

Int. Cl.: C07D // A61K



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

402381

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENT
FORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE BENZOPIRANOS SUSTITUIDOS".

Prioridad: Patente Británica n.º 14226/71 del 11-5-71
MP.

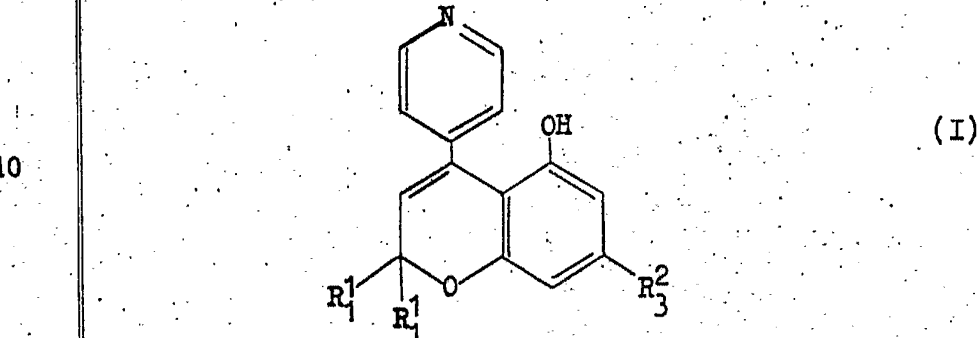
POOR
QUALITY

402381



1 Esta invención se refiere a benzopiranos sustituidos
 con un grupo fenilo opcionalmente sustituido en la posición
 4 del núcleo de benzopirano, a procedimientos de manufactu-
 5 ra de dichos benzopiranos y a las composiciones que los con-
 tienen.

 En nuestra patente inglesa nº 1.169.784 se describen,
 entre otros, los benzopiranos de fórmula (I)



15 donde R₁ es un grupo alquilo inferior y R₃² es un grupo hi-
 drocarburo no aromático de 1 a 20 átomos de carbono. Los com-
 puestos afines en los que en lugar del grupo piridilo se en-
 20 cuentran otros grupos heterocíclicos están descritos en nues-
 tra solicitud de patente española nº 394.979. Se ha demostra-
 do que estos compuestos poseen actividad sobre el sistema
 nervioso central.

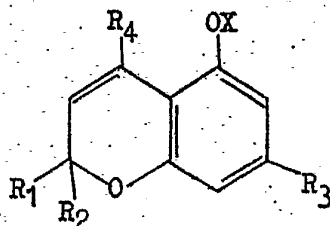
25 Inicialmente se creía que la presencia de un anillo
 heterocíclico en la posición 4 del núcleo de benzopirano era
 necesaria para obtener actividad farmacéutica. Ahora se ha
 descubierto que el anillo heterocíclico puede ser reempla-
 30 zado por un grupo aromático carbocíclico, conservándose la ac-
 tividad. Además, el espectro farmacéutico de actividad difie-
 re hasta cierto punto del de los compuestos previamente des-
 critos, de forma que los compuestos aquí descritos pueden en-
 contrar aplicación en el tratamiento de estados no aliviados
 adecuadamente por los compuestos conocidos.

402381



1972

1 Por consiguiente, esta invención proporciona compues-
tos de fórmula (II):



(II)

5
10 donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de
carbono; R₃ es un grupo hidrocarburo no aromático de 1 a 12
átomos de carbono; R₄ es un grupo fenilo opcionalmente sus-
tituido y X es un átomo de hidrógeno, un ión salino, un gru-
po acilo o un grupo éster inorgánico.

15 Los grupos R₁ y R₂ adecuados son los grupos metilo,
isopropilo, butilo, alilo y fenilo.

Preferiblemente ambos grupos R₁ y R₂ son grupos meti-
lo.

20 Los grupos R₃ adecuados son metilo, etilo, alilo, per-
tilo, heptilo, nonilo, dodecilo, ciclohexilo, metilciclopent-
tilo, ciclopentilmetilo y similares.

25 Los grupos R₃ preferidos son grupos alquilo de 5 a 9
átomos de carbono, preferiblemente los ramificados en el
átomo de carbono unido al núcleo, por ejemplo 2-octilo,
3-metil-2-octilo y similares.

