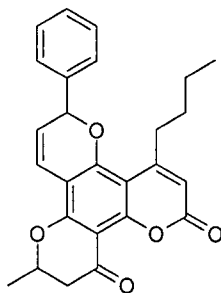
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.457 (m, 5H, 6-Ph),
6.867 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.267 (dd, 1H, J = 1.8
Hz, 3.3 Hz, 6-H), 5.958 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 4.770
5 (m, 1H, 10-H), 2.801 (m, 2H, CH₂), 2.688 (m, 2H, 11-CH₂), 1.747
(m, 2H, CH₂), 1.485 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.674 (t, 3H, J
= 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 421.1 [M+H]⁺ (PM = 420.44);

Análisis elemental: Calculado para C₂₅H₂₁FO₅ · $\frac{2}{3}$ H₂O (%):
10 C, 69.44; H, 5.21. Encontrado (%): C, 69.60; H, 5.41.

Ejemplo 44

10-metil-4-n-butil-6-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-
b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (**4-44**, R₁=n-C₄H₉, R₃=CH₃, R₅=C₆H₅,
15 R₂=R₄=R₆=H)



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
30 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipirani-5-hidroxil-
8-metil-4-n-butil-2,10-diona (5a-36) y 82 mg (0.4 mmoles) de
25 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima para
obtener 26 mg del compuesto del título en un 62% de rendimiento
como un polvo blanco mate, p. f. 137-139°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.534 (m, 5H, 6-Ph),
6.857 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.243 (dd, 1H, J = 1.8
30 Hz, 3.3 Hz, 6-H), 6.043 (s, 1H, 3-H), 5.925 (dd, 1H, J = 3.3 Hz,
9.9 Hz, 7-H), 4.746 (m, 1H, 10-H), 2.748 (m, 2H, CH₂), 2.684 (m,

134

2H, CH₂), 1.470 (dd, 3H, J = 1.2 Hz, 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.401 (m, 2H, CH₂), 1.224 (m, 2H, CH₂), 0.658 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 417.1 [M+H]⁺ (PM = 416.48);

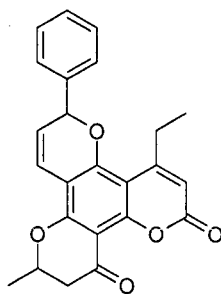
Análisis elemental: Calculado para C₂₆H₂₄O₅ · $\frac{1}{3}$ H₂O (%):

5 C, 73.92; H, 5.88. Encontrado (%): C, 73.93; H, 6.02.

Ejemplo 45

10 10-metil-4-etil-6-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-45, R₁=C₂H₅, R₃=CH₃, R₅=C₆H₅, R₂=R₄=R₆=H)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-2,10-diona (5a-9) y 82 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima para obtener 25 mg del compuesto del título en un 64% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 126-128°C.

25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 7.437 (m, 5H, 6-Ph), 6.862 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.286 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 3.3 Hz, 6-H), 6.060 (s, 1H, 3-H), 5.979 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 4.753 (m, 1H, 10-H), 3.040 (m, 2H, CH₂), 2.690 (m, 2H, CH₂), 1.471 (dd, 3H, J = 2.1 Hz, 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.221 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

30

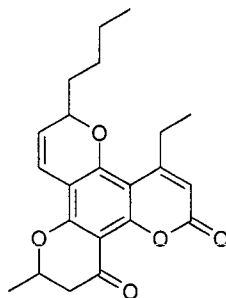
ESI-MS (m/z): 389.1 [M+H]⁺ (PM = 388.42);

Análisis elemental: Calculado para $C_{24}H_{20}O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (%):

C, 72.53; H, 5.33. Encontrado (%): C, 72.60; H, 5.83.

Ejemplo 46

5 10-metil-4-etil-6-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-46**, $R_1=C_2H_5$, $R_3=CH_3$, $R_5=n-C_4H_9$, $R_2=R_4=R_6=H$)



15 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-2,10-diona (5a-9) y 74 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 29 mg del compuesto del título en un 78% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 119-121°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.632 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.096 (s, 1H, 3-H), 5.809 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.467 (m, 1H, 6-H), 4.688 (m, 1H, 10-H), 2.915 (m, 2H, CH_2), 2.654 (m, 2H, 11- CH_2), 1.790 (m, 2H, CH_2), 1.435 (dd, 3H, $J = 3.6$ Hz, 6.0 Hz, 10- CH_3), 1.340 (m, 4H, CH_2), 1.168 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.881 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 369.1 $[M+H]^+$ (PM = 368.43);

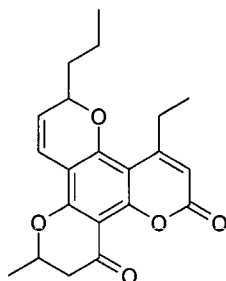
Análisis elemental: Calculado para $C_{22}H_{24}O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (%):

C, 70.01; H, 6.68. Encontrado (%): C, 69.98; H, 6.89.

Ejemplo 47

10-metil-4-etil-6-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-47**, $R_1=C_2H_5$, $R_3=CH_3$, $R_5=n-C_3H_7$, $R_2=R_4=R_6=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-2,10-diona (5a-9) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexeno como la materia prima para obtener 29 mg del compuesto del título en un 78% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 119-121°C.

15

20

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.637 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.098 (s, 1H, 3-H), 5.819 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.477 (m, 1H, 6-H), 4.701 (m, 1H, 10-H), 2.949 (m, 2H, CH_2), 2.665 (m, 2H, 11- CH_2), 1.764 (m, 2H, CH_2), 1.438 (dd, 3H, $J = 3.0$ Hz, 6.3 Hz, 10- CH_3), 1.170 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.116 (m, 4H, CH_2), 0.899 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 355.1 $[M+H]^+$ (PM = 354.41);

Análisis elemental: Calculado para $C_{21}H_{22}O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (%):

25

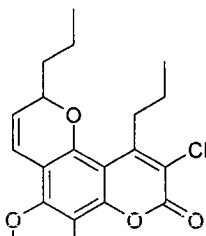
C, 69.41; H, 6.38. Encontrado (%): C, 69.62; H, 6.75.

Ejemplo 48

10-metil-4,6-di(-n-propil)-3,-cloro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-48**, $R_1=R_5=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_6=H$)

30

6859.0001



5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-3-cloro-2,10-diona (5a-20) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexeno como la materia prima para
10 obtener 29 mg del compuesto del título en un 73% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 140-142°C.

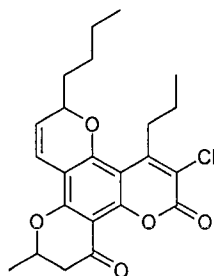
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 6.671 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 5.878 (dt, 1H, $J = 2.7$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.177 (m, 1H, 6-H), 4.734 (m, 1H, 10-H), 3.118 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.662 (m, 2H, 11- CH_2), 1.785 (m, 2H, CH_2), 1.551 (m, 2H, CH_2), 1.447 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.002 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.939 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);
15

ESI-MS (m/z): 403.1 M^+ (PM = 402.88);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ (%): C, 65.59; H, 5.75. Encontrado (%): C, 65.36; H, 5.74.
20

Ejemplo 49

10-metil-4-n-propil-3-cloro-6-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-49, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{Cl}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_5=\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)
25



30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en

el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-3-cloro-2,10-diona (5a-20) y 74 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener 30 mg del compuesto del título en un 71% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 146-149°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.664 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 10.2 Hz, 8-H), 5.871 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz, 7-H), 5.175 (m, 1H, 6-H), 4.730 (m, 1H, 10-H), 3.110 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.673 (m, 2H, 11- CH_2), 1.803 (m, 2H, CH_2), 1.550 (m, 2H, CH_2), 1.446 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.343 (m, 4H, CH_2), 1.003 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.890 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3);

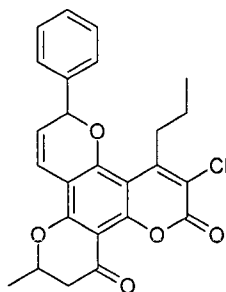
ESI-MS (m/z): 417.1 M^+ (PM = 416.91);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClO}_5 \cdot \frac{1}{8}\text{H}_2\text{O}$ (%):

C, 65.91; H, 6.07. Encontrado (%): C, 65.90; H, 6.23.

Ejemplo 50

10-metil-4-n-propil-3-cloro-6-fenil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-50, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{Cl}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_5=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-3-cloro-2,10-diona (5a-20) y 82 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-3-fenil-2-propeno como la materia prima

para obtener 30 mg del compuesto del título en un 71% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 152-154°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.449 (m, 5H, 6-Ph), 6.852 (dc, 1H, $J = 1.8$ Hz, 10.2 Hz, 8-H), 6.275 (dc, 1H, $J = 3.0$ Hz, 1.8 Hz, 6-H), 5.952 (dc, 1H, $J = 3.0$ Hz, 10.2 Hz, 7-H), 4.771 (m, 1H, 10-H), 2.967 (m, 2H, CH_2), 2.715 (m, 2H, 11- CH_2), 1.480 (dd, 3H, $J = 0.9$ Hz, 6.3 Hz, 10- CH_3), 1.318 (m, 2H, CH_2), 0.675 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3);

ESI-MS (m/z): 437.1 M^+ (PM = 436.90);

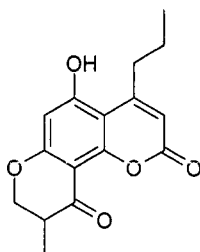
10 Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ (%): C, 68.73; H, 4.84. Encontrado (%): C, 68.53; H, 5.14.

Ejemplo 51

15 11-metil-4,6-di(-n-propil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-51**, $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{CH}_3$)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-9-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-51, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{CH}_3$)

20



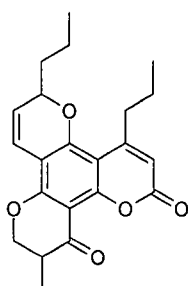
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan 2.20 g (10 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxi-cumarina (6-11) y 0.92 g (10.7 mmoles) de ácido 2-metilpropenoico como la materia prima para obtener 1.93 g del compuesto del título 5a-11 en un 67% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 164-166°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 10.961 (s, 1H, OH), 6.450 (s, 1H, 6-H), 6.052 (s, 1H, 3-H), 3.154 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 15.6 Hz, 10-He), 2.907 (m, 3H, 4-CH₂, 11-CH), 2.642 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, 15.6 Hz, 10-Ha), 1.588 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.250 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 11-CH₃), 0.939 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 288.30);

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (%): C, 66.66; H, 5.59. Encontrado (%): C, 66.55; H, 6.10.

(2) 11-metil-4,6-di(-n-propil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-51, $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{CH}_3$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 28 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-9-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-51) y 69 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-hexeno como la materia prima para obtener 25 mg del compuesto del título en un 69% de rendimiento como un polvo

blanco mate, p. f. 148-150°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.633 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 6.101 (s, 1H, 3-H), 5.840 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 5.124 (m, 1H, 6-H), 4.613 (m, 1H, 10-He), 4.258 (m, 1H, 10-Ha),
5 2.857 (m, 3H, 11-CH, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.765 (m, 2H, 6-CH₂CH₂CH₃),
1.535 (m, 4H, CH₂), 1.059 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 11-CH₃), 0.933 (m, 6H, CH₃);

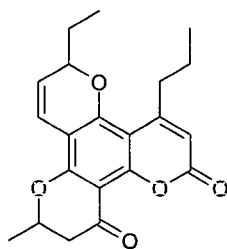
ESI-MS (m/z): 369.1 [$M+H$]⁺ (PM = 368.43);

Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₂₄O₅ · $\frac{4}{3}$ H₂O (%):
10 C, 67.33; H, 6.85. Encontrado (%): C, 67.42; H, 6.58.

Ejemplo 52

10-metil-4-n-propil-6-etil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-52**, R₁=n-C₃H₇, R₃=CH₃, R₅=C₂H₅,
15 R₂=R₄=R₆=H)

20



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
25 el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
28 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-
8-metil-4-n-propil-2,10-diona (5a-11) y 63 mg (0.4 mmoles) de
1,1-dietoxil-2-penteno como la materia prima para obtener 24 mg
del compuesto del título en un 68% de rendimiento como un polvo
30 blanco mate, p. f. 139-141°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.669 (dt, 1H, $J = 2.4$

142

Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.098 (s, 1H, 3-H), 5.821 (dt, 1H, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.478 (m, 1H, 6-H), 4.695 (m, 1H, 10-H), 2.959 (m, 2H, CH₂), 2.661 (m, 2H, 11-CH₂), 1.823 (m, 2H, CH₂), 1.562 (m, 2H, CH₂), 1.433 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.973 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 0.925 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 355.1 [M+H]⁺ (PM = 354.41);

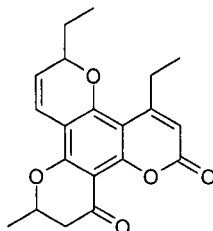
Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₂₂O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O (%):

C, 69.41; H, 6.38. Encontrado (%): C, 69.27; H, 6.81.

Ejemplo 53

10-metil-4,6-diethyl-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-53**, $R_1=R_5=C_2H_5$, $R_3=CH_3$, $R_2=R_4=R_6=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 27 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-etil-2,10-diona (5a-9) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-penteno como la materia prima para obtener 22 mg del compuesto del título en un 64% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 129-131°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.664 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.107 (s, 1H, 3-H), 5.819 (m, 1H, 7-H), 5.480 (m, 1H, 6-H), 4.780 (m, 1H, 10-H), 2.932 (m, 2H, CH_2), 2.663 (m, 2H, 11- CH_2), 1.771 (m, 2H, CH_2), 1.434 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.151 (m, 6H, CH_3);

20

ESI-MS (m/z): 341.1 $[M+H]^+$ (PM = 340.38);

Análisis elemental: Calculado para $C_{20}H_{20}O_5 \cdot \frac{5}{12}H_2O$ (%):

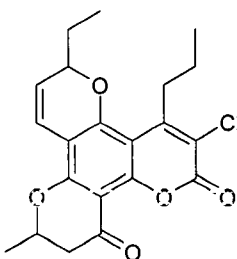
C, 69.05; H, 6.04. Encontrado (%): C, 69.16; H, 6.42.

