


 (12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN


 (21) Numéro de dépôt: 78400025.9


 (22) Date de dépôt: 19.06.78


 Int. Cl.²: **C 07 D 491/18, A 61 K 31/435**
 //C07D311/14, C07D311/16,
 C07D311/12, (C07D491/18,
 311/00,


 (30) Priorité: 24.06.77 FR 7719360
 01.06.78 FR 7816376


 (43) Date de publication de la demande:
 10.01.79 Bulletin 79/1


 (84) Etats contractants désignés:
 BE CH DE FR GB LU NL SE


 (71) Demandeur: LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE
 PHARMACEUTIQUE,
 115, avenue Lacassagne B.P. No 106 Lyon R.P.,
 F-69212 Lyon Cedex 1 (FR)


 (72) Inventeur: Briet, Philippe,
 216, avenue Félix Faure,
 F-69003 Lyon (FR)

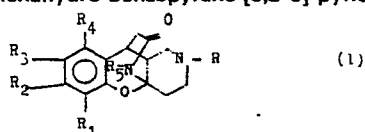

 (72) Inventeur: Berthelon, Jean-Jacques,
 133 Cours Albert Thomas,
 F-69003 Lyon (FR)


 (72) Inventeur: Depin, Jean-Claude,
 113, Cours Gambetta F-69003,
 Lyon (FR)


 (74) Mandataire: Bouton Neuvy, Liliane et al,
 L'AIR LIQUIDE 75, Quai d'Orsay,
 F-75321 Paris Cedex 7 (FR)

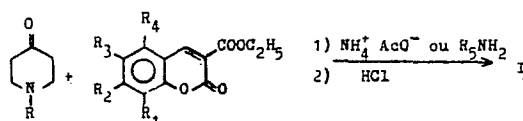

 (54) Hexahydro Benzopyrano (3,2-c) pyridines substituées, leur procédé de préparation et médicament les contenant.


 (57) Les hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridines de la formule



dans laquelle R est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, aralkyle, acyle, dialkylaminoalkyle, alkylcarbonyl, alcoxycarbonyl, halogénoalcoxycarbonyl ou aryle; R₁ est l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoyle inférieur; R₂ est l'hydrogène ou un halogène; R₃ est l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy, nitro, amino ou forme le naphthalène avec R₄ et le cycle benzénique; R₄ est l'hydrogène, un halogène ou forme le naphthalène avec R₃ et le cycle benzénique; R₅ est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou arylalkyl, sont utilisables comme médicaments antidépresseurs.

Ils sont préparés selon le schéma réactionnel suivant:



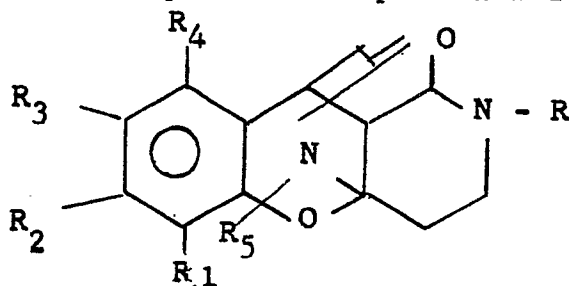
TITRE MODIFIÉ
voir page de garde

"HEXAHYDRO BENZOPYRANO [3,2-C] PYRIDINES SUBSTITUEES"

La présente invention concerne des hexahydro benzo-
pyrano [3,2-C] pyridines substituées.

Par la publication de A. Sammour et M. Alkady (Indian
Journal of Chemistry vol. 12, p. 51 - 53), on sait condenser
des cétones, comme la cyclohexanone sur des carbéthoxy-3
coumarines pour obtenir des 2-amino-2,3 cyclohexanchroman-
4 α carbamido acétique acide lactame.

Il a été trouvé des hexahydro benzopyrano [3,2-C]
pyridines représentées par la formule :



dans laquelle R est l'hydrogène ou un radical alcoyle infé-
rieur saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, aralkyle,
acyle, dialkylaminoalkyle, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle,
halogénoalcoxycarbonyle ou aryle ; R₁ est l'hydrogène, un
halogène ou un radical alcoxy inférieur ; R₂ est l'hydrogène
ou un halogène ; R₃ est l'hydrogène, un halogène, un radical
alcoyle inférieur, alcoxy, nitro, amino ou forme le naphthalène avec
R₄ et le cycle benzénique ; R₄ est l'hydrogène, un halogène
ou forme le naphthalène avec R₃ et le cycle benzénique ; R₅
est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou arylalkyle.

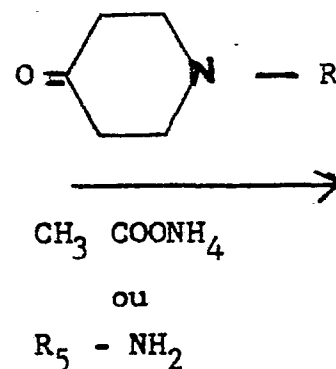
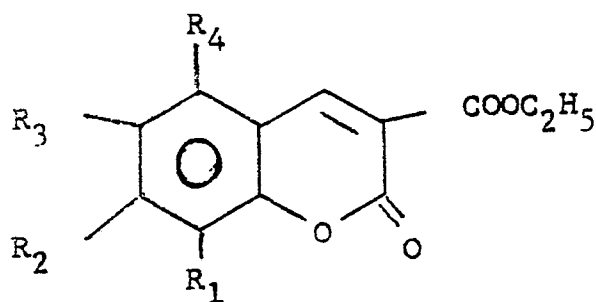
Les sels de ces nouveaux composés avec les acides miné-
raux et organiques acceptables en thérapeutique humaine font
partie de l'invention.

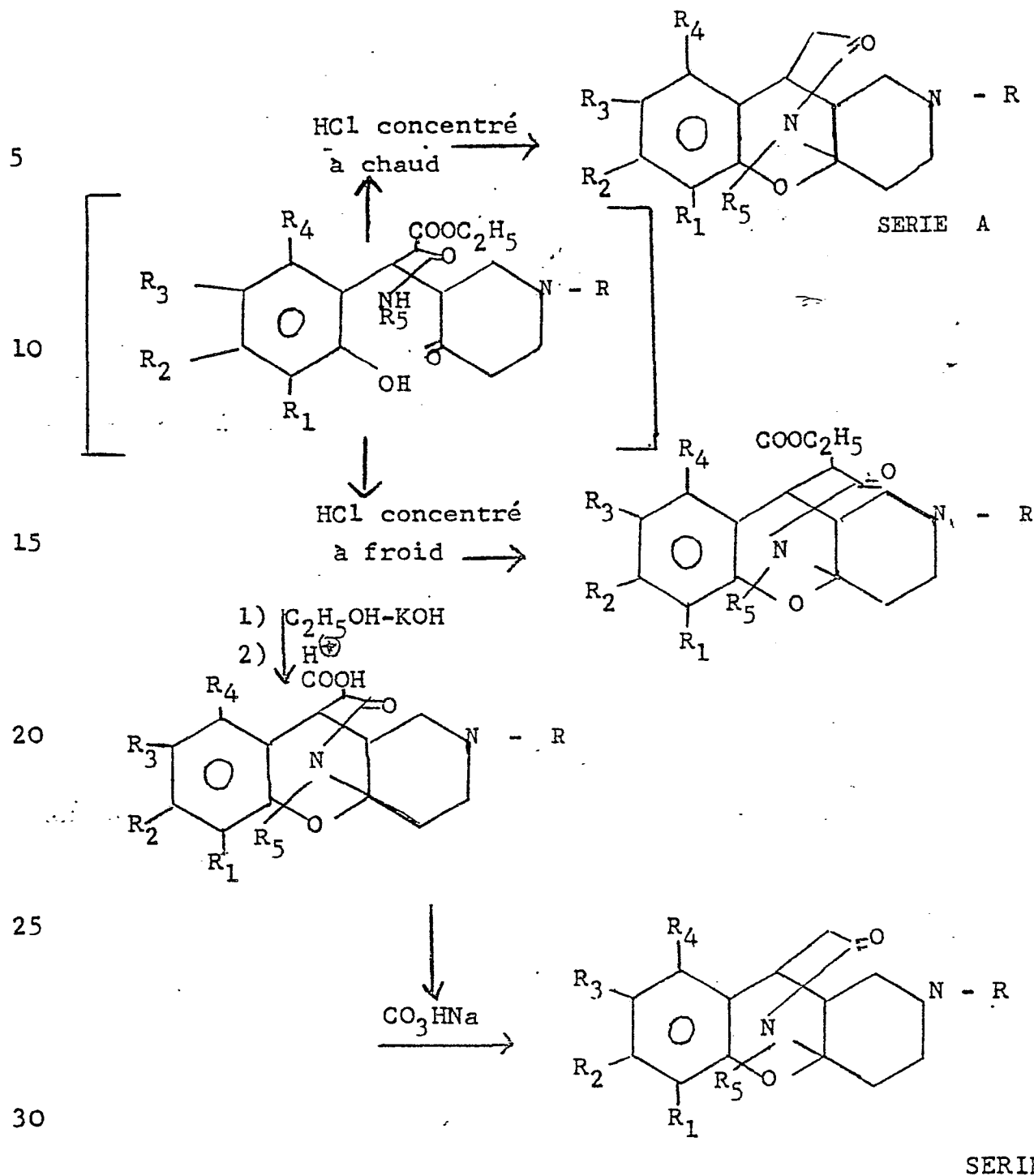
Ces composés possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques qui les rendent intéressants en médecine humaine notamment pour le traitement des états dépressifs et des troubles psychiques.

La structure polycyclique des composés laisse prévoir pour un composé donné l'existence de plusieurs stéréoisomères. L'examen en chromatographie sur couche mince des produits de réaction fait apparaître l'existence de deux stéréoisomères A et B. Une recristallisation dans un solvant adéquate est suffisante pour isoler à l'état pur le stéréoisomère majoritaire du produit brut réactionnel. Le stéréoisomère minoritaire peut s'obtenir par concentration des eaux-mères. Il est possible de transformer le stéréoisomère minoritaire par un traitement acide en le stéréoisomère majoritaire.

On a mis en évidence pour certains composés l'existence des deux stéréoisomères A et B. En conséquence, on met en oeuvre deux modes de synthèse de ces composés permettant d'accéder soit à la série A, soit à la série B.

Les procédés de préparation sont illustrés dans la séquence suivante où R, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les significations précédemment données.