30 Los grupos R₄ adecuados son el grupo fenilo, el grupo
fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo ciano,
amino, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, carboxi, alco-
xi, aciloxi, acilamino, carboalcoxi o dialquilamino o el gru-
po fenilo sustituido con más de un grupo seleccionado entre

402381 -



1972

1

átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi.

5

Los grupos R₄ preferidos son fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, bromofenilo, toliilo, metoxifenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, carboxifenilo, dimetilaminofenilo, hidroxifenilo y similares.

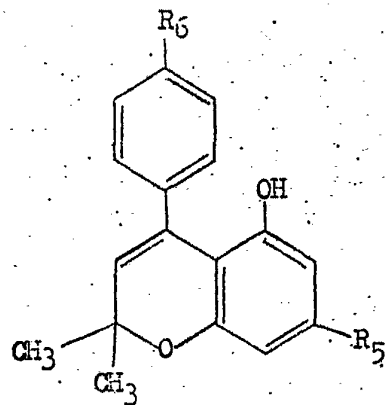
10

Adecuadamente X es hidrógeno, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio o un ión similar o un grupo acetilo, benzoilo, propionilo, 3-dietilaminopropionilo, 4-dimetilaminobutirilo o similar o un grupo fosfato o similar.

Preferiblemente X es hidrógeno o un ión de metal alcalino.

Un grupo especialmente preferido de compuestos dentro de la fórmula (II) son los de fórmula (III):

15



(III)

20

y sus sales, donde R₅ es un grupo alquilo de 5 a 9 átomos de carbono y R₆ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo hidroxilo, metoxi, metilo, hidroximetilo, carboxi o dimetilamino.

25

Los compuestos de fórmula general (II) pueden ser preparados por uno cualquiera de dos procedimientos, estando comprendidos ambos en esta invención.

Procedimiento A

30

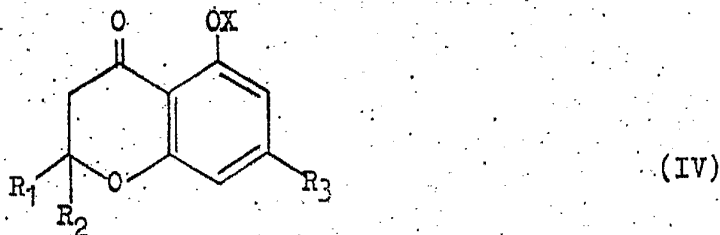
Los compuestos de fórmula (II) donde R₁, R₂, R₃ y X



402381

1 son los definidos anteriormente al referirnos a la fórmula
(II) pueden ser preparados por reacción de una cromanona de
fórmula general (IV)

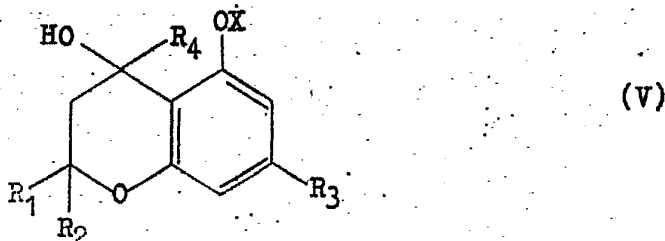
5



10

o sales de la misma, con un compuesto organometálico de
fórmula $R_4 Y$, donde Y es un metal alcalino o un grupo magne-
sio-halógeno, tratando con una fuente de protones para li-
berar un compuesto de fórmula (V):

15



20

y permitiendo o produciendo la deshidratación de este com-
puesto para dar un compuesto de fórmula (II) y después, si
es necesario, convertir un grupo R_4 o X en otro grupo R_4 o
X, por métodos conocidos.

25

Preferiblemente $R_4 Y$ es $R_4 Li$, $R_4 MgCl$, $R_4 MgBr$ o $R_4 MgI$.
Cuando $R_4 Y$ es un derivado de litio, pueden utilizar-
se temperaturas bajas, ambientes o altas, según la estabili-
dad del compuesto $R_4 Y$. Utilizando derivados de litio, por
ejemplo, pueden emplearse temperaturas comprendidas entre
-40°C y -80°C, con ventaja, aunque pueden utilizarse tempe-
raturas más altas. Los reactivos de Grignard generalmente

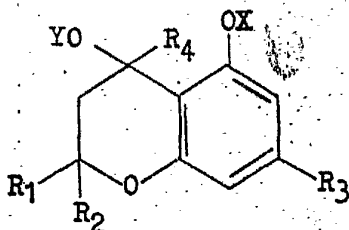
30



1 requieren temperaturas más altas para experimentar reacción;
 por ejemplo, ciertos reactivos de Grignard estables pueden
 5 requerir temperaturas tan altas o incluso mayores que la de
 reflujó del tetrahidrofurano para garantizar una velocidad
 de reacción razonable.