Ejemplo 54

25

10-metil-4-n-propil-6-etil-3-cloro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-54**, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_5=C_2H_5$, $R_4=R_6=H$)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 32 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-
 5 8-metil-4-n-propil-3-cloro-2,10-diona (5a-20) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-penteno como la materia prima para obtener 27 mg del compuesto del título en un 71% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 145-147°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.670 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 8-H), 5.853 (m, 1H, 7-H), 5.128 (m, 1H, 6-H), 4.724 (m, 1H, 10-H), 3.097 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 2.715 (m, 2H, 11-CH₂), 1.818 (m, 2H, CH₂), 1.545 (m, 2H, CH₂), 1.446 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.987 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 0.937 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃);

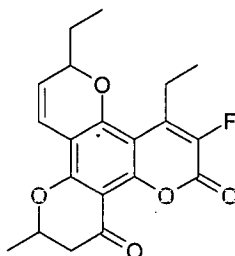
ESI-MS (m/z): 389.1 M⁺ (PM = 388.85);

Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₂₁ClO₅ · $\frac{1}{4}$ H₂O, calculado (%): C, 64.12; H, 5.51. Encontrado (%): C, 64.11; H, 5.43.

20 Ejemplo 55

10-metil-4,6-dietil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-55, R₁=R₅=C₂H₅, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=R₆=H)

25



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 29 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-

8-metil-4-etil-3-fluoro-2,10-diona (5a-10) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-penteno como la materia prima para obtener 25 mg del compuesto del título en un 70% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 144-146°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.662 (dt, 1H, J = 2.4 Hz, 10.2 Hz, 8-H), 5.840 (dt, 1H, J = 2.7 Hz, 10.2 Hz, 7-H), 5.114 (m, 1H, 6-H), 4.712 (m, 1H, 10-H), 2.965 (m, 2H, CH₂), 2.669 (m, 2H, 11-CH₂), 1.817 (m, 2H, CH₂), 1.441 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃), 1.193 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.138 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 359.1 [M+H]⁺ (PM = 358.37);

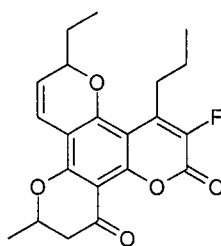
Análisis elemental: Calculado para C₂₀H₁₉FO₅ · $\frac{1}{3}$ H₂O (%):

C, 65.93; H, 5.44. Encontrado (%): C, 65.88; H, 5.60.

15 Ejemplo 56

10-metil-4-n-propil-6-etil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-56, R₁=n-C₃H₇, R₂=F, R₃=CH₃, R₅=C₂H₅, R₄=R₆=H)

20



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan 31 mg (0.1 mmoles) de benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-metil-4-n-propil-3-fluoro-2,10-diona (5a-31) y 63 mg (0.4 mmoles) de 1,1-dietoxil-2-penteno como la materia prima para obtener 24 mg del compuesto del título en un 65% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 147-149°C.

30

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.675 (dt, 1H, J = 1.8

Hz, 10.2 Hz, 8-H), 5.850 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 10.2 Hz, 7-H),
 5.122 (m, 1H, 6-H), 4.706 (m, 1H, 10-H), 2.922 (m, 2H, CH₂),
 2.658 (m, 2H, 11-CH₂), 1.831 (m, 2H, CH₂), 1.577 (m, 2H, CH₂),
 1.441 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 10-CH₃), 0.989 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz,
 5 CH₃), 0.926 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃);

ESI-MS (m/z): 373.1 $[M+H]^+$ (PM = 372.40);

Elemental: C₂₁H₂₁FO₅, calculado (%): C, 67.73; H, 5.68.

Encontrado (%): C, 67.54; H, 5.72.

10

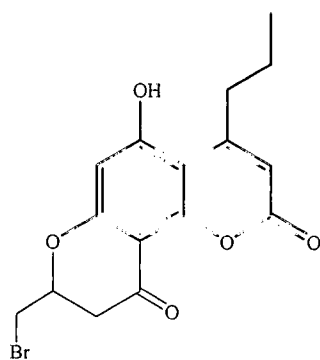
Ejemplo 57

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-bromometil-2H,6H,12H-
 benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-57**, R₁=n-
 C₃H₇, R₃=BrCH₂, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

15

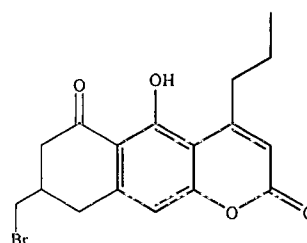
(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-6-
 bromometil-4-n-propil-2,10-diona (**5a-57**, R₁=n-C₃H₇, R₂=H,
 R₃=BrCH₂, R₄=H) y benzo[1,2-b:5,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-
 bromometil-4-n-propil-2,6-diona (**5b-57**, R₁=n-C₃H₇, R₂=H, R₃=BrCH₂,
 R₄=H)

20



5a-57

25



5b-57

30

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se
 utilizan 0.44 g (2 mmoles) de 4-n-propil-5,7-dihidroxil-cumarina
 (6-11) y 0.445 g (3 mmoles) del ácido 4-bromo-crotónico como la
 materia prima para obtener 0.157 g del compuesto del título 5a-

57 en un 43% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 201-203°C, y 0.136 g del compuesto del título 5b-57 en un 37% de rendimiento como un polvo blanco p. f. 228-229°C.

Compuesto 5a-57: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
 5 11.892 (s, 1H, OH), 6.337 (s, 1H, 6-H), 6.062 (s, 1H, 3-H),
 4.787 (m, 1H, 8-H), 3.893 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂),
 3.795 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂), 2.881 (t, 2H, $J = 6.3$
 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.823 (dd, 1H, 12.3 Hz, 16.5 Hz, 9-CH), 2.629
 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 16.5 Hz, 9-CH), 1.562 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz,
 10 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 0.931 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 366.8/368.8 M^+ (PM = 367.20);

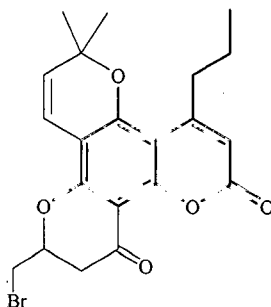
Análisis calculado para C₁₆H₁₅BrO₅: C, 52.34; H, 4.12.
 Encontrado: C, 52.23; H, 4.04.

Compuesto 5b-57: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
 15 13.806 (s, 1H, 5-OH), 6.527 (s, 1H, 10-H), 6.081 (s, 1H, 3-H),
 4.943 (m, 1H, 8-H), 3.949 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂),
 3.851 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂), 3.148 (dd, 1H, $J =$
 12.3 Hz, 17.1 Hz, 7-CH), 2.890 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.856 (dd,
 1H, $J = 3.3$ Hz, 17.1 Hz, 7-CH), 1.594 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz, 7.5
 20 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 0.953 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 366.8/368.8 M^+ (PM = 367.20);

HRESIMS observado m/z : 367.02119, calculado para
 C₁₆H₁₆BrO₅⁺: 367.01811.

(2) 6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-bromometil-
 25 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-
57, R₁=n-C₃H₇, R₃=BrCH₂, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)



A una solución de 0.37 g (1 mmoles) del compuesto 5a-57 en un tubo de radiación con microondas, se le agregaron 2 ml de solvente de tolueno y 1 ml de acetal (13) y dos gotas de piridina. La solución de reacción se irradió con microondas a 150 watt, 140°C durante 20 minutos. A continuación con la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvo el compuesto del título 4-57 en un 87% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 136-138°C; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.617 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.126 (s, 1H, 3-H), 5.836 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.840 (m, 1H, 10-H), 3.940 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂), 3.838 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 11.4 Hz, BrCH₂), 2.858 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.825 (m, 1H, 11-CH₂), 2.687 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 16.2 Hz, 11-CH₂), 1.575 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.512, 1.469 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.969 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

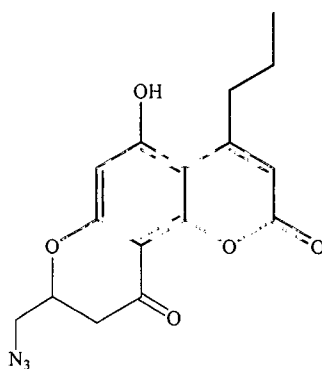
ESI-MS (m/z): 433.1/435.1 M⁺ (PM = 433.30);

HRESIMS observado m/z 433.0627, calculado para C₂₁H₂₂BrO₅⁺ 433.0650.

Ejemplo 58

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-azidometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-58, R₁=n-C₃H₇, R₃=N₃CH₂, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiranil-5-hidroxil-8-azidometil-4-n-propil-2,10-diona (5a-58, R₁=n-C₃H₇, R₂=H, R₃=N₃CH₂, R₄=H)



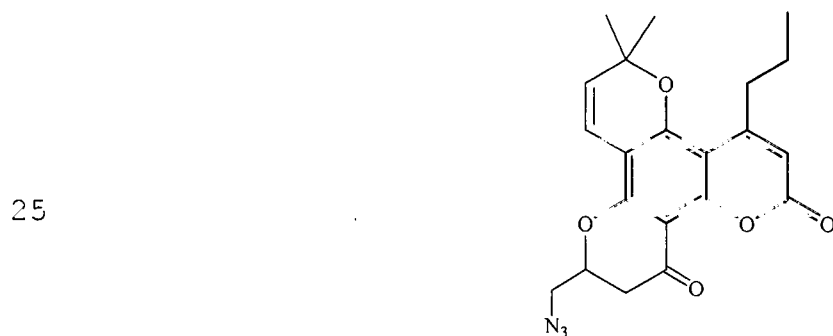
6859.0001

El Compuesto 5a-57 (0.37 g, 1 mmoles) se disolvió en
 5 6 ml DMF, a continuación se le agregaron 0.13 g (2 mmoles) de
 NaN₃. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C y se
 agitó durante 1 hora y a continuación se concentró para
 proporcionar un aceite viscoso, el cual se purificó mediante
 cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar
 10 0.28 g del compuesto del título en un 85% de rendimiento como un
 polvo blanco, p. f. 208-209.5°C.

¹H RMN (300M Hz, DMSO-d₆, ppm): 11.867 (amplio, 1H,
 OH), 6.322 (s, 1H, Ph-H), 6.051 (s, 1H, 3-H), 4.768 (m, 1H, 10-
 H), 3.666 (d, 2H, J = 8.4 Hz, NCH₂), 2.859 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃),
 15 2.792 (d, 1H, J = 3 Hz, 11-CH₂), 2.596 (d, 1H, J = 3 Hz, 11-CH₂),
 1.560 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 0.928 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-
 CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 330.01 [M+H⁺] (PM = 329.31).

(2) 6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-azidometil-
 20 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-
 58, R₁=n-C₃H₇, R₃=N₃CH₂, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)



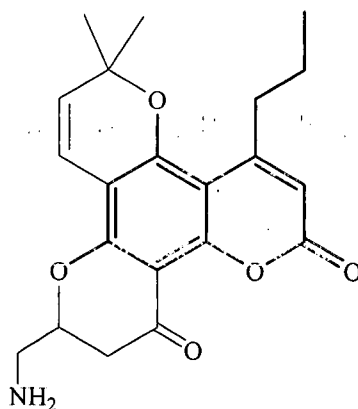
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 4-57, excepto que se
 30 utilizan 165 mg (0.5 mmoles) del Compuesto 5a-58 y 1 ml de
 acetal como la materia prima para obtener 150 mg del compuesto

del título en un 68% de rendimiento como un polvo amarillento,
p. f. 116-117°C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 6.608 (d, 1H, J
= 10 Hz, 8-H), 6.133 (s, 1H, 3-H), 5.840 (d, 1H, J = 10 Hz, 7-
H), 4.629 (m, 1H, 10-H), 3.716 (m, 2H, NCH_2), 2.859 (m, 2H, 4-
5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.822 (1H, 11- CH_2), 2.628 (d, 1H, J = 3 Hz, 11- CH_2),
1.580 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.510, 1.471 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.973
(t, 3H, J = 7.5 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 396.14 [$\text{M}+\text{H}^+$] (PM = 395.41).

Ejemplo 59

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-aminometil-2H,6H,12H-
benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-59, $\text{R}_1=\text{n-}$
C₃H₇, $\text{R}_3=\text{NH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$)



0.2 g del compuesto 4-58 (0.5 mmoles) se disolvieron
en 20 ml THF y a continuación se le agregaron 0.45 g de
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 mmoles) y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado.
25 La mezcla resultante se sometió a reflujo con agitación durante
3 horas y a continuación se le agregaron 10 ml de agua para
extinguir la reacción, a continuación se le agregó gota a gota
amoníaco concentrado-agua para ajustar el pH de la solución de
la reacción a 8-9. El sólido blanco pálido se filtró y el
30 filtrado se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase
orgánica combinada se secó y se concentró para proporcionar un

151

aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna C-18 antifase para proporcionar 0.11 g del compuesto del título 4-59 en un 59.5% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. >220°C, descomposición. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.841 (d, 1H, J = 10 Hz, 8-H), 6.535 (amplio, 1H, NH), 6.131 (s, 1H, 3-H), 5.806 (d, 1H, J = 10 Hz, 7-H), 4.634 (m, 1H, 10-H), 3.086 (m, 2H, NCH₂), 2.854 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.820 (1H, 11-CH₂), 2.618 (d, 1H, J = 6 Hz, 11-CH₂), 1.561 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.514, 1.478 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.974 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

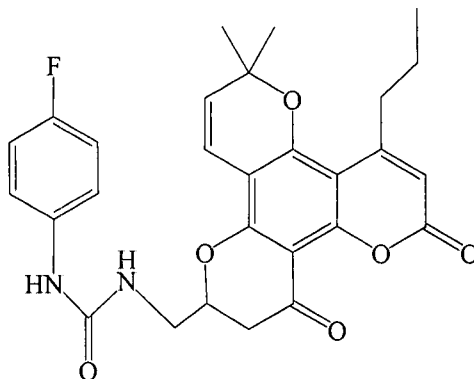
ESI-MS (m/z): 370.26 [M+H⁺] (PM = 369.41).