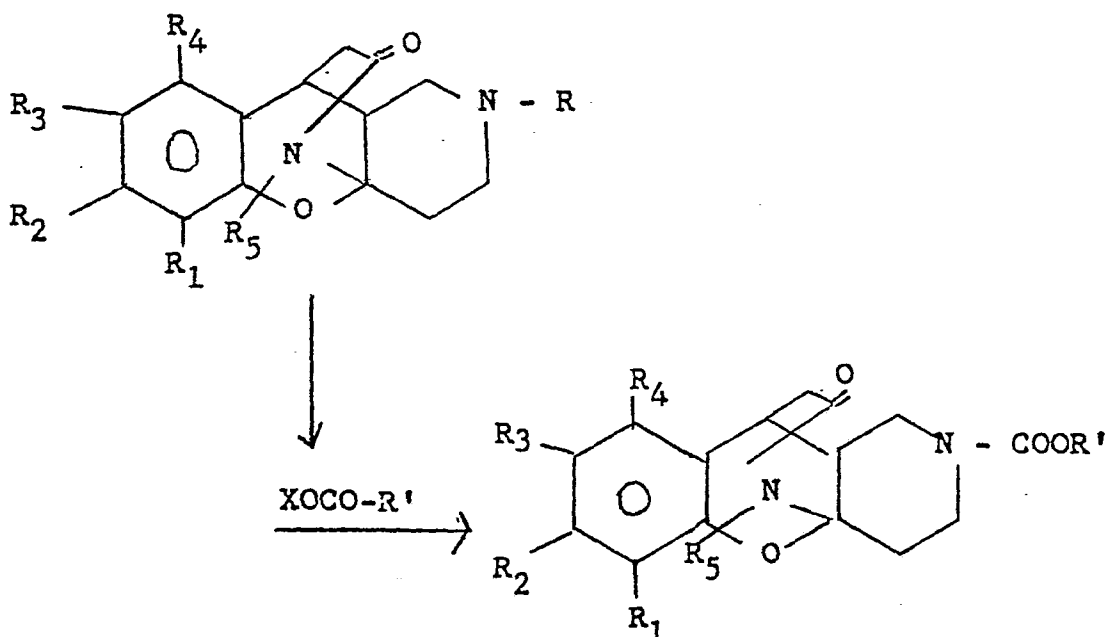
L'addition selon Michaël d'un pipéridone-4 N - substituée sur une coumarine carboxylate d'éthyle-3 et l'ouverture de l'adduct résultant par l'acétate d'ammonium générateur d'ammoniac ou par une amine primaire $\text{R}_5\text{-NH}_2$ s'effectue en chauffant les composés ensemble à des températures comprises entre 20 et 200° C en présence ou non d'un solvant alcoolique

pendant un temps variant de 3 à 70 heures. Un traitement par l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition permet par cyclisation déshydratante d'accéder à la série (A) des composés. Par contre un traitement par l'acide chlorhydrique concentré à froid permet l'isolement d'un ester β -cétonique hydrolysable par le couple potasse-alcool en acide correspondant.

La décarboxylation par chauffage dans le carbonate acide de sodium permet d'isoler les composés appartenant à la série (B). Le passage des composés de la série (B) aux composés correspondants de la série (A) est réalisable en traitant par l'acide chlorhydrique à chaud le dit composé de la série (B).

Selon une variante du procédé, quand R est l'hydrogène on peut traiter par hydrogénation catalytique un composé précédemment obtenu en particulier R = benzyle, puis substituer l'hydrogène par un radical alcoyle saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, aralkyle, dialkylaminoalkyle.

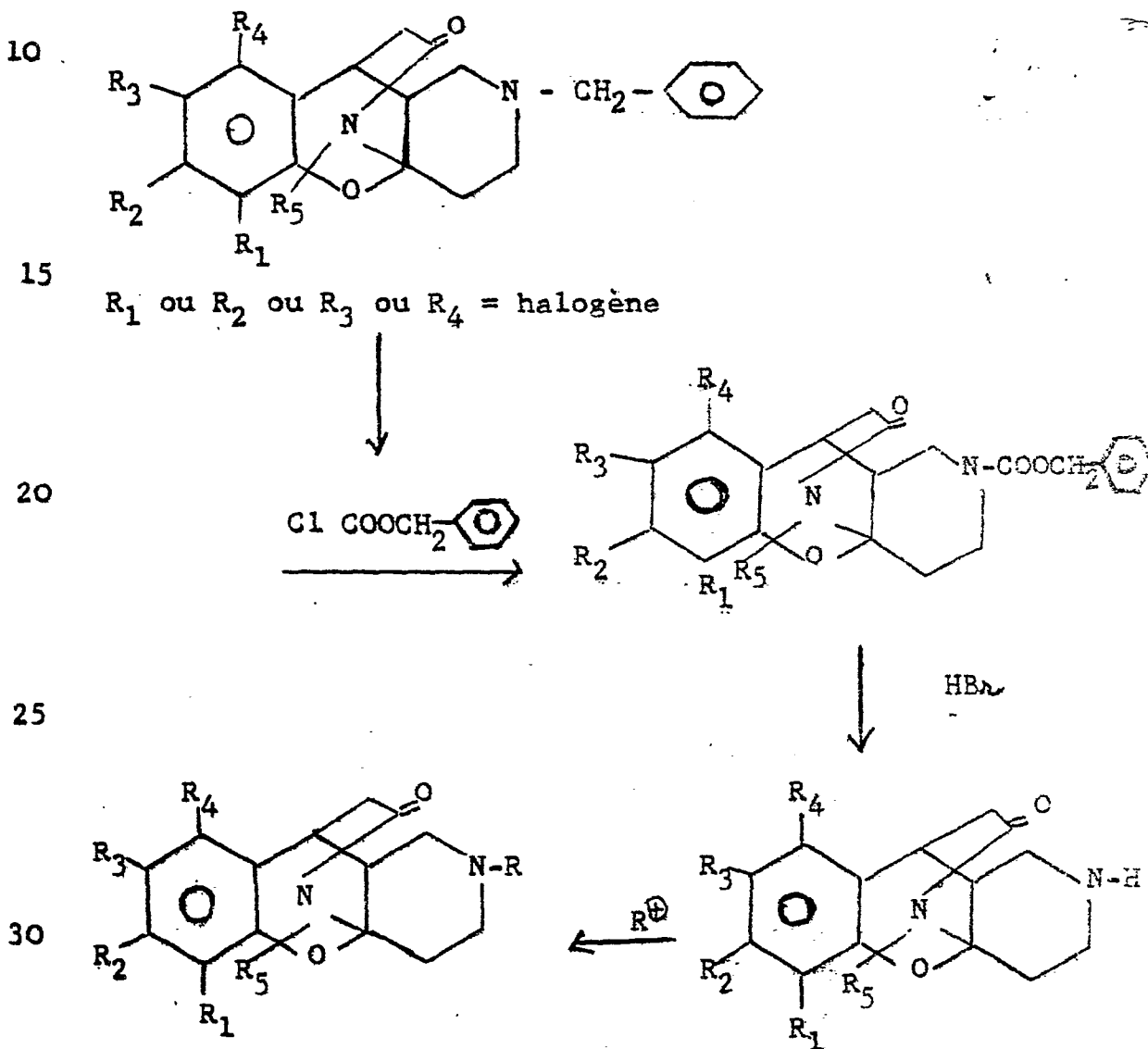
Selon une autre variante, on peut traiter un composé où R est alkyle tel que méthyle ou aralkyle tel que benzyle par un chlorocarbamate à l'ébullition dans un solvant aromatique et isoler ainsi les composés où R est un alcoycarbonyle



$R' = \text{alcoyle,}$

halgéoalcoyle, aralkyle.

En particulier quand R_1 ou R_2 ou R_3 ou R_4 est un halogène il est avantageux de traiter un composé où $R =$ benzyle par le chloroformiate de benzyle et d'hydrolyser le carbonate obtenu par l'acide bromhydrique pour pouvoir accéder aux composés où R est H quand R_1 ou R_2 ou R_3 ou R_4 est un halogène. Il est ensuite commode de substituer cet hydrogène par un radical alcoyle saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, aralkyle, dialkylaminoalkyle



35 Les halogéno coumarine carboxylate d'éthyle-3, intermédiaires de synthèse tels les fluoro-6, chloro-5 et chloro-7 coumarine carboxylate d'éthyle-3 sont nouvelles et à ce titre entrent dans le cadre de l'invention.

Les nouvelles hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridines substituées possèdent de remarquables propriétés qui en font

des médicaments utilisés dans les états dépressifs et les troubles psychiques. Cette activité modificatrice de l'humeur peut être déterminée par des tests normalisés bien connus des spécialistes. Ainsi, les composés de l'invention se sont révélés être de puissants inhibiteurs du ptosis à la réserpine.

Sur la souris Swiss, on donne un composé P.O simultanément avec la réserpine I.P. à 5 mg/kg. Le ptosis, coté selon Rubin B. and Coll. (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1957, 120-125) à 1h, 1h30 et 2h plus tard permet de déterminer la dose inhibant le ptosis moyen de 50 %. On consigne dans le tableau I les doses efficaces 50 (DE.50) obtenues pour quelques produits et celles obtenues pour des substances étalons bien connues des spécialistes, telles l'Imipramine [chlorhydrate de N- (3 - diméthylaminopropyl) iminodibenzyle] et l'Amitriptyline [chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyldène) -5 dibenzo (a,d) cycloheptadiène-1,4] .

TABLEAU I

Produits	: DE.50 en mg/kg
Imipramine	: 2,9
Amitriptyline	: 10
Exemple 1 A	: 6
Exemple 1 B	: 24
Exemple 5 A	: 0,04
Exemple 5 B	: 11
Exemple 6	: 0,1
Exemple 7	: 3,5
Exemple 8	: 1
Exemple 9	: 5
Exemple 10	: 1,8
Exemple 15	: 0,6
Exemple 18	: 0,67
Exemple 27	: 0,37
Exemple 28	: 0,25
Exemple 36	: 0,7



On évalue les toxicités sur la souris Swiss. Les doses...léthales 50 (DL 50) par voie orale sont données dans le tableau suivant :

TABLEAU II

	Produits	DL 50 P.O. mg/kg
5	Imipramine	330
	Amitriptyline	150
	Exemple 1.A.	2700
	Exemple 1.B.	600
10	Exemple 5.A	360
	Exemple 5.B.	2000
	Exemple 6	720
	Exemple 7	1200
	Exemple 8	1080
15	Exemple 9	>3200
	Exemple 10	600
	Exemple 15	2470
	Exemple 18	1200
	Exemple 27	>1600
20	Exemple 28	1100
	Exemple 36	600

Le médicament contenant comme principe actif un composé de l'invention, associé à un véhicule ou excipient pharmaceutique acceptable, est présenté sous une forme adaptée en vue d'une administration orale ou parentérale.

Les formes posologiques sont unitaires telles que des comprimés, des capsules, des gélules, des ampoules ... Ces formes posologiques renferment de 0,05 à 100 mg de substance active et permettent une administration quotidienne de 1 à 200 mg.

Exemples

- Composition d'un comprimé de 100 mg éventuellement enrobé :

	Principe actif	5 mg
	Lactose	41 mg
35	Amidon de blé	41 mg.

Gélatine 2 mg
 Acide alginique 5 mg
 Talc 5 mg
 Stéarate de magnésium 1 mg

5

- Composition d'une gélule :

Principe actif 2 mg
 Lactose 30 mg
 Amidon de blé 35 mg
 10 Talc 2,5 mg
 Stéarate de magnésium 0,5 mg

- Composition d'une solution injectable :

Principe actif 5 mg
 15 Chlorure de sodium 18 mg
 Eau pour préparation
 injectable q.s.p. 2 ml

Parmi les observations recueillies en essai clinique
 du médicament contenant le principe actif de l'exemple 5.A.

20

OBSERVATION N° 1

Nom : Dac... Agnès Age : 78 ans Sexe : F

Diagnostic : dépression pré-sénile.

Traitements associés : NOZINAN - SUREPTIL.

Posologie et durée du traitement : 5 mg/jour pendant 30 jours.

25

Activité :

Reprise du poids. Amélioration de l'humeur et de l'in-
 sertion sociale.

Tolérance

30 : clinique }
 : biologique } R.A.S.

OBSERVATION N° 2

Nom : LAR... Gineste Age : 58 ans Sexe : M

Diagnostic :

35

Dépression post-neuroleptique chez un schizophrène.