Los disolventes utilizados para esta reacción com-
 prenden aquellos disolventes convencionalmente empleados
 cuando se utilizan estos reactivos organometálicos, por ejem-
 10 plo éteres para los derivados de litio y magnesio o éteres
 o disolventes hidrocarbonados, por ejemplo hexano, para los
 derivados de litio.

La reacción transcurre a través de un compuesto (VI)



(VI)

15 que se descompone in situ con un medio de reacción hidroxí-
 lico para dar el compuesto hidroxí deseado (V). Los reacti-
 20 vos de descomposición adecuados son ácido sulfúrico 1 N
 y cloruro amónico acuoso u otros agentes convencionalmente
 utilizados para estos fines.

Un compuesto hidroxilado inestable (V) puede experi-
 25 mentar deshidratación espontánea a (II), especialmente si
 las condiciones empleadas para hidrolizar el intermediario
 (VI) son suficientemente intensas.

Así, si es necesario, por ejemplo, por tratamiento
 del compuesto (VI) con ácido clorhídrico diluido o similar,
 30 puede obtenerse directamente el compuesto (II).



1 Sin embargo, puede ser ventajoso aislar el compuesto (V) y efectuar la deshidratación en una nueva reacción. Además, puede ser necesario un cambio del medio de reacción para llevar a cabo la fase de deshidratación.

5 El proceso de deshidratación puede ser realizado por un método convencional conveniente como, por ejemplo, calentando el compuesto (V) sólo o en un disolvente o tratándolo con un agente deshidratante tal como un ácido fuerte. Pueden utilizarse temperaturas de, por ejemplo, 25 a 250°C, según la naturaleza de R₄ especialmente. Con frecuencia la facilidad de deshidratación puede ser aumentada dividiendo finamente el cromanol (V) y/o calentando a presión reducida.

10 Los disolventes inertes adecuados que pueden ser utilizados durante la deshidratación, si son necesarios, son los hidrocarburos, alcoholes, compuestos halogenados o cualquier disolvente similar en el que sea soluble el cromanol (V) y que hierva a una temperatura más alta que la de deshidratación del cromanol (V).

15 En general, si se utiliza un catalizador ácido, la deshidratación se produce a una temperatura sustancialmente más baja que si no hay ácido presente. Por ejemplo, la mayor parte de los cromanoles (V) se deshidratarán rápidamente en presencia de ácido sulfúrico o de ácido p-toluensulfónico a temperaturas de 100°C o menos; por ejemplo, la deshidratación utilizando ácido p-toluensulfónico en benceno transcurre con frecuencia suavemente a 80°C.

20 Si el grupo R₄ contiene un sustituyente incompatible con la formación de un derivado R₄Y, ese sustituyente puede ser formado después de la reacción por métodos conocidos por