Ejemplo 60

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-fluorofenilureido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-60, $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=H$)

5

10



15

20

25

30

18.5 mg del compuesto 4-59 (0.05 mmoles) se disolvieron en 10 ml de THF y a continuación se le agregaron 14 mg (0.1 mmoles) de isocianato de 4-fluorofenilo y se sometió a reflujo con agitación durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11.8 mg del compuesto del título 4-60 en un 60.8% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 119-120.5°C; ^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): 8.623 (s, 1H, NH), 7.392 (pent, 2H, Ar-H, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 7.056 (t, 2H, $J = 9$ Hz, Ar-H), 6.696 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 6.468 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 6.119 (s, 1H, 3-H), 5.794 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 7-H), 4.643 (m, 1H, 10-H), 3.506 (m, 2H, NCH_2), 2.856 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.760 (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 11- CH_2), 2.580 (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 3$ Hz, 11- CH_2), 1.564 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.504, 1.467 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.970 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$); ESI-MS (m/z): 507.13 [$M+H^+$] (PM = 506.52);

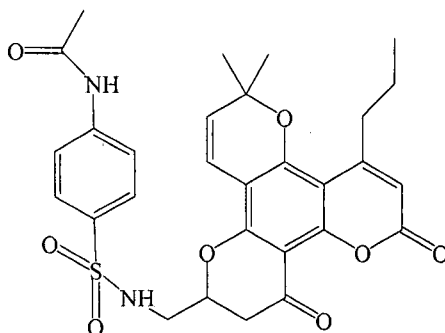
HRESIMS observado m/z 507.1925, calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_6F^+$ 507.1920.

Ejemplo 61

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-acetilaminofenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-61, $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=H$)

5

10



15

20

25

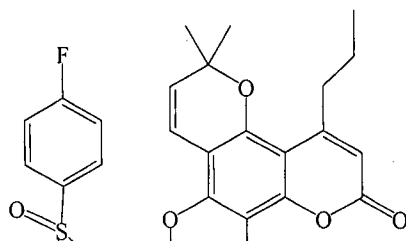
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-60, excepto que se utilizan el compuesto 4-59 (18.5 mg, 0.05 mmoles), 0.1 mmoles de cloruro de 4-acetilaminofenilsulfonilo y 0.1 mmoles de piridina como la materia prima para obtener el compuesto del título en un 61% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 127-128.5°C; ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.343 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 2H, Ph-H), 7.93 (s, 2H, Ph-H), 6.661 (d, 1H, J = 10 Hz, 8-H), 6.105 (s, 1H, 3-H), 5.796 (d, 1H, J = 10 Hz, 7-H), 4.541 (m, 1H, 10-H), 3.226 (d, 1H, J = 14.4 Hz, NCH), 3.157 (m, 1H, NCH), 2.848 (m, 2H, J = 6 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.752 (d, 1H, J = 3 Hz, 11- CH_2), 2.543 (d, 1H, J = 3 Hz, 11- CH_2), 2.066 (s, 3H, CH_3), 1.560 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.500, 1.464 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.969 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

ESI-MS (m/z): 567.74 [$M+H^+$] (PM = 566.62).

Ejemplo 62

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-fluorofenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-62, $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=H$)

6859.0001



154

5

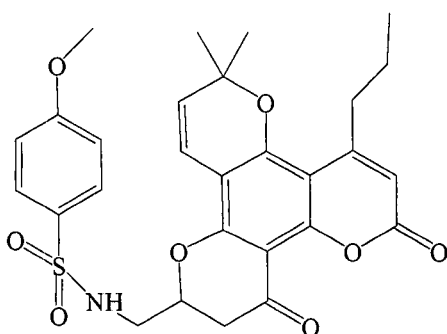
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-60, excepto que se utilizan 18.5 mg (0.05 mmoles) del compuesto 4-59 y 0.1 mmoles de cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo como la materia prima para obtener el compuesto del título en un 46.6% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 129-131°C; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.191 (t, 1H, NH), 7.904 (dd, 2H, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, Ar-H), 7.427 (t, 2H, $J = 9$ Hz, Ar-H), 6.657 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, 8-H), 6.118 (s, 1H, 3-H), 5.792 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.576 (m, 1H, 10-H), 3.179 (m, 2H, NCH₂), 2.840 (t, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.742 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, 11-CH₂), 2.564 (1H, 11-CH₂), 1.562 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.503, 1.469 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.969 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 528.23 [M+H⁺] (PM = 527.56);
HRESIMS observado m/z 528.1490, calculado para C₂₇H₂₇NO₇FS⁺ 528.1492.

Ejemplo 63

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-metoxifenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-63**, R₁=n-C₃H₇, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

30



5

10

15

20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-60, excepto que se utilizan 18.5 mg (0.05 mmoles) del compuesto 4-59 y 0.1 mmoles de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo como la materia prima para obtener el compuesto del título en un 54.8% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 108-109°C; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.981 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, NH), 7.747 (dd, 2H, $J = 9$ Hz, Ph-H), 7.082 (dd, 2H, $J = 9$ Hz, Ph-H), 6.672 (d, 1H, $J = 10$ Hz, 8-H), 6.116 (s, 1H, 3-H), 5.774 (d, 1H, $J = 10$ Hz, 7-H), 4.559 (m, 1H, 10-H), 3.814 (s, 3H, OCH₃), 3.142 (m, 2H, NCH₂), 2.860 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.758 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, 11-CH₂), 2.562 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, 11-CH₂), 1.551 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.505, 1.470 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.971 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 540.23 [M+H⁺] (PM = 539.6);

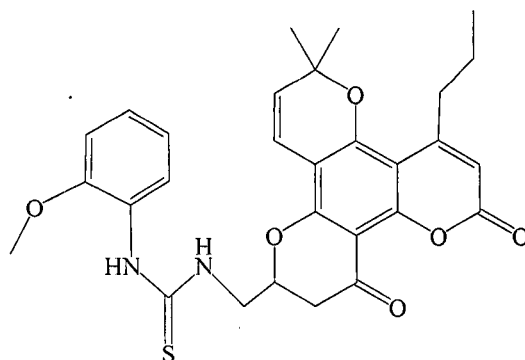
HRESIMS observado m/z 540.1705, calculado para C₂₈H₃₀NO₄S⁺ 540.1692.

25

Ejemplo 64

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(o-metoxil-feniltioureido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (**4-64**, R₁=n-C₃H₇, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

30



6859.0001

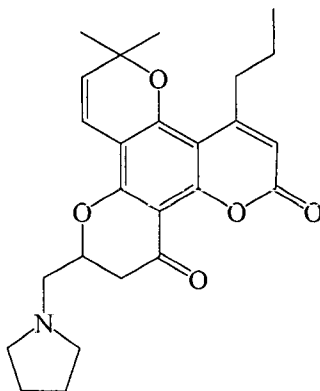
5 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 4-60, excepto que se
 utilizan 18.5 mg (0.05 mmoles) del compuesto 4-59 y 0.1 mmoles
 de 2-metoxilfenilisocianato como la materia prima para obtener
 el compuesto del título en un 55.8% de rendimiento como un polvo
 10 blanco, p. f. 193-194°C; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.148
 (s, 1H, NH), 8.076 (s, 1H, NH), 7.758 (s, 1H, Ar-H), 7.153 (t,
 1H, J = 8 Hz, Ar-H), 7.045 (d, 1H, J = 3.5 Hz, Ar-H), 6.910 (t,
 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 6.687 (d, 1H, J = 10 Hz, 8-H), 6.124 (s,
 1H, 3-H), 5.819 (d, 1H, J = 10 Hz, 7-H), 4.799 (m, 1H, 10-H),
 15 3.952 (m, 2H, NCH₂), 3.785 (s, 3H, OCH₃), 2.857 (t, 2H, J = 6 Hz,
 4-CH₂CH₂CH₃), 2.815 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, J = 4 Hz, 11-CH₂), 2.659
 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, J = 4 Hz, 11-CH₂), 1.747 (m, 2H, 4-
 CH₂CH₂CH₃), 1.514, 1.477 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.974 (t, 3H, J = 7.5
 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

20 ESI-MS (m/z): 535.41 [M+H⁺] (PM = 534.62);
 HRESIMS observado m/z 535.1906, calculado para
 C₂₉H₃₁N₂O₆S⁺ 535.1897.

Ejemplo 65

25 6,6-dimetil-4-n-propil-10-tetrahidropirrolilmetilen-
 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-
65, R₁=n-C₃H₇, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

30



6859.0001

Se agregaron 2 equivalentes de ciclopentilamina en la
 5 solución del compuesto **4-57** (0.02 mmoles) en THF y la mezcla se
 agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la
 concentración y la purificación mediante cromatografía en
 columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de
 etilo como el eluyente, se obtuvieron 6.1 mg del compuesto **4-65**
 10 como un polvo marrón amarillento en un 72% de rendimiento, p.
 f. 148-149°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.442 (dd, 1H, J =
 2.0 Hz, 10.0 Hz, 8-H), 6.172 (s, 1H, 3-H), 5.579 (dd, 1H, J =
 2.5 Hz, 10.0 Hz, 7-H), 4.776 (m, 1H, 10-H), 3.457 (m, 2H, CH₂),
 3.114 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.355 (m, 4H, CH₂), 2.221 (m, 2H,
 15 11-CH₂), 1.846 (m, 4H, CH₂), 1.723 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.263,
 1.250 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.873 (t, 3H, J = 7.0 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 424.1 [M+H]⁺ (PM = 423.51);

HRESIMS observado m/z 424.2125, calculado para
 C₂₅H₃₀NO₅⁺ 424.21239.

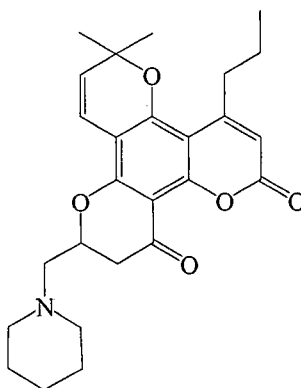
20

Ejemplo 66

6,6-dimetil-4-n-propil-10-piperidinilmetilen-
 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-**
66, R₁=n-C₃H₇, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)

25

30



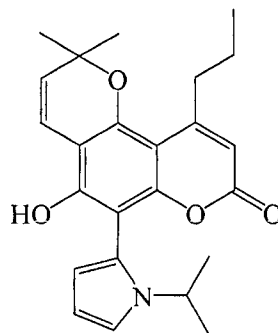
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-65, excepto que se utilizan 4-57 y 2 equivalentes de ciclohexilamina como la materia prima para obtener 6 mg del compuesto del título 4-66 en un 69% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 154-155°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.448 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 6.149 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, 3-H), 5.696 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 4.786 (m, 1H, 10-H), 3.418 (m, 2H, CH_2), 3.067 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.286 (m, 2H, 11- CH_2), 2.083 (m, 4H, 2 CH_2), 1.471 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.344, 1.310 (2s, 6H, 6- CH_3), 1.296 (m, 6H, 3 CH_2), 0.864 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 437.54);

HRESIMS observado m/z 438.2282, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_5^+$ 438.22804.

Ejemplo 67

5-hidroxi-6-(1'-isopropil-1'H-pirrolil-2'-en)-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo[2,3-f]-piranil-8-ona (**4-67**, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{Y}=\text{i-C}_3\text{H}_7$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-65, excepto que se utilizan 4-57 y 2 equivalentes de isopropilamina como la materia prima para obtener 4.4 mg del compuesto del título 4-67 en un 56% de rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 161-162°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.014 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz, 1.5 Hz, 5-

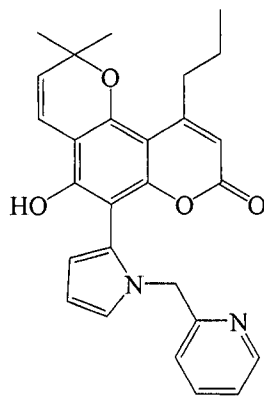
H_{pirrol}), 6.659 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.156 (t, 1H, J = 3.0 Hz, 3.5 Hz, 4-H_{pirrol}), 5.920 (s, 1H, 3-H), 5.884 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 3.5 Hz, 3-H_{pirrol}), 5.703 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 3.784 (sept, 1H, J = 7.0 Hz, CH), 2.869 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.605 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.477, 1.453 (2s, 6H, 6-CH₃), 1.278 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.228 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 0.988 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): 159, 157, 155, 154, 151, 127, 120, 117, 116, 110, 109, 107, 105, 102, 102, 77, 47, 37, 27, 27, 23, 23, 23, 13.

ESI-MS (m/z): 394.2 [M+H]⁺ (PM = 393.49);

HRESIMS observado m/z 394.2021, calculado para C₂₇H₂₈NO₄⁺ 394.2018.

Ejemplo 68

5-hidroxi-6-(1'-(2-piridil)metilen-1'H-pirrolil-2'-en)-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo-[2,3-f]-piranil-8-ona (4-68, R₁=n-C₃H₇, R₅=R₆=CH₃, R₂=R₄=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-65, excepto que se utilizan 4-57 y 2 equivalentes de 2-aminometilpiridina como la materia prima para obtener 4.3 mg del compuesto del título 4-68 en un 49% de rendimiento como un polvo amarillo mate, p. f. 171-173°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.308 (m, 1H, Ar-H), 7.573

160

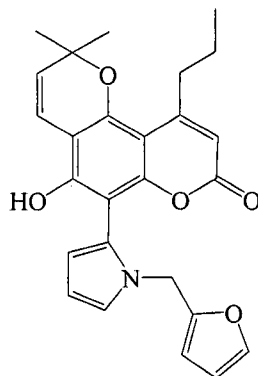
(dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 7.140 (m, 1H, Ar-H), 6.940
(t, 1H, $J = 2.4$ Hz, $5\text{-H}_{\text{pirrol}}$), 6.892 (m, 1H, Ar-H), 6.629 (d, 1H,
 $J = 9.9$ Hz, 8-H), 6.177 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz, $4\text{-H}_{\text{pirrol}}$), 6.022 (dd,
1H, $J = 1.8$ Hz, 3.6 Hz, $3\text{-H}_{\text{pirrol}}$), 5.832 (s, 1H, 3-H), 5.671 (d,
5 1H, $J = 9.9$ Hz, 7-H), 4.941 (s, 2H, CH_2), 2.806 (m, 2H, 4-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.552 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.438 (s, 6H, 6- CH_3), 0.967
(t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 443.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 442.52);

HRESIMS observado m/z 443.1973 , calculado para
10 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 443.19708 .