Traitements associés : NOZINAN - ARTANE - GARDENAL.

Posologie et durée du traitement : 20 mg/jour pendant 30 jours

Activité :

Augmentation du poids. Amélioration de l'humeur et du
 sommeil. Diminution de l'anxiété. Amélioration des

troubles hypocondriaques.

Tolérance :

. clinique }
. biologique } R.A.S.

5 OBSERVATION N° 3

Nom : JAC... Marcel Age : 55 ans Sexe : M
Diagnostic :

Syndrome dépressif hypocondriaque grave

Traitements associés : MEPRONIZINE.

10 Posologie et durée du traitement : 10 mg/jour pendant 20
jours

Activité :

Le malade est moins préoccupé de son corps. Diminution
des rites de lavage. Amélioration du comportement social.

15 Tolérance :

. clinique }
. biologique } R.A.S.

OBSERVATION N° 4

20 Nom : MIC... Louise Age : 55 ans Sexe : F
Diagnostic :

Rechute dépressive de type mélancolique.

Traitements associés : NOZINAN 25 mg.

Posologie et durée du traitement : 25 mg/jour pendant 45
jours

25 Activité :

Amélioration de l'humeur. Attitude moins pessimiste.
Pleurs moins fréquents. Sentiment de culpabilité moins
prononcé.

Tolérance :

30 . clinique }
. biologique } R.A.S.

OBSERVATION N° 5

Nom : TIL... François Age : 47 ans Sexe : M
Diagnostic :

35 Syndrome dépressif chez un éthylique de type mélanco-
lique.

Traitements associés :

Perfusions de polyvitamines - NOZINAN 50 mg - ARTANE 5.

Posologie et durée du traitement : 5 mg/jour pendant 30 jours.

Activité :

Amélioration de l'humeur. Pleurs moins fréquents.
Augmentation de l'appétit.

5 Tolérance :

. clinique : quelques vertiges et nausées ;
. biologiques : R.A.S.

OBSERVATION N° 6

10 Nom : BEL ... André Age : 45 ans Sexe : -M

Diagnostic :

Délire hypocondriaque avec anxiété.

Traitements associés : ARTANE 10 mg - ANTASTHENE.

Posologie et durée du traitement : 25 mg/jour pendant 30 jours

15

Activité :

Diminution des troubles phychocondriaques. Malade moins irritable et craintif.

Tolérance :

20 . clinique : quelques vertiges ;
. biologique : R.A.S.

Il est donné ci-après des exemples de préparation des composés de l'invention

EXEMPLE I

25 Lactame de l'acide [amino-4a méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10, acétique (formule 1), $C_{15}H_{18}N_2O_2$ P.M. = 258,31

30 On solubilise dans 34 litres d'éthanol anhydre, 2,182 kg (10 moles) de coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 1,144 kg (10 moles) de N-méthyl 4-pipéridone, on ajoute 1,544 kg (20 moles) d'acétate d'ammonium et on agite le milieu réactionnel 72 heures à température ambiante. On porte une heure à reflux et on évapore environ 25 litres d'éthanol. On reprend la masse résineuse par 8,9 litres d'acide chlorhydrique concentré et on porte une demi-heure 35 à reflux. On refroidit le milieu réactionnel au moyen d'un bain de glace et on amène à pH alcalin avec 9 litres de NaOH

30 %: On essore le solide obtenu qui se présente sous la forme d'un produit crème fondant à 228° C. On recristallise dans 10 litres d'isopropanol. On obtient 2,083 kg (Rdt 70 %) de lactame de l'acide [amino-4a, méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] - yl - 10 acétique (produit A) $PF_G = 224^\circ C$,
 IR $\sqrt{C=O}$: 1690 cm^{-1}

Analyse :

	C %	H %	N %	O %
calculée	69,74	7,02	10,85	12,39
trouvée	69,62	6,97	10,85	

Chlorhydrate : $PF_G = 250 - 252^\circ C$ (éthanol)

C.C.M. plaque alcaline 0,1 N gel de silice, éluant : méthanol-chloroforme - cyclohexane (1-3-5) : 1 spot.

Par concentration des eaux-mères on obtient un produit B : $PF_G = 232 - 234^\circ C$, IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

Analyse :

	C %	H %	N %	O %
calculée	69,74	7,02	10,85	12,39
trouvée	69,72	6,90	10,70	

Passage de B à A : On porte à reflux pendant une heure, 10 grammes de B dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, on basifie avec NaOH 30 %, on extrait avec CH_2Cl_2 , on sèche sur Na_2SO_4 , on évapore le solvant. On obtient un solide blanc dont les caractéristiques physicochimiques sont en tous points identiques à celles de A.

EXEMPLE 2

Lactame de l'acide [amino-4a benzyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10 a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]

-yl-10 acétique (formule 2) $C_{21}H_{22}N_2O_2$, P.M=334,42

Préparé selon l'exemple 1, à partir de 47,6 g (0,218 mole) de coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 33,4 g (0,218 mole) de N-benzyl 4-pipéridone, 34,8 g (0,436 mole) d'acétate d'ammonium, dans 1,9 litre d'éthanol anhydre. On obtient 43,7 g (Rdt = 60 %) de lactame de l'acide amino-4a,

benzyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 10 a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) pyridine] yl-10 acétique sous forme d'un solide.

12
blanc. $PF_G = 192^\circ \text{C}$ (éthanol)

0000306

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

5	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %	Cl %	O %
	calculée	68	6,25	7,55	9,56	8,63
	trouvée	68,32	6,53	7,84	9,61	

EXEMPLE 3

10 Lactame de l'acide [amino-4a méthyl-2 méthoxy-6 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
-yl-10 acétique (formule 3) $C_{16}H_{20}N_2O_3$, P.M.=288,35
Préparé selon l'exemple 1 à partir de 93 g (0,375 mole) de
méthoxy-8 carbéthoxy-3 coumarine, 30,6 g (0,375 mole) de
15 N-méthyl 4-pipéridone, 41,4 g (0,75 mole) d'acétate d'am-
monium et 3,6 litres d'alcolle. On obtient 48,6 g (Rdt =
45 %) de lactame de l'acide [amino-4a méthyl-2 méthoxy-6
hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano)
(3,2-C) (pyridine)] yl-10 acétique sous forme d'un solide
blanc, $PF_G = 258^\circ \text{C}$

20 Chlorhydrate, monohydrate : $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$ P.M. = 342,82
 $PF_G = 265^\circ \text{C}$ (méthanol) IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1} IR $\sqrt{-OH}$
Analyse : C % H % Cl % N % O %
calculée 56,04 6,76 10,34 8,17 18,66
trouvée 56,23 6,39 10,60 8,09

25 EXEMPLE 4

Lactame de l'acide [amino-4a hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
acétique (formule 4) $C_{14}H_{16}N_2O_2$, P.M. = 244,30
On solubilise 34,3 g du produit de l'exemple 2 dans 320 ml
30 d'éthanol et on porte 5 heures à 60°C , sous une pression
initiale d'hydrogène de 60 kg, en présence de 4,7 g de
Pd/C 10 %

Après refroidissement, filtration du catalyseur et éva-
poration du solvant on obtient le lactame de l'acide [amino-
35 4a hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano)
(3,2-C) (pyridine)] yl-10 acétique sous forme d'un solide
blanc fondant à 212°C . Poids obtenu = 20 g (Rdt : 80 %)

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

Chlorhydrate $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$, P.M.=280,76 $\text{PF}_G = 292-294^\circ \text{C}$
(méthanol)

Analyse

5		C %	H %	N %	Cl %	O %
	calculée	59,89	6,10	9,98	12,63	11,40
	trouvée	59,71	6,18	9,87	12,38	

EXEMPLE 5

10 Lactame de l'acide [amino-4a chloro-8 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
-yl-10 acétique (formule 5) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ P.M.=292,77

5.1. Produit A

On porte à reflux pendant 8 heures 101,06 g (0,4 mole) de
15 chloro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 45,76 g (0,4
mole) de N- méthyl pipéridone-4, 61,7 g (0,8 mole) d'acétate
d'ammonium et 12 litres d'éthanol. On évapore le solvant
et le résidu est repris par 320 ml d'acide chlorhydrique
concentré et la solution obtenue est portée une demi-heure
à reflux. On alcalinise ensuite avec NaOH 30 %, en refroi-
20 dissant le milieu par un bain de glace. On dilue ensuite
avec H_2O et on extrait au chloroforme. Après séchage sur
 Na_2SO_4 et évaporation on obtient 148 g d'un solide beige.
On recristallise dans le mélange acétone-méthanol. On
obtient 55 g de lactame de l'acide [amino-4a chloro-8 méthyl-
25 2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] benzopyrano)
(3,2-C) (pyridine)] yl-10 (Rdt : 47 %) $\text{PF}_G = 245^\circ \text{C}$
IR $\nu_{C=O}$: 1680 cm^{-1}

Analyse

		C %	H %	Cl %	N %	O %
30	calculée	61,53	5,85	12,11	9,57	10,93
	trouvée	61,76	5,83	12,01	9,56	

Chlorhydrate : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ P.M. = 329,22

$\text{PF}_G = 260 - 262^\circ \text{C}$ (éthanol)

35 Méthanesulfonate On solubilise 10 g du produit de l'exem-
ple 5.1 dans la quantité nécessaire de chloroforme à 60°C .
On refroidit à 41°C et on ajoute 2,5 ml d'acide méthane
sulfonique en solution dans 7,5 ml de chloroforme. Par
refroidissement on obtient un produit blanc que l'on essore

et que l'on recristallise dans le méthanol $PF_G = 265-267^\circ C$

Analyse

	C %	H %	Cl %	N %	O %	S %
calculée	49,42	5,44	9,12	7,20	20,57	8,24
5 trouvée	49,29	5,45	8,95	7,13		

5.2 Produit B

5.2.1.: Lactame du monoester éthylique de l'acide
[amino-4a, chloro-8 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a,
10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] yl-10 malonique
10 $C_{18}H_{21}ClN_2O_4$ PM = 364,827

On porte à reflux pendant 8 heures 80 g (0,31 mole)
de chloro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle 35,8 g
(0,31 mole) de N - méthyl pipéridone-4, 48,8 g (0,62 mole)
d'acétate d'ammonium et 1240 ml d'éthanol. Après évaporation
15 on reprend le résidu par 600 ml d'acide chlorhydrique con-
centré, à froid, et on agite 1 heure. On ajuste à pH alcal-
lin par addition de 600 ml de soude 30 % et 600 g de glace
en maintenant la température en dessous de $25^\circ C$. On extrait
avec 2 fois 1 litre de chloroforme. On sèche la phase orga-
20 nique sur sulfate de sodium, on évapore. Par recristallisation
dans l'éthanol du résidu obtenu, on isole 63 g du produit
attendu avec un rendement de 56 % $PF_G = 190^\circ C$

5.2.2. Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8,
méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano)
25 (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 malonique.

A une suspension de 53 g (0,15 mole) du produit de
l'exemple 5.2.1 dans 400 ml d'éthanol on ajoute une solution
de 21 g (0,375 mole) de potasse dans 400 ml d'eau. On porte
ensuite 1 heure à reflux. Puis on refroidit à $12^\circ C$ et on
30 ajuste à pH 5-6 par addition d'acide chlorhydrique N. On
laisse reposer une nuit et on essore le précipité. On obtient
35 g du produit attendu avec un rendement de 75, 5 %
 $PF = 210-215^\circ C$ avec décomposition.