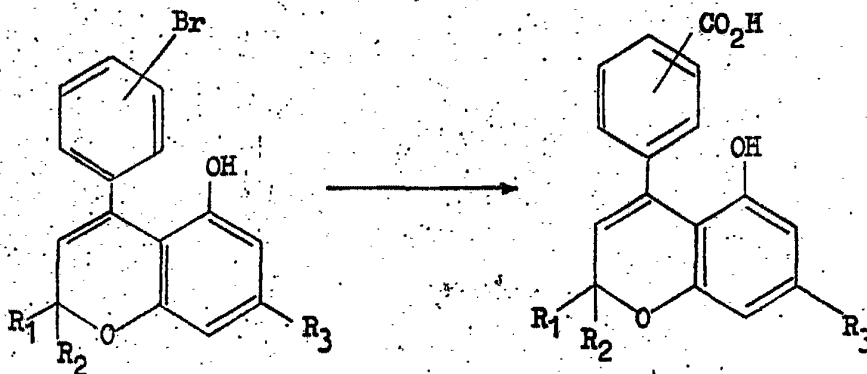
25

30



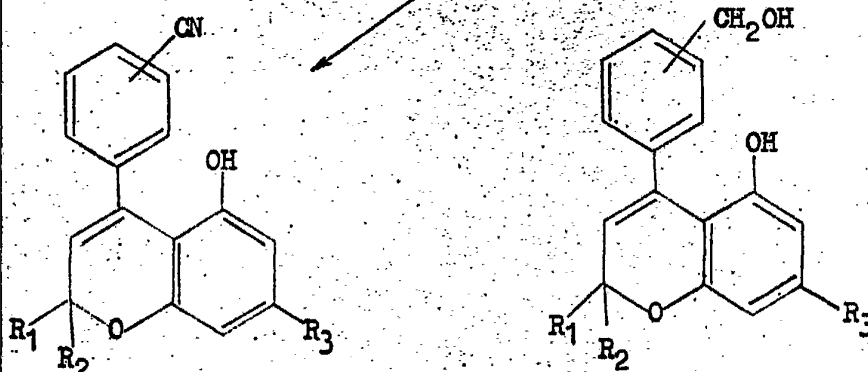
1. si mismos. Por ejemplo, pueden llevarse a cabo las siguientes reacciones después de la formación inicial del compuesto (II):

5



10

15



20

25

Si el grupo X tiene que ser un grupo acilo, entonces puede ser preparado a partir del correspondiente compuesto donde X es hidrógeno o un ión salino, por los métodos descritos en nuestras solicitudes de patentes españolas números 390.874 y 393.259.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados por el método de Fahrenholz et al., J. Amer Chem. Soc. 89, 5934 (1967).

30

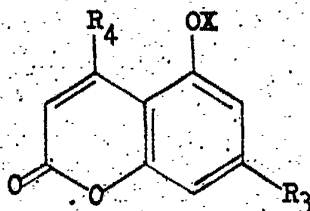
30



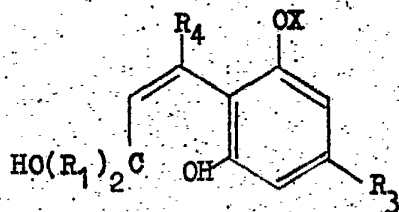
402381

1 Procedimiento B

Los compuestos de fórmula (II), donde R_1 es igual a R_2 y R_1 , R_2 , R_3 y X son por lo demás los definidos anteriormente en relación con la fórmula (II), pueden ser preparados por reacción de un compuesto organometálico de fórmula R_1Y , donde Y es un metal alcalino o un haluro de magnesio, sobre una cumarina de fórmula (VII):



15 tratando el intermediario resultante con una fuente de protones para dar un compuesto de fórmula (VIII):



y produciendo o permitiendo la deshidratación del compuesto (VIII) para dar un compuesto (II) y, a continuación, si se desea, convirtiendo un grupo R_4 o X en otro grupo R_4 o X por métodos conocidos.

25 Los derivados R_1Y preferidos son CH_3Li , CH_3MgCl , CH_3MgBr y CH_3MgI .

La reacción con R_1Li tiene lugar generalmente a temperatura baja, por ejemplo inferior a $-20^\circ C$, en un disolvente inerte como un éter o un hidrocarburo.

30 La reacción con un reactivo de Grignard puede tener

402381



1

lugar a temperatura baja no extrema, ambiente o alta, según la naturaleza del reactivo, pero normalmente comprendida entre -20°C y 120°C y preferiblemente entre 0°C y 100°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

5

Los disolventes utilizados para esta reacción comprenden los disolventes etéreos convencionales.

10

El compuesto hidroxí (VIII) se forma por hidrólisis de la correspondiente sal en la forma habitual, por ejemplo por adición de agua conteniendo opcionalmente cloruro amónico, un ácido mineral diluido o un ácido orgánico o similar.

15

El compuesto (VIII) es deshidratado para formar el compuesto requerido (II). Esta deshidratación puede ser espontánea, puede producirse en las condiciones de la reacción utilizadas para formar el compuesto (VIII) o puede ser provocada por métodos convencionales de deshidratación como calentamiento, por sí solo o con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o acético glacial.