Ejemplo 69

5-hidroxi-6-[1'-(2-furanil)metilen-1'H-pirrolil-2'-
en]-2,2-dimetil-10-n-propil-2H-benzo[2,3-f]-piranil-8-ona (4-69,
 $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=H$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
el método preparativo del compuesto 4-65, excepto que se
utilizan 0.02 mmoles del compuesto 4-57 y 2 equivalentes de 2-
aminometilfurano como la materia prima para obtener 5.2 mg del
compuesto del título 4-69 en un 61% de rendimiento como un polvo
blanco mate, p. f. 157-159°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm):
7.397 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, CH), 6.884 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 2.5
Hz, CH), 6.673 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 8-H), 6.219 (dd, 1H, $J = 1.5$
Hz, 3.5 Hz, CH), 6.120 (t, 1H, $J = 3.5$ Hz, CH), 5.984 (dd, 1H, J
= 1.5 Hz, 3.5 Hz, CH), 5.945 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, CH), 5.900 (s,
1H, 3-H), 5.721 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 7-H), 4.789 (c, 2H, $J =$
16.0 Hz, 18.5 Hz, CH_2), 2.871 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.614 (m, 2H,
4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.483, 1.464 (2s, 6H, 6- CH_3), 0.992 (t, 3H, $J = 7.5$
Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

25

ESI-MS (m/z): 432.1 $[M+H]^+$ (PM = 431.49);

HRESIMS observado m/z 432.1810, calculado para
 $C_{26}H_{26}NO_5^+$ 432.18109.

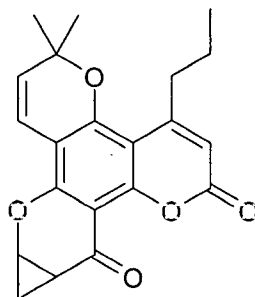
30

Ejemplo 70

6,6,-dimetil-4-propil-10,11-cis-ciclopropil-

2H, 6H, 12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']tripiranil-2,12-diona (4-70,
 $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=CH_2$)

5



10

El compuesto del título 4-70 puede sintetizarse en dos métodos:

Método 1:

(1) benzo[1,2-b:3,4-b']dipiranil-5-hidroxil-8,9-cis-ciclopropil-4-n-propil-2,10-diona (5a-70, $R_1=n-C_3H_7$, R_2H , $R_3=R_4=CH_2$)

15

20

25

30

Se agregaron 20 mg (exceso) de NaH en la solución de 38 mg del compuesto 5a-57 en 10 ml de THF anhidro absoluto, y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, el polvo amarillento resultante se disolvió en 2 ml de metonal y se acidificó a continuación con ácido clorhídrico 1M. Se extrajo 3 veces con EtOAc, la fase orgánica combinada se secó, se filtró y se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con petróleo-EtOAc (2:1) para proporcionar el compuesto 5a-70 en un 69% de rendimiento como un polvo blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11.708 (s, 1H, OH), 6.283 (s, 1H, Ph-H), 6.050 (s, 1H, 3-H), 4.731 (m, 1H, 8-H), 2.860 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.118 (m, 1H, 9-H), 1.615-1.443 (m, 4H, 11- CH_2 , 4- $CH_2CH_2CH_3$), 0.923 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$); ESI-MS (m/z): 287.24 [$M+H$] $^+$ (PM = 286.28); HRESIMS observado m/z 287.0914, calculado para $C_{16}H_{15}O_5$ 287.0914.

(2) 6,6,-dimetil-4-n-propil-10,11-cis-ciclopropil-

2H, 6H, 12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']tripiranil-2,12-diona (**4-70**,
 $R_1=n-C_3H_7$, $R_5=R_6=CH_3$, $R_2=R_4=CH_2$)

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
 5 19 mg (0.05 mmoles) del compuesto 5a-70 y 1,1-dietoxil-3-metil-2-buteno como la materia prima para obtener 11 mg del compuesto del título 4-70 en un 48% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 113-115°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.554 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 8-H), 6.123 (s, 1H, 3-H), 5.800 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7-H), 4.862 (m, 1H, 10-H), 2.844 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.181 (m, 1H, 11-CH), 1.568 (m, 4H, 13-CH₂, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.490, 1.456 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.967 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃); ESI-MS (m/z): 353.1 [M+H]⁺ (PM = 352.39); HRESIMS observado m/z 353.1392, calculado para C₂₁H₂₁O₅⁺ 353.1389.

15 Método 2:

Utilizando el método para sintetizar el compuesto 4-67 (o 4-68, 4-69), puede obtenerse simultáneamente el compuesto 4-70 en un 15-20% de rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 113-115°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.557 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.125 (s, 1H, 3-H), 5.801 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.866 (m, 1H, 10-H), 2.847 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.182 (dt, 1H, J = 6.5 Hz, 9.0 Hz, 11-CH), 1.570 (m, 4H, 13-CH₂, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.492, 1.458 (2s, 6H, 6-CH₃), 0.969 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃); ESI-MS (m/z): 353.1 [M+H]⁺ (PM = 352.39);
 20 HRESIMS observado m/z 353.1392, calculado para C₂₁H₂₁O₅⁺ 353.1389.

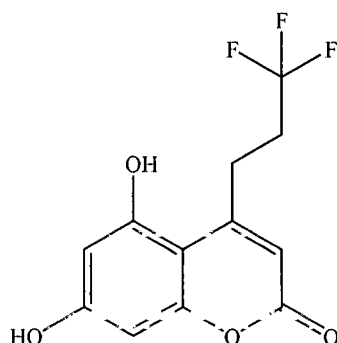
Ejemplo 71

6,6,10-trimetil-4-(3,3',3''-trifluorometil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-71**)

30 (1) 4-(3,3',3''-trifluoro)-n-propil-5,7-dihidroxicumarina (**6-71**)

164

5



10

15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto (6-1), excepto que se utilizan floroglucinol y acetato de 4-trifluorobutiril etilo como la materia prima para obtener el compuesto del título en un 78% de rendimiento como un polvo marrón amarillento. p. f. 205-207°C; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10.821 (s, 1H, OH), 10.366 (s, 1H, OH), 6.277 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 8-H), 6.193 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 5.970 (s, 1H, 3-H), 3.096 (t, 2H, J = 7.8 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$), 2.572 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$);

^{19}F -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): -65.129 (t, J = 11.2 Hz);

20

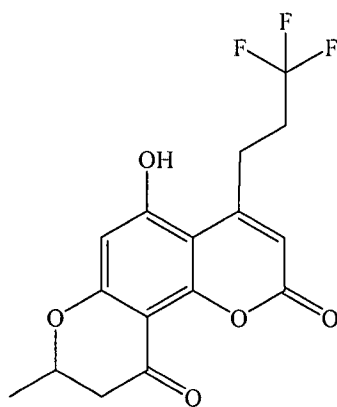
ESI-MS (m/z): 273.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (PM = 274.20);

HRESIMS observado m/z 273.0400, calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_4^-$ 273.03746.

25

(2) benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiraniol-5-hidroxil-80metil-4-((3,3',3''-trifluoro)-n-propil)--2,10-diona (5a-71)

30



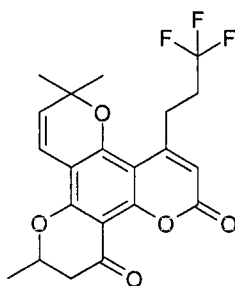
Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 5a-1, excepto que se utilizan el compuesto 4-(γ -trifluoropropil)-5,7-dihidroxi-cumarina (6-71) y ácido crotonico como la materia prima para obtener del compuesto del título 5a-71 en un 77% de rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 127-129°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.676 (s, 1H, OH), 6.269 (s, 1H, 6-H), 5.987 (s, 1H, 3-H), 4.631 (m, 1H, 8-H), 3.135 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CF₃), 2.637 (m, 2H, 9-CH₂), 2.584 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CF₃), 1.385 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 8-CH₃);

^{19}F -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): -64.971 (t, J = 11.2 Hz);

ESI-MS (m/z): 341.2 [M-H]⁻ (PM = 342.27);

HRESIMS observado m/z 341.0643, calculado para C₁₆H₁₂F₃O₅⁻ 341.06368.

(3) 6,6,10-trimetil-4-(3,3',3''-trifluorometil)-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-71, R₁=n-C₂H₄CF₃, R₂=H, R₃=R₅=R₆=CH₃, R₄=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-71 y 1,1-dietoxil-3-metil-2-butenol como la materia prima para obtener el compuesto del título en un 72% de rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 133-134°C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.602 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.266 (s, 1H, 3-H), 5.810 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 4.723 (m, 1H, 10-H), 3.164 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CF₃), 2.661 (m, 2H,

11-CH₂), 2.568 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CF₃), 1.497, 1.464 (2s, 6H, 6-CH₃),
1.449 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃);

¹⁹F-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): -64.764 (t, J = 11.2
Hz);

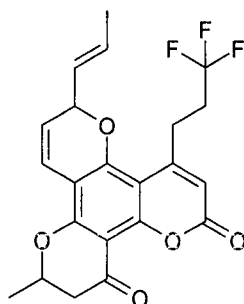
5 ESI-MS (m/z): 409.1 [M+H]⁺ (PM = 408.38);

HRESIMS observado m/z 409.1271, calculado para
C₂₁H₂₀F₃O₅⁺ 409.12628.

167

Ejemplo 72

4-(3,3',3''-trifluoro-n-propil)-6-propenil-10-metil-
 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-
72, $R_1=n-C_2H_4CF_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_5=C_3H_5$, $R_4=R_6=H$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
 el compuesto 5a-71 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia
 prima para obtener el compuesto del título 4-72 en un 56% de
 rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 147-149°C.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.744 (d, 1H, $J = 12.3$
 Hz, CH), 6.511 (m, 1H, CH), 6.207 (s, 1H, 3-H), 6.027 (m, 1H,
 CH), 5.845 (m, 1H, CH), 5.596 (m, 1H, CH), 4.710 (m, 1H, 10-H),
 3.100 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, 4- $CH_2CH_2CF_3$), 2.655 (m, 2H, 11- CH_2),
 2.015 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CF_3$), 1.681 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.388
 (dd, 3H, $J = 4.4$ Hz, 6.0 Hz, 10- CH_3);

ESI-MS (m/z): 421.1 $[M+H]^+$ (PM = 420.39);

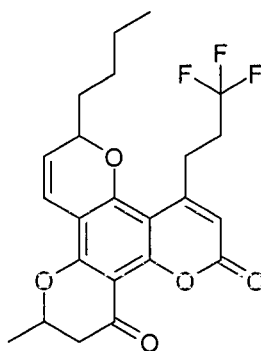
HRESIMS observado m/z 421.1263, calculado para
 $C_{22}H_{20}F_3O_5^+$ 421.12628.

Ejemplo 73

4-(3,3',3''-trifluoro-n-propil)-6-n-butil-10-metil-
 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-
73, $R_1=n-C_2H_4CF_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_5=C_4H_9$, $R_4=R_6=H$)

5

10



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en
 el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan
 el compuesto 5a-71 y 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia
 15 prima para obtener el compuesto del título 4-73 en un 74% de
 rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 129-130°C.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.658 (dt, 1H, $J = 2.0$
 Hz, 10.0 Hz, 8-H), 6.241 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 3-H), 5.847 (dc,
 1H, $J = 3.5$ Hz, 10.0 Hz, 7-H), 5.155 (m, 1H, 6-H), 4.717 (m, 1H,
 20 10-H), 3.189 (m, 2H, CH_2), 3.091 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CF_3$), 2.657 (m,
 2H, 11- CH_2), 1.997 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CF_3$), 1.791 (m, 2H, CH_2), 1.446
 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, 10- CH_3), 1.370 (m, 2H, CH_2), 0.870 (t, 3H, J
 = 7.5 Hz, CH_3);

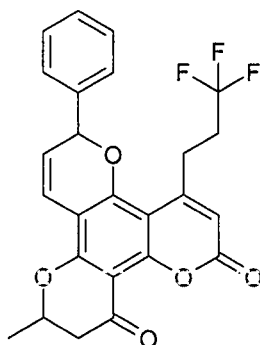
ESI-MS (m/z): 437.1 $[M+H]^+$ (PM = 436.43);

25 HRESIMS observado m/z 437.1577, calculado para
 $C_{23}H_{24}F_3O_5^+$ 437.15758.

Ejemplo 74

4-(3,3',3''-trifluoro-n-propil)-6-fenil-10-metil-
 30 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-
74, $R_1=n-C_2H_4CF_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_5=Ph$, $R_4=R_6=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-71 y 1,1-dietoxil-3-fenil-propeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-74 en un 58% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 171-173°C.

15

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.411 (m, 5H, 6-Ph), 6.861 (dt, 1H, $J = 2.0$ Hz, 10.0 Hz, 8-H), 6.283 (m, 1H, 6-H), 6.186 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 3-H), 5.970 (dc, 1H, $J = 4.5$ Hz, 10.0 Hz, 7-H), 4.766 (m, 1H, 10-H), 2.931 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$), 2.703 (m, 2H, 11- CH_2), 1.978 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$), 1.479 (dd, 3H, $J = 5.5$ Hz, 7.5 Hz, 10- CH_3);

20

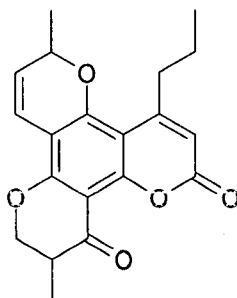
ESI-MS (m/z): 457.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 456.42);
HRESIMS observado m/z 457.1264, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_5^+$ 457.12628.

Ejemplo 75

25

6,11-dimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-75, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{CH}_3$, $\text{R}_3=\text{R}_6=\text{H}$)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-51 y 1,1-dietoxil-2-butenó como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-75 en un 79% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 135-137°C.