5.2.3. Produit B

35 A une solution de 2,5 g (0,03 mole) de bicarbonate
de sodium dans 100 ml d'eau, on ajoute 10 g (0,03 mole) du
produit de l'exemple 5.2.2. et on porte au reflux 1 heure.
Un précipité se forme progressivement. On refroidit ensuite
et on essore. Par recristallisation dans l'alcool éthylique

on obtient 4,1 g de Produit B

$PF_G = 246^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1700 cm^{-1}

Analyse	C %	H %	N %
calculée	61,53	5,83	9,57
trouvée	61,36	5,85	9,63

EXEMPLE 6

Lactame de l'acide [amino-4a bromo-8 méthyl-2 hexahydro-1,2,3,4,4a,10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]

-yl-10 acétique (formule 6) $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$ P.M.=337,23

préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 47 g (0,158 mole) de bromo-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 18,1 g (0,158 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 24,4 g (0,316 mole) d'acétate d'ammonium et 3 litres d'éthanol. On obtient après

recristallisation dans le mélange acétone-éthanol, 26 g de

lactame de l'acide [amino-4a bromo-8 méthyl-2 hexahydro-1,2,3,4,4a,10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]

-yl-10 acétique. (Rdt = 49 %) $PF_G = 237 - 239^\circ C$

IR $\sqrt{C=O}$: 1690 cm^{-1}

Analyse :

	C %	H %	Br %	N %	O %
calculée	53,42	5,08	23,70	8,31	9,49
trouvée	53,60	5,08	23,87	8,40	

EXEMPLE 7

Lactame de l'acide [amino-4a diméthyl-2,8 hexahydro-1,2,3,4,4a,10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]

yl-10 acétique (formule 7) $C_{16}H_{20}N_2O_2$ P.M. = 272,34

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 60 g (0,258 mole)

de méthyl-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 29,6 g

(0,258 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 39,9 g (0,516 mole)

d'acétate d'ammonium et 2 litres d'éthanol. Après recristallisation dans le mélange acétone-éthanol, on obtient 39,3 g

de lactame de l'acide [amino-4a diméthyl-2,8 hexahydro-1,2,3,4,4a,10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]

yl-10 acétique (Rdt = 56 %) $PF_G = 241 - 243^\circ C$

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

Analyse :	C %	H %	N %	O %
calculée	70,56	7,40	10,29	11,75
trouvée	70,58	7,41	10,38	

EXEMPLE 8

Lactame de l'acide [amino-4a fluoro-8 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]-yl-10 acétique (formule 9) $C_{15}H_{17}FN_2O_2$ P.M.=276,31

5 8.1 -Fluoro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle (formule 8) $C_{12}H_9FO_4$ P.M. = 236,19

On porte 3 heures à reflux 77 g (0,55 mole) de fluoro-4 hydroxy-2 benzaldéhyde, 96,6 g (0,604 mole) de malonate d'éthyle, 220 ml d'éthanol, 2,9 ml de pipéridine et 0,3 ml d'acide acétique glacial. On verse dans 600 ml d'eau glacée. On filtre et on recristallise dans l'éthanol le fluoro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, $PF_G = 108^\circ C$, IR $\nu_{C=O}$: 1710 cm^{-1} (lactone), 1730 cm^{-1} (ester) RMN ($CDCl_3$) δ ppm par rapport au TMS

15 3 H à 1,4 (triplet)
2 H à 4,35 (quartet)
3 H de 7,2 à 7,6 (massif)
1 H à 8,5 (singulet)

20 8.2 - Lactame de l'acide [amino-4a fluoro-8 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]-yl-10 acétique (formule 9) $C_{15}H_{17}FN_2O_2$ P.M. = 276,31

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 80 g (0,339 mole) de fluoro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 38,8 g (0,339 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 52,4 g (0,678 mole) d'acétate d'ammonium et 2 litres d'éthanol. On obtient, après recristallisation dans l'isopropanol 37,5 g de lactame de l'acide [amino-4a fluoro-8 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]-yl-10 acétique (Rdt = 40 %) $PF_G = 226-228^\circ C$ IR $\nu_{C=O}$: 1680 cm^{-1}

<u>Analyse</u> :	C %	H %	F %	N %	O %
calculée	65,20	6,20	6,88	10,40	11,58
trouvée	64,83	6,09	7,20	10,49	

EXEMPLE 9

35 Lactame de l'acide [amino-4a acétvl-2 hexahydro-1, 2, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]-yl-10 acétique (formule 10) $C_{16}H_{18}N_2O_3$ P.M. = 286,32
On solubilise 12,2 g (0,05 mole) du produit de l'exemple 4

dans 200 ml de chloroforme. On ajoute 24 ml (0,1 mole) de triéthylamine et on additionne goutte à goutte à 20° C 4,3 ml (0,06 mole) de chlorure d'acétyle. On laisse sous agitation 6 heures à température ambiante. On lave avec 400 ml d'eau, on sèche sur sulfate, on évapore et recristallise dans un mélange méthanol-chloroforme. On obtient 7,1 g de lactame de l'acide [amino-4a acétyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 50 %) $PF_G = 284 - 287^\circ C$

10 IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

Analyse	C %	H %	N %	O %
calculée	67,11	6,33	9,78	16,76
trouvée	66,82	6,05	9,98	

EXEMPLE 10

15 Lactame de l'acide [amino-7a méthyl-10 hexahydro-7a, 8, 9, 10, 11, 11a, [12 H] (benzo) (f) (benzopyrano) (3,2-C) pyridine] -yl-10 acétique (formule 11) $C_{19}H_{20}N_2O_2$, P.M. = 308,39

20 Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 70 g (0,261 mole) de benzo (f) coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 30 g (0,261 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 40,4 g (0,522 mole) d'acétate d'ammonium, et 1500 ml d'éthanol. Après recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-méthanol, on obtient 44,2 g de lactame de l'acide [amino-7a méthyl-10 hexahydro-7a, 8, 9, 10, 11, 11a, [12 H] (benzo) (f) (benzopyrano) (3,2-C) pyridine] yl-10 (Rdt = 55 %)

25 $PF_G = 263 - 265^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

Analyse	C %	H %	N %	O %
calculée	74,00	6,54	9,09	10,37
trouvée	73,91	6,46	8,96	

EXEMPLE 11

30 Lactame de l'acide [amino-4a n-propyl-2 hexahydro-1,2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 12) $C_{17}H_{22}N_2O_2$, P.M. = 286,38

35 On porte 10 heures à 80° C une solution de 15 g (0,061 mole) du produit de l'exemple 4 dans 300 ml de diméthylformamide avec 7,9 g (0,064 mole) de bromure de propyle et 9,1 g (0,66 mole) de carbonate de potassium. On filtre l'insoluble, on évapore le solvant sous vide. On purifie dans

l'acétate d'éthyle. On obtient 9,9 g de lactame de l'acide
 [amino-4a n-propyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H]
 (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] yl-10 acétique (Rdt =
 56,7 %) $PF_G = 182 - 184^\circ C$ $IR_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$

5	<u>Analyse</u>	: C %	H %	N %	O %
	calculée	71,30	7,74	9,78	11,17
	trouvée	71,02	7,59	9,66	

EXEMPLE 12

Lactame de l'acide [amino-4a (phénylpropyl)-2 hexahydro-1,
 10 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
 -yl-10 acétique (formule 13) $C_{23}H_{26}N_2O_2$ P.M. = 362,47
 Préparé selon l'exemple 11 à partir du produit de l'exem-
 ple 4 (15 g, 0,061 mole), 12,8 g (0,064 mole) de bromure
 de phényl-propyle, on obtient 12,1 g de lactame de l'acide
 15 [amino-4a (phénylpropyl)-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a
 [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] yl-10 acétique
 (Rdt = 54,7 %) $PF_G = 154 - 156^\circ C$ (acétate d'éthyle)
 $IR_{C=O} : 1690\text{ cm}^{-1}$

	<u>Analyse</u>	: C %	H %	N %	O %
20	calculée	76,22	7,23	7,73	8,83
	trouvée	75,97	7,01	7,62	

EXEMPLE 13

Lactame de l'acide [amino-4a diméthylaminopropyl-2
 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano)
 25 (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 14)
 $C_{19}H_{27}N_3O_2$ P.M. = 329,44
 Préparé selon l'exemple 11 à partir du produit de l'exem-
 ple 4, 12,1 g (0,049 mole), 6,3 g (0,0516 mole) de chloro-1
 diméthylamino-2 propane. On obtient 7,6 g de lactame de
 30 l'acide [amino-4a diméthylaminopropyl-2 hexahydro-1, 2,
 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] yl-
 -10 acétique. (Rdt = 47 %) $PF_G = 149 - 150^\circ C$ (acétate
 d'éthyle), $IR_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$

	<u>Analyse</u>	: C %	H %	N %	O %
35	calculée	69,27	8,26	12,75	9,75
	trouvée	68,92	8,01	12,93	

EXEMPLE 14

Lactame de l'acide [amino-4a chloro-7 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 16) $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$ P.M.=292,77

14.1 Chloro-7 coumarine-3 carboxylate d'éthyle (formule 15) $C_{12}H_9ClO_4$ P.M. = 252,5

On porte 5 heures à reflux 11,2 g (0,071 mole) de chloro-4 hydroxy-2 benzaldéhyde, 12,5 g (0,072 mole) de malonate d'éthyle, 30 ml d'éthanol, 0,4 ml de pipéridine et 0,1 ml d'acide acétique. On refroidit le milieu réactionnel à 0° C et on essore le précipité formé. On lave à 1° hexane et on sèche le chloro-7 coumarine-3 carboxylate d'éthyle obtenu $PF_G = 122 - 3^\circ C$, $IR_{C=O} : 1760 \text{ cm}^{-1}$ (lactone et ester)

RMN ($CDCl_3$) 5p.p.m par rapport au TMS

3 H à 1,3 (triplet)
2 H à 4,35 (quartet)
3 H de 7,1 à 7,6 (massif)
1 H à 8,45 singulet

14.2 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-7 méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 6,5 g (0,026 mole) de chloro-7 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 2,9 g (0,026 mole) de N-méthylpipéridone-4, 4 g (0,052 mole) d'acétate d'ammonium et 150 ml d'éthanol. Après recristallisation dans l'éthanol on obtient 3 g du lactame attendu (Rdt = 40 %). $PF_G = 256-258^\circ C$ $IR_{C=O} : 1675 \text{ cm}^{-1}$

Analyse :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	61,53	5,85	12,11	9,57
trouvée	61,34	5,86	12,40	9,63

EXEMPLE 15

Lactame de l'acide [amino-4a, nitro-8 méthyl-2 hexahydro -1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 17) $C_{15}H_{17}N_3O_4$ P.M. = 303,32

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 70 g (0,27 mole) de nitro-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 30,6 g (0,27 mole) de N-méthyl-pipéridone-4, 41,3 g (0,54 mole) d'acétate d'ammonium et 1,5 litre d'éthanol. On obtient après re-

cristallisation dans l'éthanol 38,8 g de lactame de l'acide

[amino-4a, nitro-8 méthyl - 2 hexahydro - 1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H]
(benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique

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

5	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
	calculée	59,40	5,65	13,85
	trouvée	59,25	5,66	13,74

EXEMPLE 16

10 Lactame de l'acide [diamino-4a, 8, méthyl-2, hexahydro-1,
2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
-yl-10 acétique (formule 18) $C_{15}H_{19}N_3O_2$ P.M.=273,34