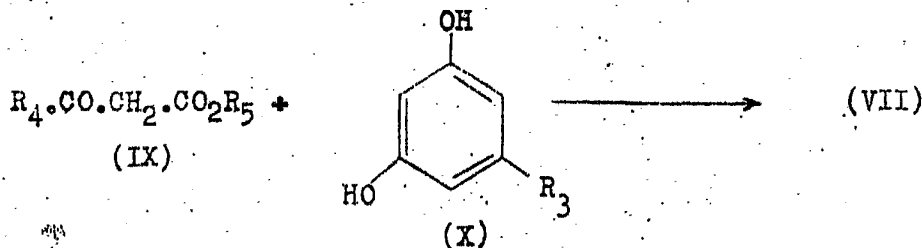
20

Las variaciones de los grupos R₄ y/o X pueden realizarse en la forma descrita para el procedimiento A.

25

Las nuevas cumarinas de fórmula (VII) pueden ser preparadas por reacción de un acetato de β-benzoilo de fórmula (IX), donde R₅ es un grupo formador de éster, y un resorcinol de fórmula (X) en presencia de un agente de condensación.

30





402381

1 Los agentes de condensación adecuados son los ácidos y/o ácidos de Lewis como ácido sulfúrico, opcionalmente con oxiclорuro de fósforo, cloruro de aluminio, ácido clorhídrico, ácido polifosfórico y similares.

5 Un agente de condensación preferido es una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y oxiclорuro de fósforo.

Los compuestos que responden a la fórmula (II) presentan una actividad útil sobre el sistema nervioso central y en especial presentan una interesante actividad en la modificación del humor.

10 Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) junto con un vehículo convencional.

15 Estas composiciones pueden ser presentadas en forma de dosis unitarias, como tabletas o cápsulas o similares.

Las dosis diarias adecuadas oscilan generalmente entre 5 y 300 mg y pueden ser tomadas en más de una vez. Las formas de dosis unitarias contienen de 5 a 50 mg, generalmente de 7 a 30 mg y preferiblemente de 10 a 20 mg.

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1

2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol

25 Se prepara una solución de 0,03 moles de bromuro de fenilmagnesio a partir de 0,80 g (0,03 moles) de magnesio y 4,71 g (0,03 moles) de bromobenceno en 30 ml de éter seco. A la solución agitada del reactivo de Grignard se añaden 3,18 g (0,01 moles) de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)croman-4-ona en 10 ml de éter seco, gota a gota y a lo largo de 20 minutos y después se continúa agitando duran-

402381-4



1

te 3 horas más. La descomposición de la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso produce 4,37 g de 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenilcroman-4,5-diol, que se separa de la capa acuosa.

5

Se disuelven 4,37 g del cromandiol crudo y 1,80 g de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de benceno seco y la solución resultante se hierve a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 1,25 horas y después se vierte sobre agua. Por evaporación de la capa orgánica se obtienen 4,02 g de un aceite que es cromatografiado sobre sílice en una mezcla de benceno/éter de petróleo (1:4) para dar 1,97 g (52 %) de 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol, en forma de un aceite incoloro (con una pureza del 94,5 % por cromatografía de gas-líquido), que oscurece por exposición al aire. (Encontrado: C, 82,9; H, 9,5. $C_{26}H_{34}O_2$ requiere: C, 82,5; H, 9,0 %).

10

15

EJEMPLO 2

2,2-Dimetil-4-(4-N,N-dimetilaminofenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

20

A una solución de n-butil-litio [preparada a partir de 0,76 g (0,11 moles) de litio y 6,1 g (0,045 moles) de bromuro de n-butilo en 27 ml de éter seco], se añade gota a gota, con agitación y a lo largo de 15 minutos, una solución de 4,65 g (0,04 moles) de N,N,N,N-tetrametiletilediamina en 10 ml de éter seco y se continúa agitando durante 15 minutos más. Se añade una solución de 8,0 g (0,04 moles) de 4-bromo-N,N-dimetilanilina en 16 ml de éter seco a lo largo de 10 minutos y la solución resultante se agita después durante 30 minutos. A esta solución de 4-N,N-dimetilaminofenil-litio se añade gota a gota, a lo largo de 10 mi-