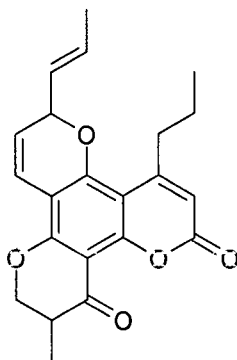
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.611 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.107 (s, 1H, 3-H), 5.812 (dc, 1H, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.204 (m, 1H, 6-H), 4.640 (dt, 1H, J = 2.1 Hz, 12.3 Hz, CH), 4.252 (dc, 1H, J = 3.0 Hz, 12.3 Hz, CH), 2.829 (m, 3H, 4-CH₂, 11-CH), 1.559 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.460 (t, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.331 (d, 3H, J = 6.3 Hz, CH₃), 0.950 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 340.9 [M+H]⁺ (PM = 340.38);

HRESIMS observado m/z 341.1386, calculado para C₂₀H₂₁O₅⁺ 341.1389.

Ejemplo 76

4-n-propil-6-propenil-11-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-76**, R₁=n-C₃H₇, R₂=H, R₄=CH₃, R₃=R₆=H)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-51 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia

171

prima para obtener el compuesto del título 4-76 en un 65% de rendimiento como un polvo anaranjado, p. f. 165-166°C.

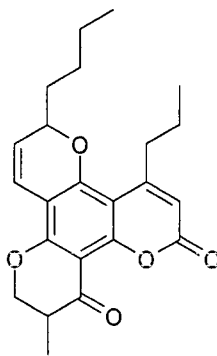
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.764 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, 12.3 Hz, CH), 6.305 (m, 1H, CH), 6.078 (s, 1H, 3-H), 5.979 (m, 1H, CH), 5.568 (m, 2H, 2CH), 4.589 (m, 2H, 10-CH₂), 2.782 (m, 3H, 4-CH₂CH₂CH₃, 11-CH), 1.676 (m, 3H, CH₃), 1.497 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.043 (m, 3H, CH₃), 0.874 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 366.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 366.42);

HRESIMS observado m/z 367.15399, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ 367.15455.

Ejemplo 77

4-n-propil-6-n-butil-11-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-77**, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{CH}_3$, $\text{R}_5=\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_3=\text{R}_6=\text{H}$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-51 y 1,1-dietoxil-2-hepteno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-77 en un 71% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 144-145°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.630 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.098 (s, 1H, 3-H), 5.814 (dc, 1H, $J = 3.0$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.114 (m, 1H, 6-H), 4.625 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz,

172

11.1 Hz, CH), 4.246 (dc, 1H, $J = 3.0$ Hz, 11.1 Hz, CH), 2.853 (m, 3H, 4-CH₂, 11-CH), 1.790 (m, 2H, 6-CH₂), 1.556 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.341 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 1.085 (m, 4H, CH₂), 0.947 (m, 6H, CH₃);

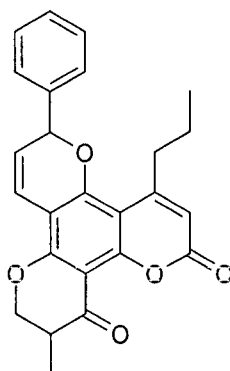
5 ESI-MS (m/z): 382.9 [M+H]⁺ (PM = 382.46);

HRESIMS observado m/z 383.18972, calculado para C₂₃H₂₇O₅⁺ 383.18585.

Ejemplo 78

10 4-n-propil-6-fenil-11-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-78**, R₁=n-C₃H₇, R₂=H, R₄=CH₃, R₅=Ph, R₃=R₆=H)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-51 y 1,1-dietoxil-3-fenil-propeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-78 en un 70% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 187-189°C.

25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 7.426 (m, 5H, 6-Ph), 6.816 (dc, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.223 (dc, 1H, $J = 1.8$ Hz, 8.7 Hz, 6-H), 6.038 (s, 1H, 3-H), 5.923 (dc, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 4.668 (dc, 1H, $J = 5.1$ Hz, 11.1 Hz, CH), 4.294 (dt, 1H, $J = 1.2$ Hz, 11.1 Hz, CH), 2.894 (m, 1H, 11-CH), 2.640 (m, 2H, 4-CH₂), 1.312 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.066 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 11-CH₃), 0.621 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

30

143

ESI-MS (m/z): 402.9 $[M+H]^+$ (PM = 402.45);

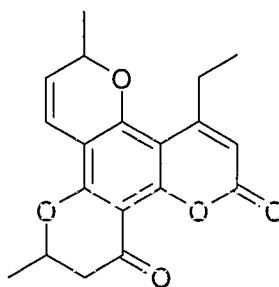
HRESIMS observado m/z 403.1541, calculado para $C_{25}H_{23}O_5^+$
403.15455.

5

Ejemplo 79

6,10-dimetil-4-etil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-79, $R_1=C_2H_5$, $R_2=H$, $R_3=R_5=CH_3$, $R_4=R_6=H$)

10



174

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-9 y 1,1-dietoxil-2-buteno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-79 en un 59% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 133-134°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.625 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.101 (s, 1H, 3-H), 5.818 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.514 (m, 1H, 6-H), 4.716 (m, 1H, 10-H), 2.997 (m, 2H, 4- CH_2CH_3), 2.667 (m, 2H, 11- CH_2), 1.441 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, 6- CH_3), 1.435 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.174 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- CH_2CH_3);

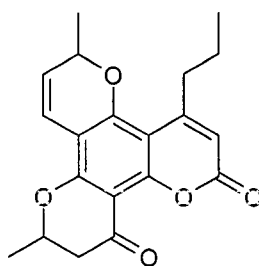
ESI-MS (m/z): 326.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 326.35);

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$: C, 67.44; H,

5.76. Encontrado: C, 67.45; H, 6.24.

Ejemplo 80

6,10-dimetil-4-n-propil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-80, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{R}_5=\text{CH}_3$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-11 y 1,1-dietoxil-2-buteno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-80 en un 62% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 125-127°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.628 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.107 (s, 1H, 3-H), 5.813 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz,

9.9 Hz, 7-H), 5.217 (m, 1H, 6-H), 4.726 (m, 1H, 10-H), 2.820 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.659 (m, 2H, 11-CH₂), 1.558 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.478 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 6-CH₃), 1.440 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.951 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

5 ESI-MS (m/z): 340.9 [M+H]⁺ (PM = 340.38);

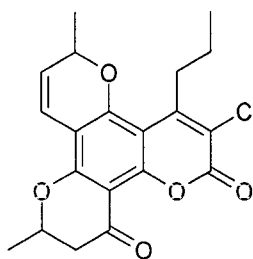
Análisis calculado para C₂₀H₂₀O₅ · $\frac{1}{2}$ H₂O: C, 68.75; H,

6.06. Encontrado: C, 68.93; H, 6.50.

Ejemplo 81

10 6,10-dimetil-4-n-propil-3-cloro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-81, R₁=n-C₃H₇, R₂=Cl, R₃=R₅=CH₃, R₄=R₆=H)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-20 y 1,1-dietoxil-2-butenol como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-81 en un 64% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 129-131°C.

25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.646 (dt, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 5.856 (dt, 1H, J = 3.0 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.240 (m, 1H, 6-H), 4.738 (m, 1H, 10-H), 3.097 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.693 (m, 2H, 11-CH₂), 1.573 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.516 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 6-CH₃), 1.448 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-

30

176

CH₃), 1.023 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 374.9 M⁺ (PM = 374.82);

Análisis calculado para C₂₀H₁₉ClO₅: C, 64.09; H, 5.11.

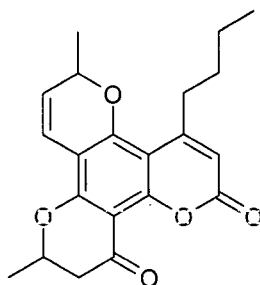
Encontrado: C, 63.82; H, 5.25.

5

Ejemplo 82

6,10-dimetil-4-n-butil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-82, R₁=n-C₄H₉, R₂=H, R₃=R₅=CH₃, R₄=R₆=H)

10



15

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-36 y 1,1-dietoxil-2-buteno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-82 en un 61% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 128-129°C.

20

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.634 (dt, 1H, J = 1.8 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.109 (s, 1H, 3-H), 5.818 (dt, 1H, J = 3.0 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.198 (m, 1H, 6-H), 4.716 (m, 1H, 10-H), 2.843 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.657 (m, 2H, 11-CH₂), 1.530 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.470 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 6-CH₃), 1.440 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.384 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.904 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₂CH₃);

25

ESI-MS (m/z): 354.9 [M+H]⁺ (PM = 354.41);

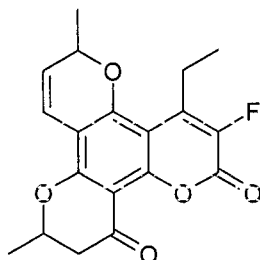
Análisis calculado para C₂₁H₂₂O₅ · $\frac{1}{4}$ H₂O: C, 70.28; H,

6.32. Encontrado: C, 70.33; H, 6.29.

30

Ejemplo 83

6,10-dimetil-4-etil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-83, $R_1=C_2H_5$, $R_2=F$, $R_3=R_5=CH_3$, $R_4=R_6=H$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-10 y 1,1-dietoxil-2-butenol como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-83 en un 65% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 141-142°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.639 (dt, 1H, $J = 1.8$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 5.852 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.547 (m, 1H, 6-H), 4.715 (m, 1H, 10-H), 2.968 (m, 2H, 4- CH_2CH_3), 2.677 (m, 2H, 11- CH_2), 1.483 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 6- CH_3), 1.444 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.198 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- CH_2CH_3);

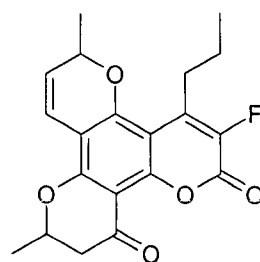
ESI-MS (m/z): 344.9 $[M+H]^+$ (PM = 344.34);

Análisis calculado para $C_{19}H_{17}FO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 64.58; H,

5.13. Encontrado: C, 64.51; H, 5.39.

Ejemplo 84

6,10-dimetil-4-n-propil-3-fluoro-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-84, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=F$, $R_3=R_5=CH_3$, $R_4=R_6=H$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-31 y 1,1-dietoxil-2-butenol como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-84 en un 66% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 150-153°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.636 (dt, 1H, $J = 2.1$ Hz, 9.9 Hz, 8-H), 5.844 (dt, 1H, $J = 3.3$ Hz, 7-H), 5.190 (m, 1H, 6-H), 4.713 (m, 1H, 10-H), 2.902 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.676 (m, 2H, 11- CH_2), 1.586 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.483 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 6- CH_3), 1.442 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 0.970 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 358.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 358.37);

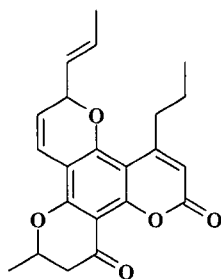
HRESIMS observado m/z 359.1291, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FO}_5^+$ 359.12947.

179

Ejemplo 85

4-n-propil-6-propenil-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-85, $R_1=n-C_3H_7$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_6=H$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-11 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-85 en un 63% de rendimiento como un polvo anaranjado, p. f. 136-138°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.652 (dc, 1H, J = 1.5 Hz, 9.9 Hz, 8-H), 6.074 (s, 1H, 3-H), 5.904 (m, 1H, CH), 5.805 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 9.9 Hz, 7-H), 5.702 (dc, 1H, J = 6.0 Hz, 13.5 Hz, CH), 5.506 (m, 1H, 6-H), 4.715 (m, 1H, 10-H), 2.761 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.650 (m, 2H, 11- CH_2), 1.682 (dt, 3H, J = 1.2 Hz, 6.0 Hz, CH_3), 1.505 (m, 2H, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 1.440 (dd, 3H, J = 2.7 Hz, 6.3 Hz, 10- CH_3), 0.901 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

20

ESI-MS (m/z): 366.9 $[M+H]^+$ (PM = 366.42);

Análisis calculado para $C_{22}H_{22}O_5 \cdot H_2O$: C, 68.74; H, 6.29.

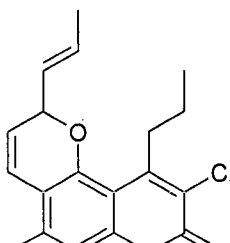
25

Encontrado: C, 68.53; H, 6.22.

Ejemplo 86

4-n-propil-6-propenil-3-cloro-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-86, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_6=H$)

30



6859.0001

5

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-20 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-86 en un 58% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 142-144°C.

10

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.690 (dc, 1H, $J = 1.2$ Hz, 9.9 Hz, CH), 5.931 (m, 1H, CH), 5.854 (m, 1H, CH), 5.738 (m, 1H, CH), 5.580 (m, 1H, CH), 4.750 (m, 1H, 10-H), 3.063 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.671 (m, 2H, 11- CH_2), 1.690 (dt, 3H, $J = 1.5$ Hz, 6.6 Hz, CH_3), 1.528 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.452 (dd, 3H, $J = 3.0$ Hz, 6.3 Hz, 10- CH_3), 0.984 (dt, 3H, $J = 3.6$ Hz, 7.2 Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

15

ESI-MS (m/z): 400.9 M^+ (PM = 400.86);

20

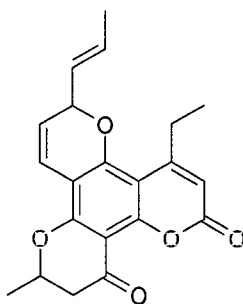
HRESIMS observado m/z 401.1163, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClO}_5^+$ 401.11557.

Ejemplo 87

25

4-etil-6-propenil-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-87, $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$)

30



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en

el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-9 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-87 en un 67% de rendimiento como un polvo anaranjado, p. f. 153-155°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.762 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 12.6 Hz, CH), 6.340 (m, 1H, CH), 6.069 (s, 1H, 3-H), 5.823 (m, 1H, CH), 5.596 (m, 2H, 2CH), 4.601 (m, 1H, 10-H), 2.858 (m, 2H, 4-CH₂CH₃), 2.606 (m, 2H, 11-CH₂), 1.677 (m, 3H, CH₃), 1.340 (m, 3H, CH₃), 1.198 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (*m/z*): 352.9 [M+H]⁺ (PM = 352.39);

Análisis calculado para C₂₁H₂₀O₅·2H₂O: C, 64.94; H, 6.23. Encontrado: C, 65.15; H, 6.18.

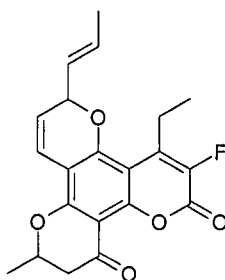
HRESIMS observado *m/z* 353.1398, calculado para C₂₁H₂₁O₅⁺ 353.1389.