On glace 19,9 g (0,065 mole) du produit de l'exemple 15
dans un autoclave avec 300 ml d'éthanol et 1g de Pd/C à
10 %. On charge l'autoclave sous une pression initiale en
15 hydrogène de 60 kg/cm^2 et on laisse 3 heures à température
ambiante, sous agitation, puis 2 heures à $50^\circ C$. Après
refroidissement on filtre le palladium, on évapore et on
recristallise le solide obtenu dans le mélange acétate

20 d'éthyle-éthanol. On obtient 8,1 g de lactame de l'acide
[diamino-4a, 8, méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H]
(benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt =
45,6 %) $PF_G = 230-232^\circ C$ $IR_{\sqrt{C=O}} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
25	calculée	65,91	7,01	15,37
	trouvée	65,77	6,88	15,22

EXEMPLE 17

Lactame de l'acide [dichloro-6,8, amino-4a, méthyl-2, hexa-
hydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C)
(pyridine)] -yl-10 acétique (formule 19) $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$

30 P.M. = 327,22

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 17,8 g (0,062
mole) de dichloro-6, 8, coumarine-3 carboxylate d'éthyle,
7,1 g (0,062 mole) de N-méthyl-pipéridone-4, 9,5 g (0,124
mole) d'acétate d'ammonium et 800 ml d'éthanol. On obtient,
35 après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 7,7 g de
lactame de l'acide [dichloro-6, 8, amino-4a, hexahydro-1,
2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
-yl-10 acétique (Rdt = 38 %) $PF_G = 212 - 216^\circ C$

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

Analyse :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	55,05	4,93	21,57	8,56
trouvée	54,89	4,96	21,53	8,51

5 EXEMPLE 18

Lactame de l'acide [amino-4a, méthoxy-8, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 20) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
P.M. = 288,35

- 10 Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 35,5 g (0,143 mole) de méthoxy-6 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 16,4 g (0,143 mole) de N- méthyl-pipéridone-4, 22,1 g (0,286 mole) d'acétate d'ammonium et 400 ml d'éthanol. On obtient par
- 15 1'acide [amino-4a, méthoxy-8, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 63 %) $\text{PF}_G = 210 - 212^\circ \text{C}$

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

Analyse :	C %	H %	N %
20 calculée	66,65	6,99	9,71
trouvée	66,61	6,89	9,67

EXEMPLE 19

Lactame de l'acide [amino-4, chloro-9, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 22) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ P.M. = 292,77

- 25 19,1 Chloro-5 coumarine-3 carboxylate d'éthyle (formule 21) $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_4$ P.M. = 252,5
- On porte 5 heures à reflux 15 g (0,0958 mole) de chloro-2, hydroxy-6, benzaldéhyde, 16,7 g (0,105 mole) de malonate d'éthyle, 40 ml d'éthanol, 0,6 ml de pipéridine et 0,1 ml d'acide acétique. Après refroidissement on essore le produit obtenu. On sèche et on obtient 14 g de chloro-5, coumarine-3 carboxylate d'éthyle (Rdt = 58 %) $\text{PF}_G = 142-144^\circ \text{C}$

IR $\nu_{C=O}$: 1720 cm^{-1}

35 $\nu_{C=O}$: 1760 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ ppm par rapport au TMS

3H à 1,45 (triplet)
 2H à 4,5 (quartet)
 3H de 7,1 à 7,7 (massif)
 1H à 8,8 (singulet)

- 5 19.2 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-9, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 22)

$C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ P.M. = 292,77

- Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 13,6 g (0,054 mole)
 10 de chloro-5 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 6,1 g (0,054 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 8,3 g (0,108 mole) d'acétate d'ammonium et 250 ml d'éthanol. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 6,7 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-9, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique.
 15 (Rdt = 42,4 %) $PF_G = 241-243^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

<u>Analyse :</u>	C %	H %	Cl %	N %
calculée	61,53	5,85	12,11	9,57
trouvée	61,36	5,76	11,98	9,61

20 EXEMPLE 20

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-6, méthyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 23) $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$ P.M. = 292,77

- Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 12 g (0,048 mole)
 25 de chloro-8, coumarine-3, carboxylate d'éthyle, 5,5 g (0,048 mole) de N-méthylpipéridone-4, 7,4 g (0,096 mole) d'acétate d'ammonium et 140 ml d'éthanol. On obtient après recristallisation dans l'isopropanol 6 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-6, méthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 43 %) $PF_G = 206-208^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}
 30

<u>Analyse :</u>	C %	H %	Cl %	N %	O %
calculée	61,53	5,85	12,11	9,57	10,93
trouvée	61,43	5,78	12,32	9,53	

35 EXEMPLE 21

Lactame de l'acide [amino-4a, isopropyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 24) $C_{17}H_{22}N_2O_2$ P.M. = 286,37

Préparé selon l'exemple 11 à partir de 1,14 g (0,05 mole) du produit de l'exemple 4, 9,35 g (0,055 mole) d'iodure d'isopropyle. On obtient 7,1 g de lactame de l'acide [amino-4a, isopropyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 49,5 %) $PF_G = 214-216^\circ C$ IR $\nu_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$

5

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	71,30	7,74	9,78
trouvée	70,92	7,70	9,78

10 EXEMPLE 22

Lactame de l'acide [amino-4, éthoxalyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 25) $C_{18}H_{20}N_2O_5$ P.M.=344,37

15 A une solution de 17,1 g (0,07 mole) du produit de l'exemple 4, 19,6 ml de triéthylamine dans 280 ml de chloroforme, on ajoute en maintenant la température en dessous de $35^\circ C$, une solution de 11,4 g (0,084 mole) de chlorure d'éthoxalyle dans 40 ml de chloroforme. On laisse 6 heures à température ambiante. Après un lavage à l'eau, la phase organique

20 est séchée sur Na_2SO_4 , on évapore ensuite le solvant et le résidu est recristallisé dans le méthanol. On obtient 13,4 g de lactame de l'acide [amino-4a, éthoxalyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 55,5 %)

25 $PF_G = 210-212^\circ C$ IR $\nu_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$ (lactame)
 $: 1730\text{ cm}^{-1}$ (ester)

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	62,78	5,85	8,13
trouvée	62,65	5,83	8,01

30 EXEMPLE 23

Lactame de l'acide [amino-4a, éthoxycarbonylméthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 26)

$C_{18}H_{22}N_2O_4$ P.M. = 330,39

35 Préparé selon l'exemple 11 à partir de 15 g (0,061 mole) du produit de l'exemple 4 et 7,2 ml (0,064 mole) de bromacétate d'éthyle. On obtient après recristallisation

dans l'éthanol 12 g de lactame de l'acide [amino-4a, éthoxycarbonylméthyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 59,5 %) $PF_G = 198 - 200^\circ C$

5 IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1} (lactame)
: 1720 cm^{-1} (ester)

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	65,44	6,71	8,48
trouvée	65,51	6,59	8,46

10 EXEMPLE 24

Lactame de l'acide [amino-4a - allyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 27) $C_{17}H_{20}N_2O_2$ P.M. = 284,36

15 Préparé selon l'exemple 11 à partir de 15 g (0,061 mole) du produit de l'exemple 4 et 8,1 g (0,067 mole) de bromure d'allyle. On obtient après recristallisation dans l'isopropanol 4,2 g de lactame de l'acide [amino-4a, allyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 25 %)

20 $PF_G = 206 - 208^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	71,85	7,09	9,85
trouvée	71,61	7,01	9,74

25 EXEMPLE 25

Lactame de l'acide [amino-4a, cinnamoyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 28) $C_{23}H_{21}N_2O_3$ P.M. = 374,43

30 Préparé selon l'exemple 9 à partir de 8,5 g (0,035 mole) du produit de l'exemple 4 et 7 g (0,042 mole) de chlorure de cinnamoyle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 7,4 g de lactame de l'acide [amino-4a, cinnamoyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 56,5 %)

35 $PF_G = 248 - 250^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	73,78	5,92	7,48
trouvée	73,72	5,98	7,40

EXEMPLE 26

Lactame de l'acide [amino-4a, benzyl-2, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 29) $C_{21}H_{21}ClN_2O_2$

5 P.M. = 368,88

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 292 g (1,15 mole) de chloro-6, coumarine-3, carboxylate d'éthyle, 219 g (1,15 mole) de N-benzyl-pipéridone-4, 178 g (2,31 mole) d'acétate d'ammonium et 4 litres d'éthanol. On obtient après
10 recristallisation dans l'éthanol 220,7 g de lactame de l'acide [amino-4a, benzyl-2, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 52 %) $PF_G = 137-139^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}

15	<u>Analyse :</u>	C %	H %	Cl %	N %
	calculée	68,38	5,74	9,61	7,59
	trouvée	68,14	5,63	9,48	7,44

EXEMPLE 27

20 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, éthoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 30)

$C_{17}H_{19}ClN_2O_4$ P.M. = 350,81

On porte à reflux une solution de 21,7 g (0,2 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 20 ml de benzène. On ajoute
25 alors goutte à goutte une solution de 22 g (0,06 mole) du produit de l'exemple 26 dans 150 ml de benzène. On poursuit le reflux pendant 6 heures. Après refroidissement on lave avec de l'eau puis par HCl 3N et par l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 on évapore les solvants. Le résidu est recristal-
30 lisé dans le méthanol. On obtient 16 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, éthoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 76 %) $PF_G = 226 - 228^\circ C$

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

35	<u>Analyse :</u>	C %	H %	Cl %	N %
	calculée	58,20	5,46	10,10	7,99
	trouvée	58,04	5,52	9,63	7,72

EXEMPLE 28

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, méthoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 31)

5 $C_{16}H_{17}ClN_2O_4$ P.M. = 336,77

Préparé selon l'exemple 27 à partir de 22 g (0,06 mole) du produit de l'exemple 26 et 21,7 g (0,2 mole) de chloroformiate de méthyle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 8,3 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, méthoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 41 %) $PF_G = 165 - 167^\circ C$ $IR_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

	<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
15	calculée	57,06	5,09	10,53	8,32
	trouvée	57,20	5,14	10,66	8,23

EXEMPLE 29

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, butoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 32)

20 $C_{19}H_{23}ClN_2O_4$ P.M. = 378,85

Préparé selon l'exemple 27 à partir de 17 g (0,046 mole) du produit de l'exemple 26 et 21,2 g (0,155 mole) de chloroformiate de n-butyle. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 10,2 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, butoxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 58,5 %) $PF_G = 144-145^\circ C$ $IR_{C=O} : 1680 \text{ cm}^{-1}$

	<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
30	calculée	60,24	6,12	9,36	7,39
	trouvée	60,29	6,17	9,32	7,31

EXEMPLE 30

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, (trifluoro-2,2,2-éthoxy) carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique

35 (formule 33) $C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_4$ P.M. = 404,78

Préparé selon l'exemple 27 à partir de 5,9 g (0,02 mole) du produit de l'exemple 5.1 et 13,2 g (0,066 mole) de chloroformiate de trifluoroéthyle. On obtient après recristallisa-

tion dans l'isopropanol 3 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8 (trifluoro-2,2,2 éthoxy) carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt= 37 %)

5 $PF_G = 194-196^\circ C$ $IR_{\sqrt{C=O}} : 1690 \text{ cm}^{-1}$ (lactame)
: 1720 cm^{-1} (carbamate)