25

30



402381⁴

1 nutos, una solución de 3,18 g (0,01 moles) de 2,2-dimetil-
5-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)croman-4-ona en 5 ml de éter
seco y la solución resultante se agita a la temperatura am-
5 biente durante 4 horas. Después de neutralizar con ácido
sulfúrico 5 N, la capa orgánica se separa y se lava con
agua. Por extracción de la capa orgánica con 50 ml de ácido
clorhídrico 5 N se forman tres capas. Se separa la capa cen-
10 tral, se neutraliza con bicarbonato sódico, se extrae con
éter y se seca (sulfato magnésico). Por separación del di-
solvente a vacío se obtiene un aceite pardo que se calienta
a vacío a 100°C para separar la N,N-dimetilanilina y la
4-bromo-N,N-dimetilanilina inalterada que pudieran encon-
trarse presentes. Los 1,36 g de aceite residual se purifi-
15 can por cromatografía sobre sílice en benceno/éter de pe-
tróleo (2:3) para dar 0,83 g (19 %) de 2,2-dimetil-4-(4-
N,N-dimetilaminofenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol
en forma de aceite pardo (pureza del 92 % por cromatografía
de gas-líquido). (Encontrado: C, 79,2; H, 9,6; N, 3,2.
C₂₈H₃₉NO₂ requiere: C, 79,8; H, 9,3; N, 3,3 %).

20 EJEMPLO 3

2,2-Dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
5-ol

25 Se prepara una solución de 0,03 moles de bromuro de
4-fluorfenilmagnesio a partir de 0,86 g (0,035 moles) de
magnesio y 5,57 g (0,03 moles) de 4-bromofluorbenceno en
30 ml de éter seco. A la solución agitada del reactivo de
Grignard se añaden gota a gota 3,16 g (0,01 moles) de 2,2-
30 dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)-croman-4-ona en 15 ml
de éter seco, a lo largo de 20 minutos. Transcurridas 3 ho-
ras más, se descompone la mezcla de reacción con ácido clor-



1 hídrico y la capa orgánica se separa, se lava con agua y se
seca (sulfato magnésico). Por separación del disolvente se
obtiene un aceite pardo que se calienta a 160°C a vacío
durante 1 hora para deshidratar el cromandiol intermedio.
5 El aceite residual se purifica por cromatografía sobre sí-
lice en benceno/éter de petróleo (1:4) para dar, en primer
lugar, trazas de un sólido amarillo pálido y después 2,27 g
(57 %) de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-
2H-cromen-5-ol, en forma de aceite amarillo pálido (94 % de
10 pureza por cromatografía de gas-líquido). (Encontrado:
C, 78,5; H, 8,6. $C_{26}H_{33}FO_2$ requiere:
C, 78,8; H, 8,3 %).

EJEMPLO 4

4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cro-
men-5-ol

15 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)croman-4-ona con bromuro de 4-clorofenilmagnesio, de
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene
4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
20 5-ol (73 %) en forma de goma amarilla pálida (97 % de pure-
za por cromatografía de gas-líquido). (Encontrado: C, 74,9;
H, 8,1; Cl, 8,3. $C_{26}H_{33}ClO_2$ requiere: C, 75,65; H, 8,0;
Cl, 8,6 %).

EJEMPLO 5

4-(3-Fluorfenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
5-ol

25 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)-croman-4-ona con bromuro de 3-fluorfenilmagnesio, de
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, empleando te-
trahidrofurano en lugar de éter seco, se obtiene 4-(3-fluor-
30

402381^{4 M}



1 fenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol
(58 %) en forma de goma amarilla pálida (100 % de pureza
por cromatografía de gas-líquido). (Encontrado: C, 78,7;
H, 8,4. $C_{26}H_{33}FO_2$ requiere: C, 78,8; H, 8,3).

5 EJEMPLO 6

4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-

5-ol

10 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)croman-4-ona con bromuro de 4-metoxifenilmagnesio,
de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene
4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
ol (42 %) en forma de goma parda pálida (95 % de pureza por
cromatografía de gas-líquido). (Encontrado: C, 79,2; H, 8,9.
 $C_{27}H_{36}O_3$ requiere: C, 79,4; H, 8,8 %).

15 EJEMPLO 7

2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-tolil)-2H-cromen-

5-ol

20 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)-croman-4-ona con bromuro de 4-tolilmagnesio, de forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 3, empleando tetrahidro-
furano en lugar de éter, se obtiene 2,2-dimetil-7-(3-metil-
2-octil)-4-(4-tolil)-2H-cromen-5-ol (71 %) en forma de acei-
te amarillo pálido (95 % de pureza por cromatografía en ca-
pa delgada). (Encontrado: C, 82,7; H, 9,4. $C_{27}H_{36}O_2$ requie-
re: C, 82,7; H, 9,2 %).