15

Ejemplo 88

4-etil-6-propenil-3-fluoro-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-88, R₁=C₂H₅, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=R₆=H)

20



25

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-10 y 1,1-dietoxil-2,4-hexadieno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-88 en un 66% de rendimiento como un polvo amarillo, p. f. 158-161°C.

30

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 6.773 (dd, 1H, 3.3 Hz,

182

12.3 Hz, CH), 6.361 (m, 1H, CH), 6.044 (m, 1H, CH), 5.598 (m, 2H, 2CH), 4.648 (m, 1H, 10-H), 2.940 (m, 2H, 4-CH₂CH₃), 2.620 (m, 2H, 11-CH₂), 1.701 (m, 3H, CH₃), 1.375 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.129 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃);

5 ESI-MS (m/z): 370.9 [M+H]⁺ (PM = 370.38);

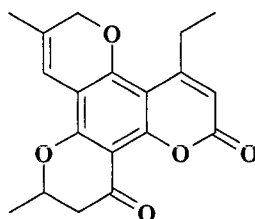
Análisis calculado para C₂₁H₁₉FO₅ · $\frac{5}{3}$ H₂O: C, 62.99; H,

5.62. Encontrado: C, 62.83; H, 5.78.

Ejemplo 89

10 4-etil-7,10-dimetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (**4-89**, R₁=C₂H₅, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=R₅=R₆=H, R₇=CH₃, R₈=H)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-9 y 1,1-dietoxil-2-metilpropeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-89 en un 49% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 121-123°C.

25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.400 (c, 1H, J = 1.8 Hz, 8-H), 6.107 (s, 1H, 3-H), 4.852 (s, 2H, 6-CH₂), 4.697 (m, 1H, 10-H), 2.875 (c, 2H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃), 2.697 (m, 2H, 11-CH₂), 1.827 (d, 3H, J = 1.8 Hz, 7-CH₃), 1.442 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.145 (d, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 326.9 [M+H]⁺ (PM = 326.35);

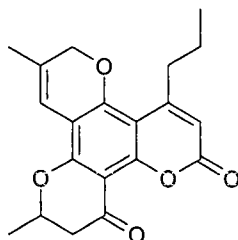
Análisis calculado para C₁₉H₁₆O₅ · $\frac{3}{4}$ H₂O: C, 67.15; H,

30

5.78. Encontrado: C, 67.21; H, 5.58.

Ejemplo 90

4-n-propil-7,10-dimetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-90**, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=CH_3$, $R_8=H$)



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-11 y 1,1-dietoxil-2-metilpropeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-90 en un 53% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 127-128°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.401 (m, 1H, 8-H), 6.104 (s, 1H, 3-H), 4.851 (s, 2H, 6-CH₂), 4.697 (m, 1H, 10-H), 2.799 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.659 (m, 2H, 11-CH₂), 1.828 (s, 3H, 7-CH₃), 1.546 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.441 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 0.941 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

20

ESI-MS (m/z): 340.9 [M+H]⁺ (PM = 340.38);

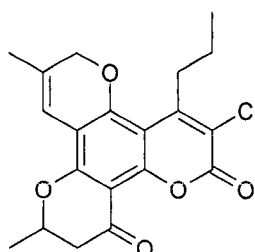
Análisis calculado para $C_{20}H_{20}O_5 \cdot \frac{3}{4}H_2O$: C, 67.88; H,

6.12. Encontrado: C, 67.96; H, 6.44.

25

Ejemplo 91

4-n-propil-3-cloro-7,10-dimetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (**4-91**, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=Cl$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=CH_3$, $R_8=H$)



30

184

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-20 y 1,1-dietoxil-2-metilpropeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-91 en un 51% de rendimiento como un polvo blanco, p. f. 129-131°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.415 (c, 1H, $J = 1.5$ Hz, 8-H), 4.882 (s, 2H, 6-CH₂), 4.719 (m, 1H, 10-H), 3.075 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.678 (m, 2H, 11-CH₂), 1.844 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz, 7-CH₃), 1.556 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.448 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10-CH₃), 1.009 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

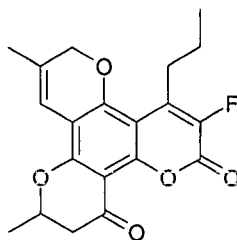
ESI-MS (m/z): 374.9 M^+ (PM = 374.82);

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 62.58; H,

5.25. Encontrado: C, 62.56; H, 5.72.

Ejemplo 92

4-n-propil-3-fluoro-7,10-dimetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-92, $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $R_2=\text{F}$, $R_3=\text{CH}_3$, $R_4=R_5=R_6=\text{H}$, $R_7=\text{CH}_3$, $R_8=\text{H}$)



Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-31 y 1,1-dietoxil-2-metilpropeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-92 en un 47% de rendimiento como un polvo marrón, p. f. 122-124°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.408 (s, 1H, 8-H),

4.863 (s, 2H, 6-CH₂), 4.697 (m, 1H, 10-H), 2.897 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.671 (m, 2H, 11-CH₂), 1.836 (s, 3H, 7-CH₃), 1.570 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.443 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃), 0.958 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

5 ESI-MS (m/z): 358.9 [M+H]⁺ (PM = 358.37);

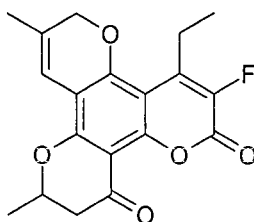
Análisis calculado para C₂₀H₁₉FO₅ · $\frac{2}{3}$ H₂O: C, 64.86; H,

5.53. Encontrado: C, 64.72; H, 5.96.

Ejemplo 93

10 4-etil-3-fluoro-7,10-dimetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiraniol-2,12-diona (4-93, R₁=C₂H₅, R₂=F, R₃=CH₃, R₄=R₅=R₆=H, R₇=CH₃, R₈=H)

15



20

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-10 y 1,1-dietoxil-2-metilpropeno como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-93 en un 49% de rendimiento como un polvo amarillento, p. f. 118-120°C.

25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 6.382 (d, 1H, J = 1.5 Hz, 8-H), 4.857 (s, 2H, 6-CH₂), 4.668 (m, 1H, 10-H), 2.899 (c, 2H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃), 2.687 (m, 2H, 11-CH₂), 1.828 (s, 3H, 7-CH₃), 1.442 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 10-CH₃), 1.149 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 4-CH₂CH₃);

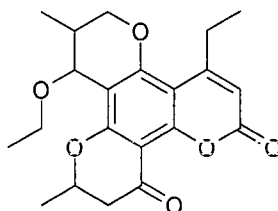
ESI-MS (m/z): 344.9 [M+H]⁺ (PM = 344.34);

30

Y los compuestos del título 4-94, 4-95, 4-96 se obtuvieron de manera simultánea, respectivamente cuando los compuestos 4-89, 4-90 y 4-91 se produjeron en este método.

Ejemplo 94

8-etioxil-7,10-dimetil-4-etil-7,8,10,11-tetrahidro-
 6H-benzo[2,3-f;2',3'-h]-tripiranil-2,12-diona (4-94, $R_1=C_2H_5$,
 5 $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=CH_3$, $R_8=OC_2H_5$)



10

Es un polvo blanco, rendimiento del 19%, p. f. 174-
 176°C.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.106 (s, 1H, 3-H),
 5.169 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz, 4.8 Hz, 8-H), 4.703 (m, 1H, 10-H),
 15 3.850 (dc, 1H, $J = 7.2$ Hz, 14.1 Hz, 6-CH), 3.701 (dc, 1H, $J =$
 2.7 Hz, 14.1 Hz, 6-CH), 3.013 (sex, 1H, $J = 7.2$ Hz, 14.7 Hz,
 OCH₂CH₃), 2.898 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₃), 2.691 (m, 2H, 11-
 CH₂), 2.324 (dt, 1H, $J = 6.9$ Hz, 14.7 Hz, OCH₂CH₃), 2.047 (m, 1H,
 7-H), 1.434 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10-CH₃), 1.173 (dd, 3H, $J = 6.9$
 20 Hz, 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.148 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4-CH₂CH₃), 0.982
 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, 7-CH₃);

ESI-MS (m/z): 372.9 $[M+H]^+$ (PM = 372.42);

Análisis calculado para $C_{21}H_{24}O_6 \cdot \frac{1}{3}H_2O$: C, 66.65; H,

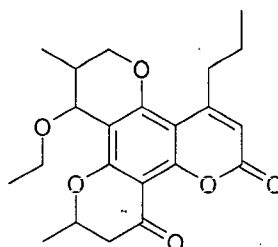
6.56. Encontrado: C, 66.43; H, 6.33.

25

Ejemplo 95

8-etioxil-7,10-dimetil-4-n-propil-7,8,10,11-
 tetrahidro-6H-benzo[2,3-f;2',3'-h']-tripiranil-2,12-diona (4-95,
 $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=CH_3$, $R_8=OC_2H_5$)

30



6859.0001

187

Es un polvo blanco, rendimiento del 26%, p. f. 198-
5 201°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 6.097 (s, 1H, 3-H),
5.154 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz, 8-H), 4.703 (m, 1H, 10-H), 3.864 (dc,
1H, $J = 7.2$ Hz, 14.1 Hz, 6-CH), 3.709 (dc, 1H, $J = 2.7$ Hz, 14.1
Hz, 6-CH), 2.956 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, 13.8 Hz, OCH_2CH_3), 2.866
10 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.783 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 14.1
Hz, 11-CH), 2.646 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 14.1 Hz, 11-CH), 2.301
(dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, 13.8 Hz, OCH_2CH_3), 2.035 (cu, 1H, $J = 5.7$
Hz, 6.3 Hz, 7-H), 1.568 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz, 7.2 Hz, 4-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.433 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.162 (t, 3H, $J =$
15 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 0.954 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz, 7- CH_3), 0.944 (t, 3H,
 $J = 7.2$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 386.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 386.45);

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$: C, 67.59; H,

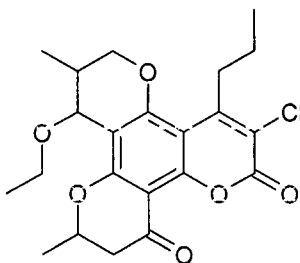
6.83. Encontrado: C, 67.48; H, 6.68.

20

Ejemplo 96

8-etoxil-7,10-dimetil-4-n-propil-3-cloro-7,8,10,11-
tetrahidro-6H-benzo[2,3-f;2',3'-h]-tripiranil-2,12-diona (4-96,
 $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{Cl}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_7=\text{CH}_3$, $\text{R}_8=\text{OC}_2\text{H}_5$)

25



30

Es un polvo amarillo, rendimiento del 21%, p. f. 187-
189°C.

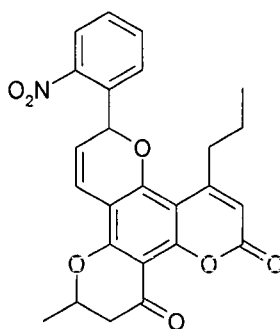
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 5.223 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 4.8 Hz, 8-H), 4.724 (m, 1H, 10-H), 3.846 (dc, 1H, $J = 2.7$ Hz, 7.2 Hz, 6-CH), 3.732 (dc, 1H, $J = 3.3$ Hz, 7.2 Hz, 6-CH), 3.176 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.777 (m, 1H, OCH_2CH_3), 2.680 (m, 2H, 11- CH_2), 2.354 (dt, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16.8 Hz, OCH_2CH_3), 2.090 (m, 1H, 7-H), 1.576 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.440 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 10- CH_3), 1.153 (c, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.007 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.957 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, 7- CH_3);

ESI-MS (m/z): 420.9 M^+ (PM = 420.89);

10 Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$: C, 62.78; H, 5.99.
Encontrado: C, 62.90; H, 5.96.

Ejemplo 97

15 4-n-propil-6-(o-nitrofenil)-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripirani-2,12-diona (4-97, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CH}_3$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{H}$, $\text{R}_5=\text{Ph-NO}_2$)



20 Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-11 y o-nitrofenil(etil)acetal como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-97 en un 44% de rendimiento como un polvo anaranjado, p. f. 216-218°C.

30 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.125 (m, 1H, Ar-H), 7.819 (m, 2H, Ar-H), 7.689 (m, 1H, Ar-H), 6.877 (m, 1H, CH), 6.620 (m, 1H, CH), 6.081 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, 3-H), 5.926 (dc, 1H, $J = 3.3$ Hz, 9.0 Hz, CH), 4.774 (m, 1H, 10-H), 2.695 (m, 2H,

189

4-CH₂CH₂CH₃), 1.996 (m, 2H, 11-CH₂), 1.476 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 10-CH₃), 1.301 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 0.551 (m, 3H, 4-CH₂CH₂CH₃);

ESI-MS (m/z): 448.2 [M+H]⁺ (PM = 447.45);

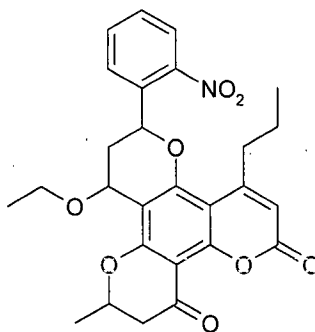
5 Análisis calculado para C₂₅H₂₁NO₇·5H₂O: C, 55.86; H, 5.81. Encontrado: C, 56.05; H, 5.89.

Y el compuesto del título 4-98 se obtuvo de manera simultánea en este método.