<u>Analyse</u> :	C %	H %	F %	N %
calculée	50,44	3,98	14,08	6,92
trouvée	50,33	3,94	14,18	6,83

10 EXEMPLE 31

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8 (éthyl-2, hexyloxy) carbonyl-2 hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 34)

$C_{23}H_{31}ClN_2O_4$ P.M. = 434,96

15 Préparé selon l'exemple 27 à partir de 12,2 g (0,0416 mole) du produit de l'exemple 5.1 et 26,7 g (0,139 mole) de chloroformiate d'éthyl-2, hexyle. On obtient après recristallisation dans l'acétone 8,1 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8 (éthyl-2 hexyloxy) carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 44,8 %) $PF_G = 140-142^\circ C$

$IR_{\sqrt{C=O}} : 1690 \text{ cm}^{-1}$ (lactame)
: 1710 cm^{-1} (carbamate)

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	63,51	7,18	8,15	6,44
trouvée	63,46	7,11	8,23	6,33

25 EXEMPLE 32

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, cyclohexyloxy carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 35)

30 $C_{21}H_{25}ClN_2O_4$ P.M. = 404,89

35 Préparé selon l'exemple 27 à partir de 12,2 g (0,0416 mole) du produit de l'exemple 5.1 et 22,6 g (0,139 mole) de chloroformiate de cyclohexyle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 7,2 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, cyclohexyloxy carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10

acétique (Rdt = 42,7 %) $PF_G = 222-224^\circ C$ $IR_{\sqrt{C=O}}: 1690 cm^{-1}$
Analyse : C % H % Cl % N %
 calculée 62,29 6,22 8,75 6,92
 trouvée 62,43 6,22 8,80 6,87

EXEMPLE 33

5 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, benzyloxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 36) $C_{22}H_{21}ClN_2O_4$
 P.M. = 412,86

10 Préparé selon l'exemple 27 à partir de 36,9 g (0,1 mole) du produit de l'exemple 26 et 56,5 g (0,33 mole) de chloroformiate de benzyle. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle. 19 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, benzyloxycarbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acé-
 15 tique (Rdt = 46 %) $PF_G = 228 - 230^\circ C$
 $IR_{\sqrt{C=O}}$: $1680 cm^{-1}$ (lactame)
 : $1720 cm^{-1}$ (carbamate)

Analyse : C % H % Cl % N %
 calculée 64,02 5,12 8,58 6,78
 20 trouvée 63,85 5,28 8,31 6,62

EXEMPLE 34

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 37) $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$ P.M. = 278,73
 25 On solubilise 27,8 g (0,06 mole) du produit de l'exemple 33 dans $400 cm^3$ de chloroforme et l'on fait barboter de l'acide bromhydrique (obtenu par chauffage à $50^\circ C$ d'une solution aqueuse à 62%) pendant 30 minutes, à température ambiante. Un précipité se forme. On le filtre, on le
 30 solubilise dans 3l. d'eau et on basifie avec NaOH 10 %. Par refroidissement on obtient un précipité. On l'essore, on le sèche, on le recristallise dans le méthanol. On obtient 10 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 59,8 %) $PF_G = 252 - 254^\circ C$
 35 $IR_{\sqrt{C=O}}$: $1680 cm^{-1}$

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	60,33	5,42	12,72	10,05
trouvée	60,32	5,30	12,57	10,08

EXEMPLE 35

5 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, phényl-2, hexa-
hydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C)
(pyridine)] -yl-10 acétique (formule 38)

$C_{20}H_{19}ClN_2O_2$ P.M. = 354,83

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 16,9 g (0,067 mole)
 10 de chloro-6, coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 11,7 g
 (0,067 mole) de N-phényl pipéridone-4, 10,5 g (0,134 mole)
 d'acétate d'ammonium et 480 ml d'éthanol. Par recristalli-
 sation dans le méthanol on obtient 9,5 g de lactame de
 15 l'acide [amino-4a, chloro-8, phényl-2, hexahydro-1, 2, 3,
 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10
 acétique (Rdt = 40 %) $PF_G = 220-222^\circ C$ $IR_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	67,70	5,40	9,99	7,89
trouvée	67,83	5,48	9,86	7,86

20 EXEMPLE 36

Lactame de l'acide [chloro-8, méthyl-2, méthylamino-4a,
hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C)
(pyridine)] -yl-10 acétique (formule 39)

$C_{16}H_{19}ClN_2O_2$ P.M. = 306,79

25 On place dans un autoclave 33g (0,125 mole) de chloro-6
 coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 14,3 g de N-méthyl, pipé-
 ridone-4, 24 g de méthylamine (0,25 mole) en solution à
 33 % dans l'éthanol et 550 ml d'éthanol. On porte 7 heures
 à $70 - 80^\circ C$. Après refroidissement on traite comme dans
 30 l'exemple 5.1. On obtient après recristallisation dans
 l'éthanol 13 g de lactame de l'acide [chloro-8, méthyl-2
 méthylamino-4a, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H]
 (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 34 %)
 $PF_G = 158 - 160^\circ C$ $IR_{C=O} : 1680\text{ cm}^{-1}$

35

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	62,64	6,24	11,56	9,13
trouvée	62,70	6,36	11,48	9,20

EXEMPLE 37

Lactame de l'acide [méthyl-2, méthylamino-4a, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 40)

5 $C_{16}H_{20}N_2O_2$ P.M. = 272,34

Préparé selon l'exemple 36 à partir de 27,3 g (0,125 mole) de coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 14,3 g de N-méthyl, pipéridone-4, 24 g (0,25 mole) de méthylamine en solution à 33 % dans l'éthanol et 500 ml d'éthanol. On obtient une
10 base brute qu'il n'a pas été possible de recristalliser : 25 g

citrate $C_{22}H_{28}N_2O_9$ P.M. = 464,48

On solubilise les 25 g de produit brut dans 120 ml d'acétone et on ajoute sous refroidissement une solution de 19,2 g
15 (0,1 mole) d'acide citrique dans 200ml d'acétone. On essore le produit obtenu et on le recristallise dans l'éthanol. On obtient 14 g de citrate du lactame de l'acide [méthyl-2, méthylamino-4a, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 24 %
20 $PF_G = 180 - 182^\circ C$ IR $\sqrt{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
calculée	56,89	6,07	6,03
trouvée	56,69	5,97	5,92

EXEMPLE 38

25 Lactame de l'acide [benzylamino-4a, méthyl-2, chloro-8 hexahydro-1,2, 3, 4, 4a, 10a [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 41)

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ P.M. = 382,88

Préparé selon l'exemple 5.1 à partir de 25,2 g (0,1 mole)
30 de chloro-6, coumarine-3 carboxylate d'éthyle, 11,5 g (0,1 mole) de N-méthyl pipéridone-4, 21,4 g (0,2 mole) de benzylamine et 500 ml d'éthanol. Après recristallisation dans le diisopropyléther on obtient 9,5 g de lactame de l'acide [benzylamino-4a, chloro-8, méthyl-2, hexahydro-1,
35 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 25 %)

$PF_G = 115 - 117^\circ C$ IR $\sqrt{C=O} : 1690 \text{ cm}^{-1}$

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	69,01	6,05	9,26	7,32
trouvée	69,14	6,15	9,07	7,17

EXEMPLE 39

- 5 Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, (trichloro-2,2,2
éthoxy) carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H]
(benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule
 42) $C_{17}H_{16}Cl_4N_2O_4$ P.M. = 454,14
- 10 Préparé selon l'exemple 27 à partir de 12,2 g (0,0416 mole)
 du produit de l'exemple 5.1, et 29,5 g (0,139 mole) de
 chloroformiate de trichloroéthyle. Par recristallisation
 dans l'acétate d'éthyle on obtient, 8,4 g de lactame de
 l'acide [amino-4a, chloro-8, (trichloro-2,2,2, éthoxy)
 carbonyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzo-
 15 pyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 44,5 %)
 $PF_G = 223 - 225^\circ C$ IR $\sqrt{C=O}$: 1695 cm^{-1} (lactame)
 : 1720 cm^{-1} (carbamate)

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	44,96	3,55	31,23	6,16
trouvée	45,12	3,38	31,46	5,92

EXEMPLE 40

- Lactame de l'acide [amino-4a, benzoyl-2, hexahydro-1, 2,
3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
-yl-10 acétique (formule 43) $C_{21}H_{20}N_2O_3$ P.M.=348,40
- 25 Préparé selon l'exemple 9 à partir de 8,5 g (0,035 mole)
 du produit de l'exemple 4 et 5,9 g (0,042 mole) de chlorure
 de benzoyle. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient
 8,2 g de lactame de l'acide [amino-4a, benzoyl-2, hexahydro
 -1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)]
 30 -yl-10 acétique (Rdt = 67 %) $PF_G = 253 - 255^\circ C$
 IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm^{-1}
- | | | | |
|------------------|-------|------|------|
| <u>Analyse</u> : | C % | H % | N % |
| calculée | 72,40 | 5,78 | 8,04 |
| trouvée | 72,29 | 5,51 | 7,91 |

35 EXEMPLE 41

Lactame de l'acide [amino-4a, pivaloyl-2, hexahydro-1, 2,
3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-
10 acétique (formule 44)

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ P.M. = 328,41

Préparé selon l'exemple 9 à partir de 8,5 g (0,035 mole) du produit de l'exemple 4 et 5,1 g (0,042 mole) de chlorure de pivaloyle. Après recristallisation dans l'isopropanol on obtient 6,6 g de lactame de l'acide [amino-4a, pivaloyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 57,5 %)

$PF_G = 253 - 255^\circ C$ $IR_{\sqrt{C=O}} = 1690\text{ cm}^{-1}$

Analyse : C % H % N %

calculée 69,49 7,36 8,53

trouvée 69,62 7,51 8,74

EXEMPLE 42

Lactame de l'acide [amino-4a, acétyl-2, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 45).

$C_{16}H_{17}ClN_2O_3$ P.M. = 320,77

Préparé selon l'exemple 9 à partir de 4,5 g (0,016 mole)

du produit de l'exemple 34 et 2 g (0,026 mole) de chlorure d'acétyle. On obtient après recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-méthanol 27 g de lactame de l'acide

[amino-4a, acétyl-2, chloro-8, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt = 52,6 %) $PF_G = 255-257^\circ C$ $IR_{\sqrt{C=O}} : 1670\text{ cm}^{-1}$
: 1690 cm^{-1}

Analyse : C % H % Cl % N %

calculée 59,91 5,34 11,05 8,73

trouvée 60,12 5,51 11,32 9,01

EXEMPLE 43

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, isopropyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (formule 46)

$C_{17}H_{21}ClN_2O_2$ P.M. = 320,82

Préparé selon l'exemple 11 à partir de 6,2 g (0,022 mole)

du produit de l'exemple 34 et 3,1 g de bromo-2 propane.