Ejemplo 98

10 8-etoxil-4-n-propil-6-(o-nitrofenil)-10-metil-4-n-propil-7,8,10,11-tetrahidro-6H-benzo[2,3-f;2',3'-h]-tripiranil-2,12-diona (4-98, R₁=C₂H₅, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=R₆=H, R₅=Ph-NO₂, R₇=H, R₈=OC₂H₅)

15



20

Es un polvo blanco, rendimiento del 25%, p. f. 237-240°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 7.874 (m, 1H, Ar-H), 7.469 (m, 2H, Ar-H), 7.204 (m, 1H, Ar-H), 6.165 (d, 1H, J = 4.2 Hz, 3-H), 5.513 (m, 1H, CH), 4.584 (m, 1H, CH), 4.484 (m, 1H, 10-H), 3.895 (m, 1H, CH), 3.685 (m, 1H, CH), 2.957 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 2.541 (m, 2H, 11-CH₂), 2.198 (m, 2H, CH₂), 1.657 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.138 (m, 3H, CH₃), 0.983 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 0.814 (d, 3H, J = 6.3 Hz, CH₃);

25

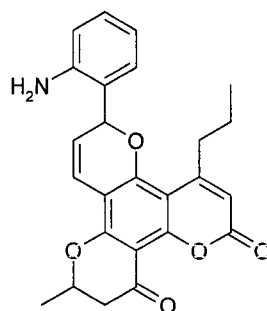
ESI-MS (m/z): 494.1 [M+H]⁺ (PM = 493.52);

30

Ejemplo 99

4-n-propil-6-(o-aminofenil)-10-metil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona (4-99, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $R_4=R_6=H$, $R_5=Ph-NH_2$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-23. Compuesto 4-97 se trató con 15 equivalentes de $SnCl_2$. El compuesto del título 4-99 puede producirse como un polvo amarillo en un 81% de rendimiento, p. f. 175-177°C.

15

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.762 (m, 1H, Ar-H), 7.258 (m, 1H, Ar-H), 6.944 (m, 1H, Ar-H), 6.594 (m, 2H, Ar-H), 6.055 (s, 1H, 3-H), 5.936 (amplio, NH_2), 4.800 (m, 1H, CH), 4.358 (m, 1H, CH), 2.893 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$), 2.633 (m, 2H, 11- CH_2), 2.108 (m, 2H, CH_2), 1.569 (dd, 3H, $J = 6.3$ Hz, 13.2 Hz, CH_3), 0.973 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 4- $CH_2CH_2CH_3$);

20

ESI-MS (m/z): 418.1 $[M+H]^+$ (PM = 417.47);

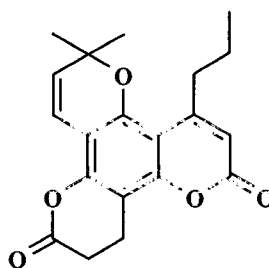
HRESIMS observado m/z 418.1652, calculado para $C_{25}H_{24}NO_5^+$ 418.16544.

Ejemplo 100

25

10,10-dimetil-8-n-propil-3,4-dihidro-10H-benzo[2,3-f;2',3'-h]-dipiranil-2,6-diona (4-100, $R_1=n-C_3H_7$, $R_2=H$, $R_5=R_6=CH_3$)

30

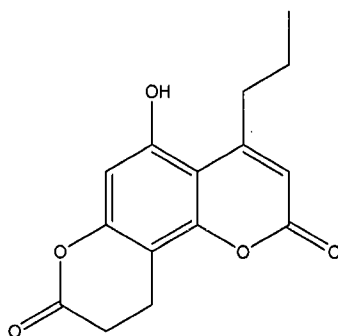


191

(1) 5-hidroxi-4-n-propil-9,10-dihidro-benzo[2,3-f]-piranil-2,8-diona (**5a-100**)

5

10



15

20

El Compuesto 6-11 se mezcló con 1 equivalente de ácido acrílico y $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, la mezcla se agitó durante 4 horas a 60°C en un baño de aceite. Después de enfriar, la solución de reacción se vertió en hielo-agua, se agitó, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se secó, a continuación se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice para obtener la 5-hidroxi-4-n-propil-9,10-dihidro-benzo[2,3-f]-piranil-2,8-diona (**5a-100**) como un polvo blanco mate en un 65% de rendimiento, p. f. $166-167^\circ\text{C}$.

25

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 11.034 (s, 1H, 5-OH), 6.600 (s, 1H, 6-H), 6.053 (s, 1H, 3-H), 2.852 (m, 6H, 4,9,10- CH_2), 1.571 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.969 (t, 3H, $\text{J} = 7.2 \text{ Hz}$, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

ESI-MS (m/z): 275.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 274.27);
Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 65.69; H, 5.15.
Encontrado: C, 65.45; H, 5.20.

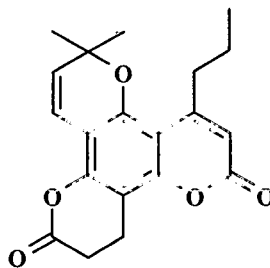
HRESIMS observado m/z 275.0918, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$ 275.09195.

30

(2) 10,10-dimetil-8-n-propil-3,4-dihidro-10H-benzo[2,3-f;2',3'-h]-dipiranil-2,6-diona (**4-100**, $\text{R}_1=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$,

$R_5=R_6=CH_3$)

5



10

Utilizando el mismo procedimiento que se describió en el método preparativo del compuesto 4-1, excepto que se utilizan el compuesto 5a-100 y o-nitrofenil(etil)acetal como la materia prima para obtener el compuesto del título 4-100 en un 72% de rendimiento como un polvo blanco mate, p. f. 132-135°C.

15

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 6.841 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 8-H), 6.104 (s, 1H, 3-H), 5.684 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 7-H), 2.968 (m, 4H, CH₂), 2.786 (m, 2H, 11-CH₂), 1.623 (m, 2H, 4-CH₂CH₂CH₃), 1.508, 1.480 (2s, 6H, CH₃), 1.047 (t, 3H, J = 6.4 Hz, 4-CH₂CH₂CH₃);

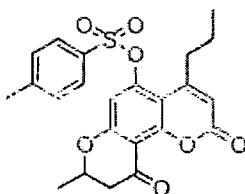
ESI-MS (m/z): 341.1 [M+H]⁺ (PM = 340.37);

HRESIMS observado m/z 341.1370, calculado para C₂₀H₂₁O₅⁺ 341.1389.

20

5a-101 5-(p-tolil)sulfoniloxi-8-metil-4-n-propil-2H-benzo[2,3-f]dipirani-2,10-diona ($R_1=R_2=n-C_3H_7$, $R_3=CH_3$)

25



30

El Compuesto 5a-11 (1 mmol) se hizo reaccionar con 3 equivalentes de cloruro de p-tolil-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título 5a-101 en un 84% de rendimiento como un polvo blanco cristalino, p. f. 258-260°C.

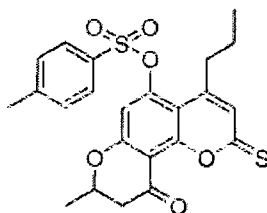
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.897 (dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz, 14-Ar-H), 7.550 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 15-Ar-H), 6.696 (s, 1H, 6-H), 6.230 (s, 1H, 3-H), 4.797 (m, 1H, $J = 3.6$ Hz, 6.3 Hz, 11.7 Hz, 8-H), 2.805 (dd, 1H, $J = 11.7$ Hz, 16.5 Hz, 9-He),
 5 2.688 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 16.5 Hz, 9-Ha), 2.661 (dt, 2H, $J = 3.3$ Hz, 8.1 Hz, 11-CH₂), 2.441 (s, 3H, 16-CH₃), 1.418 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 8-CH₃), 1.390 (m, 2H, 12-CH₂), 0.758 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 13-CH₃);

ESI-MS (m/z): 443.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (PM = 442.49);

10

5a-102 5-(p-tolil)sulfoniloxi-8-metil-4-n-propil-2-tio-2H-benzo[2,3-f]dipiranil-2,10-diona

15



El Compuesto 5a-101 (0.5 mmoles) se hizo reaccionar con 5 equivalentes de P_2S_5 , se obtuvo el compuesto del título 5a-102 en un 74% de rendimiento como un polvo marrón amarillento, p. f. 224-226°C.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 7.910 (dd, 2H, J = 1.8 Hz, 6.6 Hz, 14-Ar-H), 7.551 (dd, 2H, J = 0.6 Hz, 8.4 Hz, 15-Ar-H), 7.054 (s, 1H, 3-H), 6.785 (s, 1H, 6-H), 4.840 (m, 1H, J = 11.7 Hz, 3.6 Hz, 6.3 Hz, 8-H), 2.836 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, 16.2 Hz, 9-He), 2.718 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, 16.2 Hz, 9-Ha), 2.619 (dt, 10 2H, J = 2.4 Hz, 7.2 Hz, 11-CH₂), 2.440 (s, 3H, 16-CH₃), 1.434 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 8-CH₃), 1.384 (m, 2H, 12-CH₂), 0.754 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 13-CH₃);

ESI-MS (m/z): 458.9 [M+H]⁺ (PM = 458.56).

15 Experimento farmacológico

Experimento 1

Actividad inhibidora de los derivados de cumarina de la presente invención contra el VIH-1.

La actividad inhibidora de los compuestos contra el 20 VIH-1 se probó utilizando el método en la literatura. Las condiciones experimentales, los procedimientos, los reactivos y así sucesivamente del experimento son referidos en la referencia de "ZHIWEI CHEN, PEI ZHOU, DAVID D. HO, et al. Genetically divergent strains of simian immuno-deficiency virus use CCR5 as a coreceptor for entry. *Journal of Virology*, 1997, 71 (4): 2705-2714". 25

Los resultados de la actividad anti-VIH-1 de algunos compuestos descritos en la presente invención se muestran en la tabla 1. Se indica que algunos compuestos proporcionan una 30 potencia de la actividad similar contra el VIH-1 *in vitro* a la del compuesto natural original (+)-calanolida A. Es

especialmente interesante que tres compuestos (ejemplo 14, 57 y 70) exhiban una actividad inhibidora mucho más alta en comparación con el producto natural de (+)-calanolida A y también con un alto índice terapéutico.

5

Tabla 1, actividad inhibidora de los compuestos contra el VIH-1.

Compuesto	Anti-VIH	Toxicidad	EC ₅₀ (TI)
	(%, 1.0 µM)	celular (10 µM)	
10	(+)-11-demetil Calanolida A	75% 54 (++)	-
	(+)-Calanolida A	86% 6 (+)	100-200*
	Ejemplo 7	48.3 -	-
	Ejemplo 9	73.2 -	0.27 µM(>1000)
15	Ejemplo 11	73.1 -	0.11 µM(818)
	Ejemplo 12	68.3 -	0.64 µM (47-140)
	Ejemplo 13	64.9 -	-
20	Ejemplo 14	61.9 +	32.5 nM (102-308)
	Ejemplo 15	46.4 +	-
	Ejemplo 16	62.7 +	-
	Ejemplo 17	57 -	-
	Ejemplo 18	40 +	-
25	Ejemplo 19	59.3 +	-
	Ejemplo 20	68.1 -	0.37 µM (243-730)
	Ejemplo 22	51.9 -	-
	Ejemplo 24	58 -	-
	Ejemplo 27	67 -	-
30	Ejemplo 29	73.1 -	0.11 µM (818)
	Ejemplo 30	38.9 ++	-
	Ejemplo 31	45.3 ++	-
6859.0001	Ejemplo 34	54.1 -	-
	Ejemplo 44	96.4 ++	-

5

10

15

20

25

Ejemplo 74	47.6	-	-
Ejemplo 75	62.4	++	-
Ejemplo 76	37.8	-	-
Ejemplo 77	35.2	+	-
Ejemplo 79	57.4	-	-
Ejemplo 81	55.7	-	-
Ejemplo 82	75.4	-	-
Ejemplo 83	39.5	-	-
Ejemplo 86	57.3	-	-
Ejemplo 87	56.4	-	-
Ejemplo 88	46.2	-	-
Ejemplo 91	49.1	-	-
Ejemplo 92	47.1	-	-
Ejemplo 96	51.7	-	-
Ejemplo 97	52.6	-	-
Ejemplo 98	61	+	-

30

Índice terapéutico (TI) = 50% de las dosis con
citotoxicidad / 50% de la dosis efectiva; "+", "++", "+++"

indican que < 10%, 10-80%, > 80% de las células hospederas del virus murieron a la concentración de 10 μ mol de los compuestos probados, respectivamente; * J. Med. Chem., 1996, 39 (6):1303-13.

5

Experimento 2

Actividad de los compuestos de la presente invención contra *Mycobacterium tuberculosis*

Los resultados de la actividad anti-*Mycobacterium tuberculosis* de los compuestos novedosos sintéticos de dipiranyl cumarina y algunos de sus intermediarios sintéticos descritos en la presente invención se muestran en la tabla 2 ("Los datos antimicobacterianos se proporcionaron por la Instalación de Adquisición y Coordinación Antimicrobiana para la Tuberculosis (Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) (TAACF) a través de un contrato de investigación y desarrollo con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos". La selección se realizó contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) en medio BACTEC 12B utilizando el Ensayo de Microplaca de Azul de Alamar (MABA), compuesto de control (Amikacina): Actividad: MIC₅₀ Promedio = 0.09 μ g/mL - MIC₉₀ Promedio = 0.12 μ g/mL).

Se define que el compuesto cuyo valor de MIC₉₀ es menor que 10 μ g/mL está indicado como un compuesto activo anti-TB. En donde los ejemplos 14, 25, 34, 37, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 55, 70, 74, 75, 80, 85, 6-71, 5b-16, 5a-101, 5a-102 son compuestos novedosos activos anti-TB.

Tabla 2. Actividad de los compuestos contra TB.

	Ejemplos	Ensayo	MIC ₉₀ (µg/mL)	IC ₅₀ (µg/mL)
5	Ejemplo 1	MABA	59.459	39.192
	Ejemplo 2	MABA	35.17	20.319
	Ejemplo 3	MABA	>100	33.37
	Ejemplo 4	MABA	>100	7.517
	Ejemplo 6	MABA	>100	52.447
10	Ejemplo 14	MABA	6.437	5.723
	Ejemplo 16	MABA	>100	2.912
	Ejemplo 18	MABA	>100	46.75
	Ejemplo 19	MABA	11.246	7.946
	Ejemplo 21	MABA	>100	16.626
15	Ejemplo 23	MABA	27.6	24.193
	Ejemplo 25	MABA	3.898	2.858
	Ejemplo 26	MABA	43.608	23.88
	Ejemplo 32	MABA	>100	78.299
	Ejemplo 34	MABA	3.183	2.875
20	Ejemplo 36	MABA	36.586	24.248
	Ejemplo 37	MABA	8.36	5.332
	Ejemplo 38	MABA	14.419	10.417
	Ejemplo 39	MABA	9.936	5.089
	Ejemplo 40	MABA	2.47	1.584
25	Ejemplo 41	MABA	3.268	2.918
	Ejemplo 42	MABA	6.807	5.561
	Ejemplo 43	MABA	10.791	6.42
	Ejemplo 45	MABA	2.726	2.012
	Ejemplo 46	MABA	0.716	0.276
30	Ejemplo 47	MABA	1.729	1.493
	Ejemplo 49	MABA	6.396	4.619
	Ejemplo 50	MABA	6.695	6.072
	Ejemplo 51	MABA	0.496	<0.2
	Ejemplo 52	MABA	13.402	11.778
	Ejemplo 53	MABA	6.847	6.096

5

10

15

20

25

30

Ejemplo 83	MABA	27.67	24.407
Ejemplo 84	MABA	27.688	17.292
Ejemplo 85	MABA	4.861	2.08
Ejemplo 87	MABA	>100	51.239
Ejemplo 88	MABA	>100	70.653
Ejemplo 93	MABA	>100	76.155
Ejemplo 94	MABA	16.67	10.005
Ejemplo 95	MABA	34.469	20.105
Ejemplo 96	MABA	22.233	11.104
Ejemplo 99	MABA	15.494	7.486
6-71	MABA	4.06	2.526
5b-16	MABA	5.406	4.312
6859.006-36	MABA	14.434	11.348
5b-21	MABA	21.303	14.865
5a-31	MABA	23.472	16.991

5

10

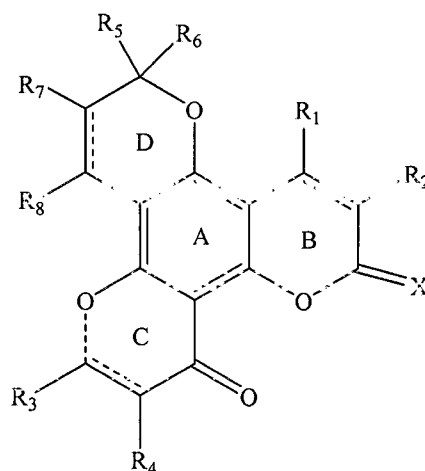
15

20

5a-19	MABA	>100	83.08
5b-11	MABA	>100	95.261
5b-1	MABA	>100	43.07
5a-27	MABA	>100	94.349
5b-3	MABA	>100	90.516
5a-101	MABA	6.663	4.2
5a-102	MABA	6.241	5.48

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente
aceptable del mismo,

en donde:

== en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono; --- en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono o ningún enlace;

== en el anillo D es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono;

X es O o S;

R₁ es ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico puede cada uno estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno;

R₂ es H, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más de halógeno, alquilo de C₁₋₆

sustituido con fenilo o alquilo de C₁₋₆ sustituido con un heterociclilo, en donde el grupo fenilo o el grupo heterocíclico pueden cada uno estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcóxido de C₁₋₆, nitro, amino, ciano, halógeno; o R₁ y R₂ junto con el anillo B pueden formar un anillo alicíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R₃ es un metileno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos halógeno, ciano, azido, amino, amino sustituido y aminoamida sustituida, sulfonilamida sustituida, ureido sustituido, tioureido sustituido, guanidino sustituido y grupos sustituidos seleccionados de arilo o alquilo;

R₄ es H, metilo o etilo, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono C₁₀ y C₁₁ al cual están cada uno unidos, formar un anillo de carbono saturado de 3 miembros y/o 6 miembros adicional;

R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, alqueno y un grupo fenilo sustituido con nitro, amino, ciano o halógeno;

R₇ es H o alquilo de C₁₋₆; R₈ es H o alcóxido de C₁₋₆; con la condición de que cuando $\equiv$ en el anillo D es un enlace sencillo carbono-carbono, R₈ es alcóxido; cuando R₇ y R₈ son H, $\equiv$ en el anillo D es un enlace doble carbono-carbono.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O o S, ambos de R₅ y R₆ son un grupo metilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace sencillo carbono-carbono.

3. El compuesto según la reivindicación 2, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es alquilo de C₁₋₆, R₂ es H o halógeno, R₄ es

H.

4. El compuesto según la reivindicación 2, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual está unido cada uno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros.

5. El compuesto según la reivindicación 2, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es alquilo de C_{1-6} , R_2 es H, R_3 y R_4 , juntos cada uno o junto con el átomo de carbono al cual está unido cada uno, forman un anillo de 3 ó 6 miembros.

6. El compuesto según la reivindicación 1, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O, ambos de R_5 y R_6 son un grupo metilo, $\equiv$ en el anillo C es un enlace doble carbono-carbono.

7. El compuesto según la reivindicación 1, o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es S, ambos de R_5 y R_6 son un grupo metilo, el enlace en el anillo C entre el carbono conectado con R_3 y el carbono conectado con R_4 es un enlace sencillo carbono-carbono.

8. El compuesto según la reivindicación 1 o un isómero óptico, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste de:

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-bromometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-azidometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-aminometil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6,10-trimetil-4-n-propil-10-hidroximetil-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-

204

fluorofenilureido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-
tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-
acetilaminofenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-
5 b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-
fluorofenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-
b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(p-
10 metoxilfenilsulfonamido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-
b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-(o-metoxil-
fenilureido)metilen-2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-
tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-tetrahidropirrolilmetilen-
15 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6-dimetil-4-n-propil-10-piperidinilmetilen-
2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']-tripiranil-2,12-diona

6,6,-dimetil-4-n-propil-10,11-cis-ciclopropil-
20 2H,6H,12H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']tripiranil-2,12-diona.

9. Una composición farmacéutica que comprende una
cantidad farmacéuticamente efectiva de uno de los compuestos
según una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sustancia
ópticamente activa, una sal o solvato farmacéuticamente
25 aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente
aceptable.

10. El uso de un compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento
para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada
30 con la infección con VIH-1.

11. El uso de un compuesto según una de las

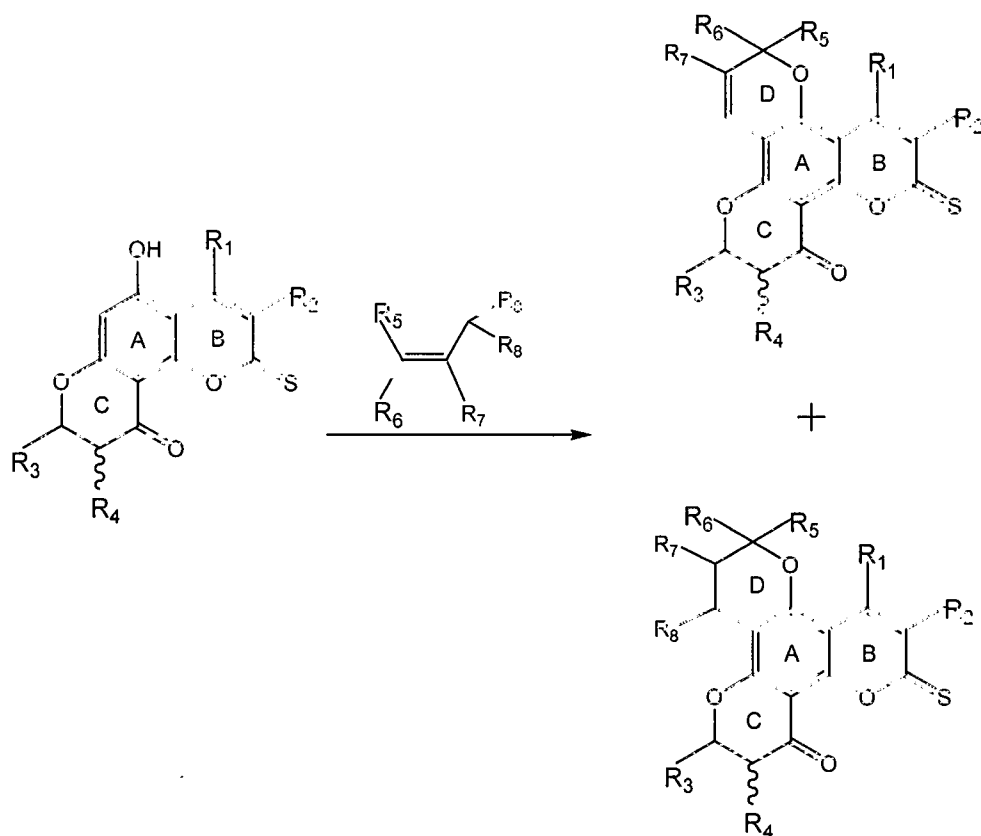
205

reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con la infección con TB.

5 12. Un proceso para preparar un compuesto de cumarina tetracíclica de la fórmula general siguiente, que está caracterizado porque el compuesto con el anillo D se obtiene a partir de un compuesto de cumarina tricíclica con anillos A, B y C bajo irradiación con microondas como la siguiente reacción química:

10

5



10

15

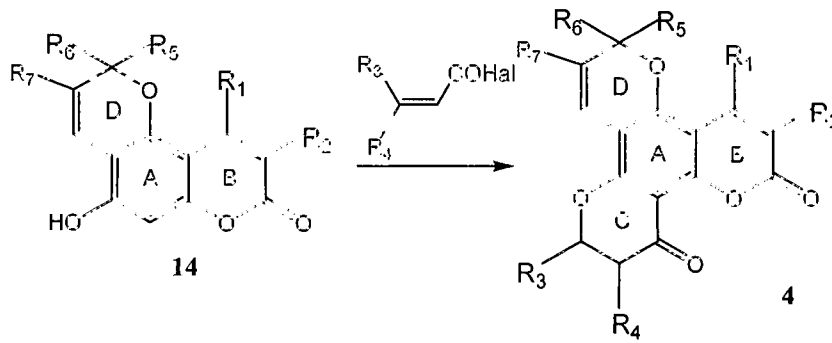
en donde R_1-R_6 son como se definió en la reivindicación 1.

20

13. Un proceso para preparar un compuesto de tetraciclocumarina (4), que está caracterizado porque el compuesto de cumarina tricíclica 14 con los anillos A, B y D se hace reaccionar con un haluro de acilo del ácido α,β -no saturado para formar el anillo C:

207

5



en donde R₁-R₇ son como definió en la reivindicación

1.

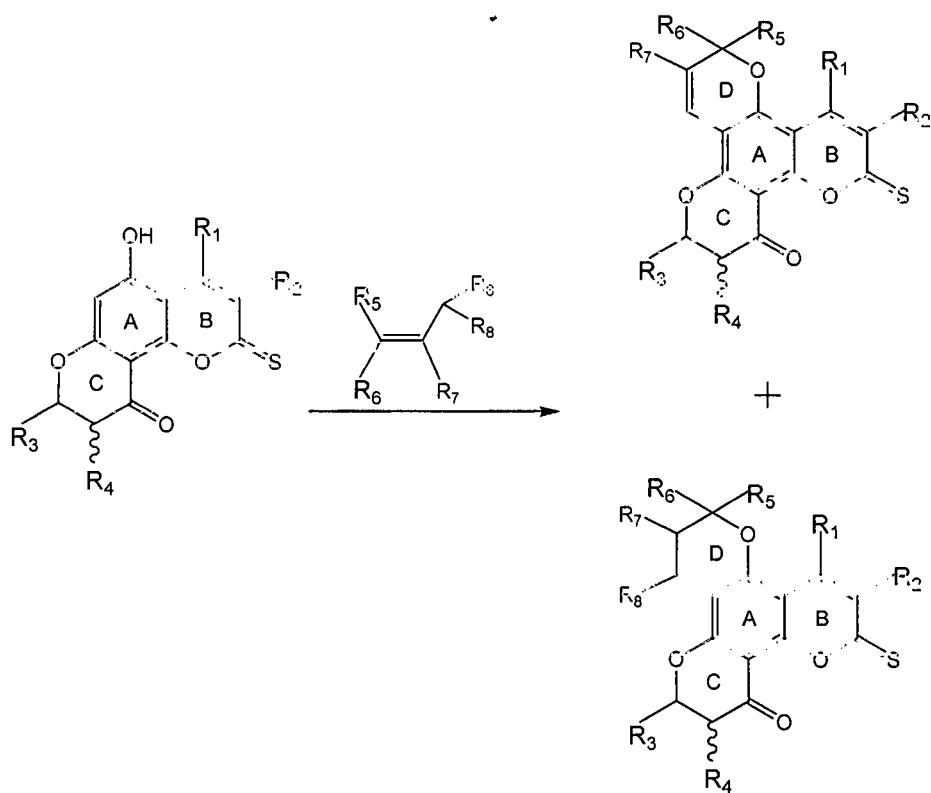
10

14. Un proceso para preparar el compuesto según la reivindicación 1, en el cual X es S, que está caracterizado porque el compuesto se sintetiza a través de la construcción del anillo D a partir del compuesto de cumarina tricíclica con los anillos A, B y C de acuerdo con el proceso de la reivindicación 15:

15

208

5



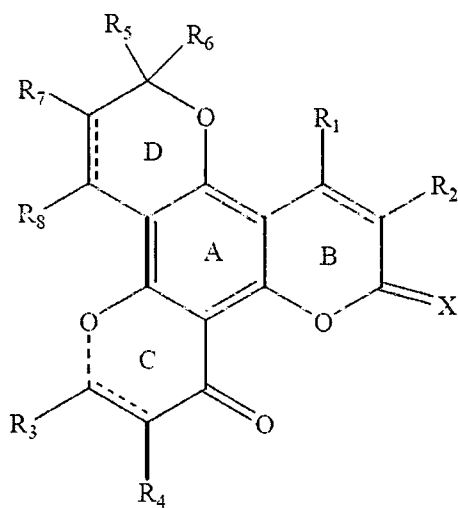
10

en donde, R₁-R₈ son como se definió en la
 15 reivindicación 1.

209

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos de tetraciclodipirano-cumarina de fórmula general (I), en donde los sustituyentes se definen en la presente. Estos compuestos exhiben actividades biológicas dobles de la infección con virus de la anti-inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) e infección anti-*Mycobacterium Tuberculosis* (TB).



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
INSTITUTE OF MATARIA MEDICA CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE

REFERENCIA	Radicación No.	10 68644
	Solicitud internacional	PCT/CN2007/003139
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	12408
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 5 MAR 2011



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

jfernand