On obtient après recristallisation dans l'éthanol 2 g de lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, isopropyl-2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C)

(pyridine)] -yl-10-10 acétique (Rdt = 28 %)

PF_G = 186 - 188° C IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm⁻¹

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	63,65	6,60	11,05	8,73
trouvée	63,44	6,39	10,88	8,55

EXEMPLE 44

Lactame de l'acide [amino-4a, chloro-8, (méthyl-2, propényl-3)2, hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique

10 (formule 47) C₁₈H₂₁ClN₂O₂ P.M. = 332,83

Préparé selon l'exemple 11 à partir de 6,2 g (0,022 mole) du produit de l'exemple 34 et 2,6 ml (0,025 mole) de chloro-3, méthyl-2. propène. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 2,3 g de lactame de l'acide

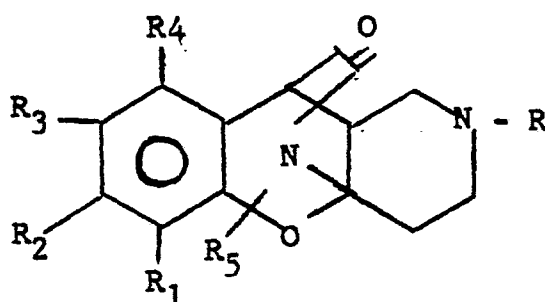
15 [amino-4a, chloro-8, (méthyl-2, propényl-3) 2, hexahydro -1, 2, 3, 4, 4a, 10a, [10 H] (benzopyrano) (3,2-C) (pyridine)] -yl-10 acétique (Rdt : 31,5 %)

PF_G = 202 - 204° C IR $\sqrt{C=O}$: 1680 cm⁻¹

<u>Analyse</u> :	C %	H %	Cl %	N %
calculée	64,95	6,36	10,65	8,42
trouvée	65,12	6,47	10,72	8,51

REVENDICATIONS

1. Hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridines substituées caractérisées par la formule



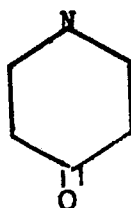
dans laquelle R est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, aralkyle, acyle, dialkylaminoalkyle, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, halogénoalcoxycarbonyle, ou aryle ; R₁ est l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoxy inférieur ; R₂ est l'hydrogène ou un halogène ; R₃ est l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy, nitro, amino, ou forme le naphthalène avec R₄ et le cycle benzénique ; R₄ est l'hydrogène, un halogène ou forme le naphthalène avec R₃ et le cycle benzénique ; R₅ est l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou arylalkyle.

2. Hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridines selon la revendication 1 caractérisées par leurs sels avec des acides minéraux et organiques acceptables en thérapeutique humaine.

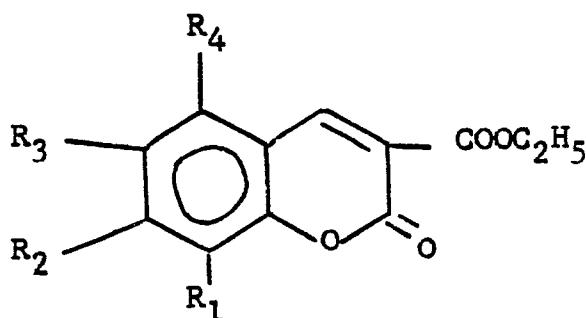
3. Procédé de préparation des hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on additionne une pipéridone -4 N - substituée de formule

35

R

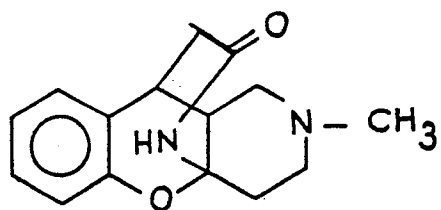
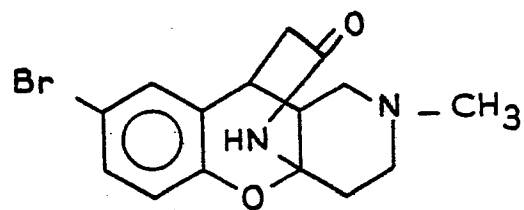
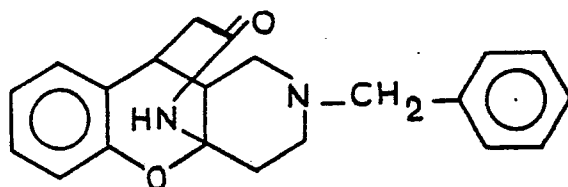
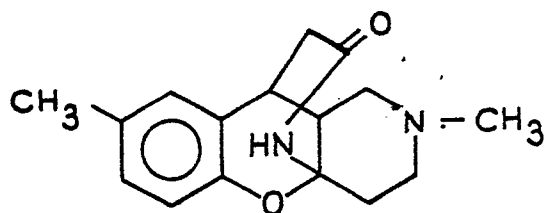
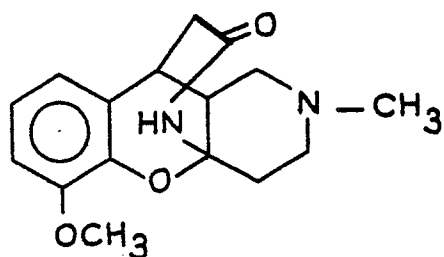
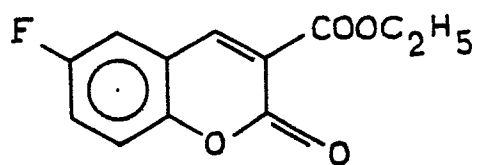
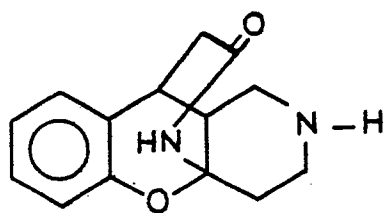
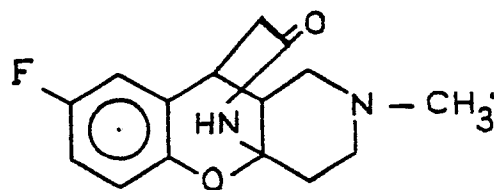
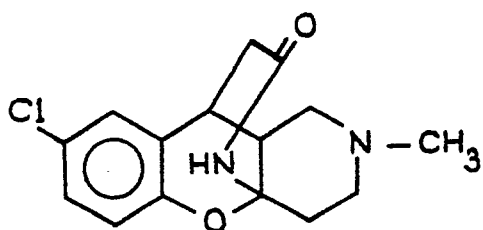
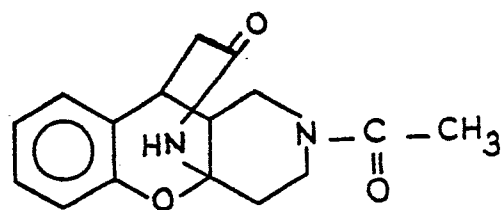


dans laquelle R a la même signification que précédemment
sur une coumarine carboxylate d'éthyl-3 de formule

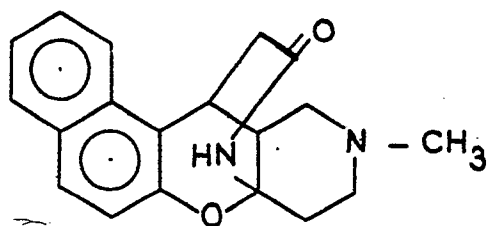
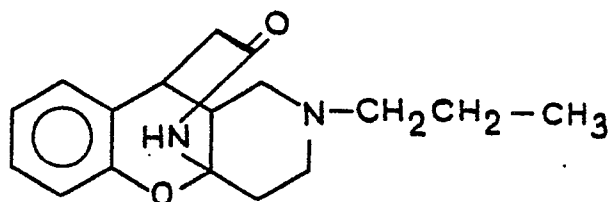
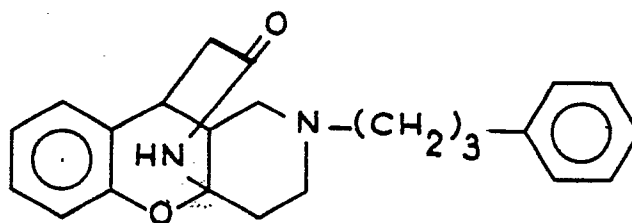
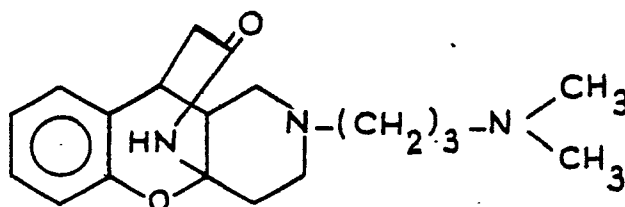


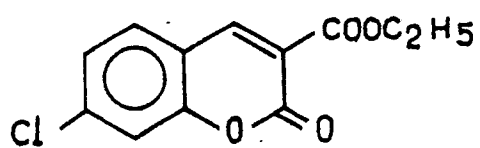
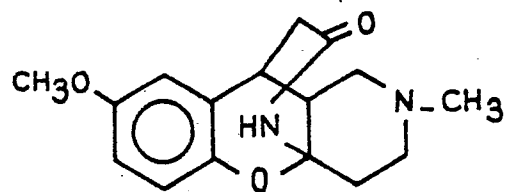
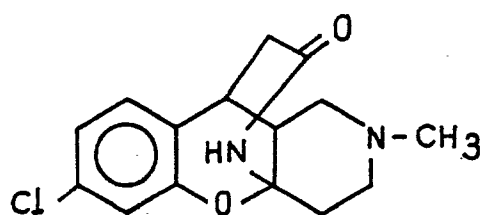
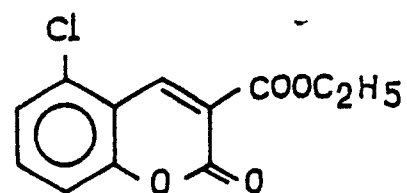
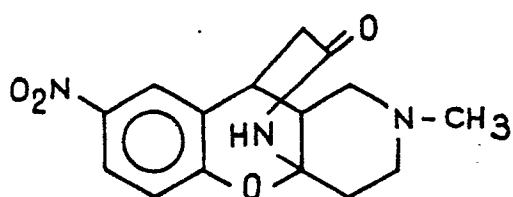
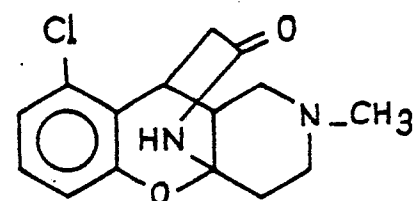
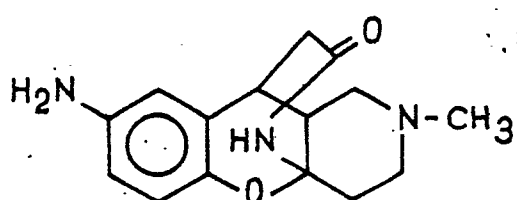
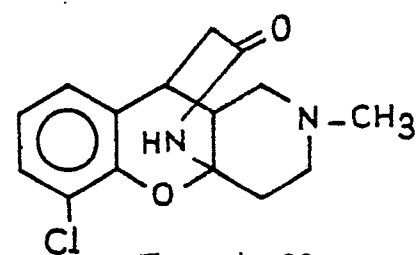
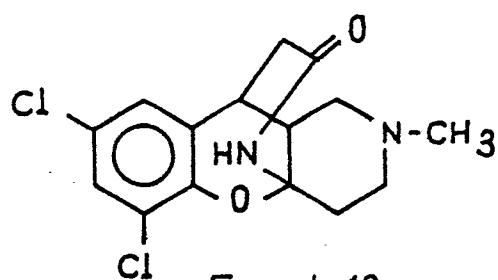
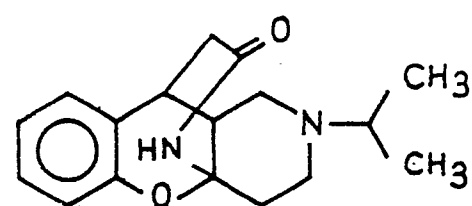
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ont les mêmes significations
que précédemment, ouvre par l'acétate d'ammonium l'ad-
duct résultant ou par une amine primaire $R_5 - NH_2$ dans
laquelle R_5 a la même signification que précédemment, puis
effectue une cyclisation déshydratante par l'acide chlo-
rhydrique.

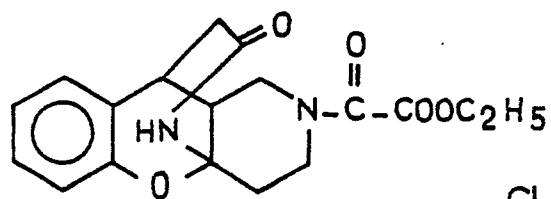
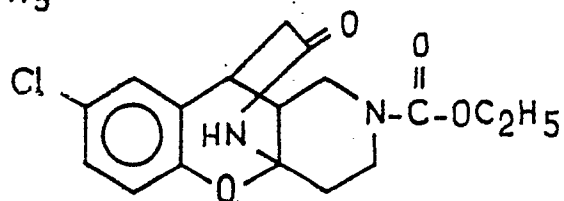
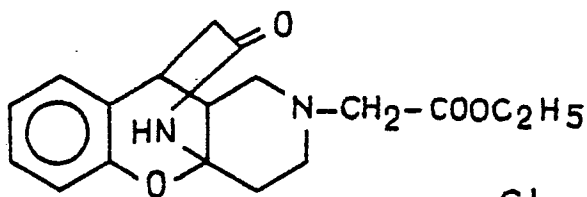
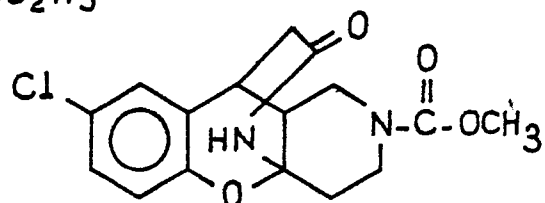
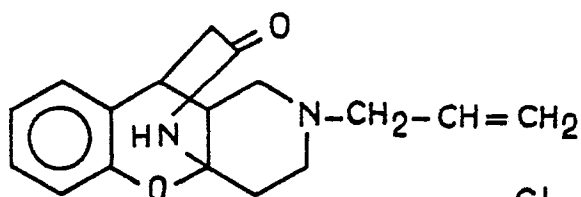
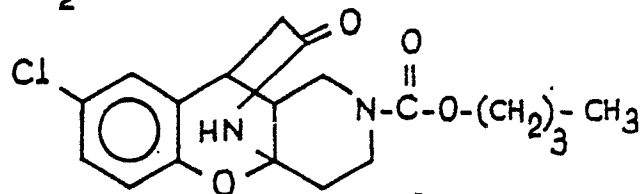
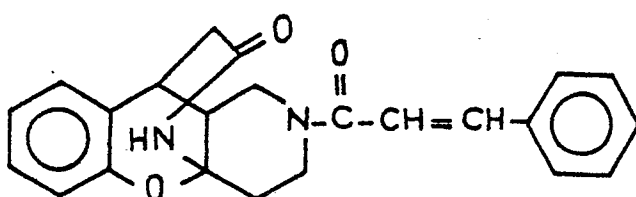
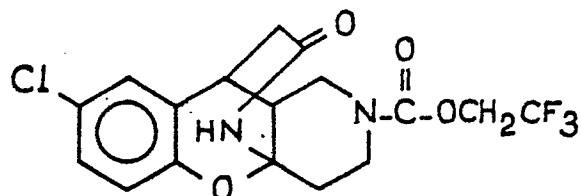
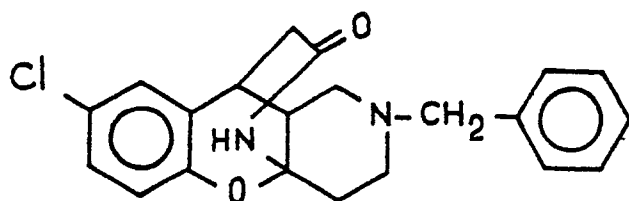
4. Médicament utile notamment comme antidépresseur
caractérisé en ce qu'il contient comme principe actif
une hexahydro benzopyrano [3,2-C] pyridine selon la
revendication 1 ou 2.

Formule 1Formule 6Formule 2Formule 7Formule 3Formule 8Formule 4Formule 9Formule 5Formule 10

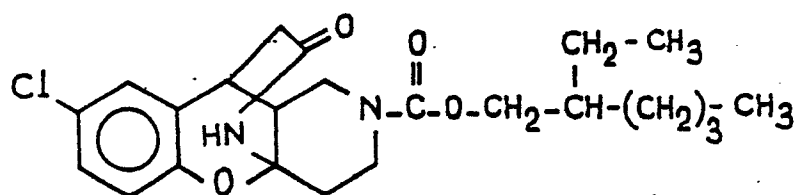
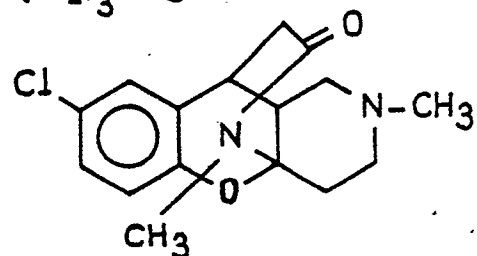
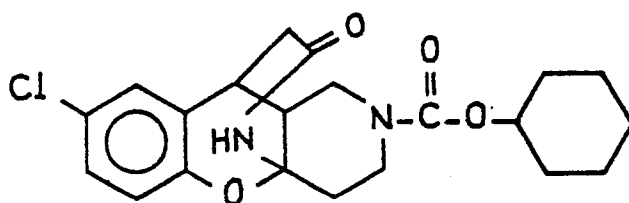
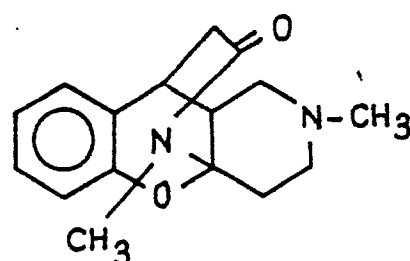
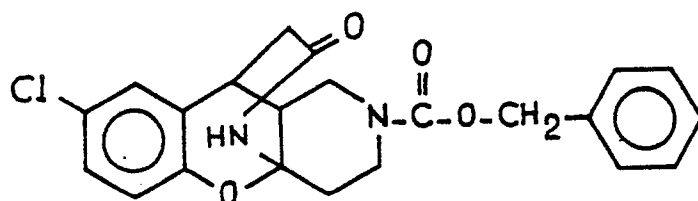
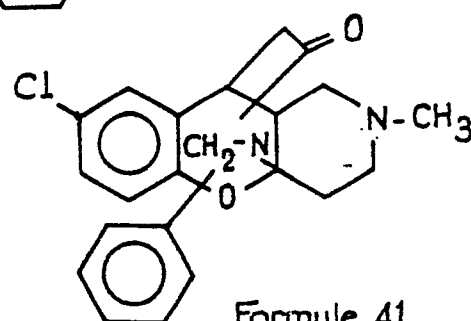
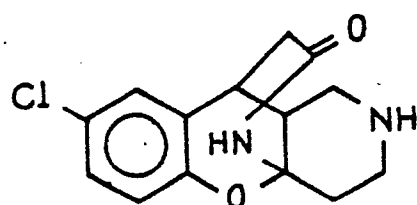
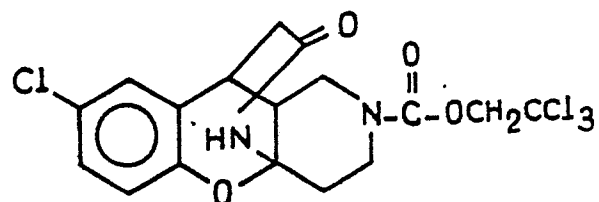
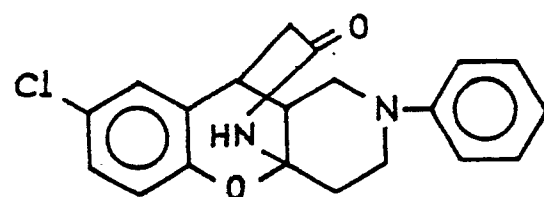
2/6

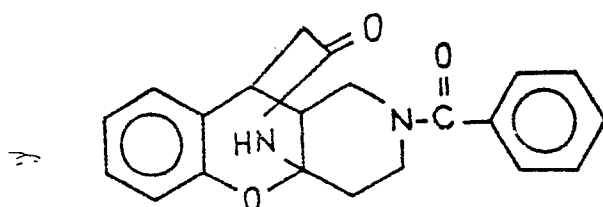
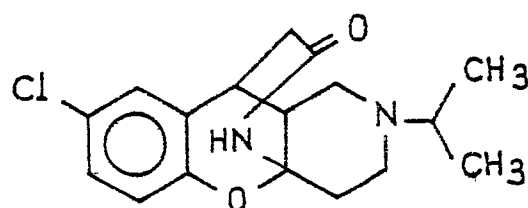
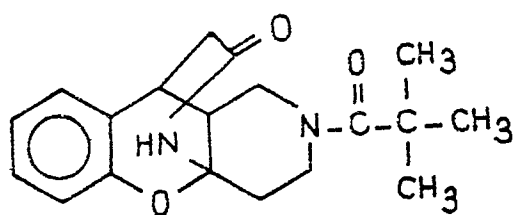
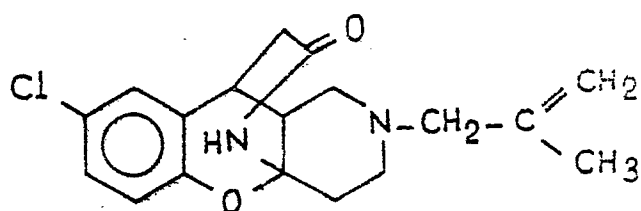
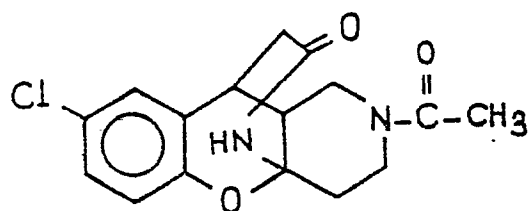
Formule 11Formule 12Formule 13Formule 14

Formule 15Formule 20Formule 16Formule 21Formule 17Formule 22Formule 18Formule 23Formule 19Formule 24

Formule 25Formule 30Formule 26Formule 31Formule 27Formule 32Formule 28Formule 33Formule 29

5/6

Formule 34Formule 39Formule 35Formule 40Formule 36Formule 41Formule 37Formule 42Formule 38

Formule 43Formule 46Formule 44Formule 47Formule 45



0000306

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ²)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Reven- dica- tion concernée	
A	<u>FR - M - 7143</u> (WARNER-LAMBERT) * Résumé 1 *	1, 4	C 07 D 491/18 A 61 K 31/435 // C 07 D 311/14 C 07 D 311/16 C 07 D 311/12 (C 07 D 491/18 C 07 D 311/00 C 07 D 221/00 C 07 C 221/00)
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ²)
			C 07 D 491/18 A 61 K 31/435 //(C 07 D 491/18 C 07 D 311/00 C 07 D 221/00 C 07 D 221/00)
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
La Haye		25-08-1978	ALFARO