25 EJEMPLO 8

2,2-Dimetil-4-(3,4-dimetilfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-
cromen-5-ol

30 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)croman-4-ona con bromuro de 3,4-dimetilfenilmagnesio,



1 de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene
2,2-dimetil-4-(3,4-dimetilfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-
cromen-5-ol (50 %).

EJEMPLO 9

5 2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-trifluorometilfenil)-
2H-cromen-5-ol

10 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)-4-cromanona con bromuro de 4-trifluorometilfenilmag-
nesio, de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se
obtiene 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-trifluorometil-
fenil)-2H-cromen-5-ol (69 %), en forma de goma amarilla pá-
lida.

EJEMPLO 10

15 2,2-Dimetil-7-(2-octil)-4-Fenil-2H-cromen-5-ol

Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(2-octil)-4-
cromanona con bromuro de fenilmagnesio, de forma análoga a
la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene 2,2-dimetil-7-(2-
octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol (65 %), p.f. 146-148°C.

EJEMPLO 11

20 2,2-Dimetil-4-(2-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
5-ol

25 Por reacción de 2,2-dimetil-5- hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)-4-cromanona con bromuro de 2-fluorfenilmagnesio, de
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene
2,2-dimetil-4-(2-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-
5-ol (5 %), en forma de aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 12

30 1) El 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-
2H-cromen-5-ol produce algunos efectos patentes sobre el
comportamiento del ratón a una dosis de 30 mg/g por vía oral



1

y no es letal en un ensayo de toxicidad simple hasta 900 mg/kg por vía oral.

5

El compuesto potencia el efecto hipnótico de la hexobarbitona a 15 mg/kg p.o. y posee actividad anticonvulsiva frente a las convulsiones inducidas por el metrazol a 10 mg/kg p.o. Estos resultados indican que el compuesto es un depresor del sistema nervioso central con cierta actividad anticonvulsiva.

10

2) El 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-fenil-2H-cromen-5-ol produce efecto sobre el comportamiento (principalmente depresores) a 9 y 30 mg/kg por vía oral. Entre estos efectos se encuentra una mayor pasividad y actividad espontánea reducida. No se observa ningún efecto a 300 mg/kg por vía oral. El compuesto antagoniza significativamente a la hipotermia inducida por la reserpina a 10 y 30 mg/kg p.o. Este último resultado es indicativo de una potencial actividad antidepressiva.

15

20

3) El 2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-(4-tolil)-2H-cromen-5-ol produce depresión a 90 mg/kg p.o. Presenta actividad contra la lucha inducida por el catapresan a 30 mg/kg (DE₅₀) e inhibición de las convulsiones inducidas por el metrazol a 20 mg/kg p.o. Estos resultados indican que el compuesto es un depresor con cierta actividad anticonvulsiva y anti-agresiva.

25

EJEMPLO 13

4-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol

30

Por reacción de bromuro de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)-croman-4-ona con bromuro de 4-bromofenil-magnesio, de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3,

402381



1 se obtiene 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-
2H-cromen-5-ol (70 %), en forma de goma de color marrón pá-
lido.

EJEMPLO 14

5 7-n-Amil-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-5-ol

Por reacción de 7-n-amil-2,2-dimetil-5-hidroxi-croman-
4-ona con bromuro de fenilmagnesio, de forma análoga a la
descrita en el Ejemplo 3, se obtiene 7-n-amil-2,2-dimetil-
4-fenil-2H-cromen-5-ol (62 %) en forma de goma de color marrón
10 pálido.

EJEMPLO 15

2,2-Dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-pentafluórfenil-2H-cromen-
5-ol

15 Por reacción de 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-
octil)-croman-4-ona con bromuro de pentafluorfenilmagnesio
en éter seco, a la temperatura ambiente y durante 20 horas,
de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se obtiene
2,2-dimetil-7-(3-metil-2-octil)-4-pentafluorfenil-2H-cromen-
5-ol (24 %), en forma de aceite pardo.

20 EJEMPLO 16

4-Dietilaminobutirato de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-
metil-2-oltil)-2H-cromen-5-ol

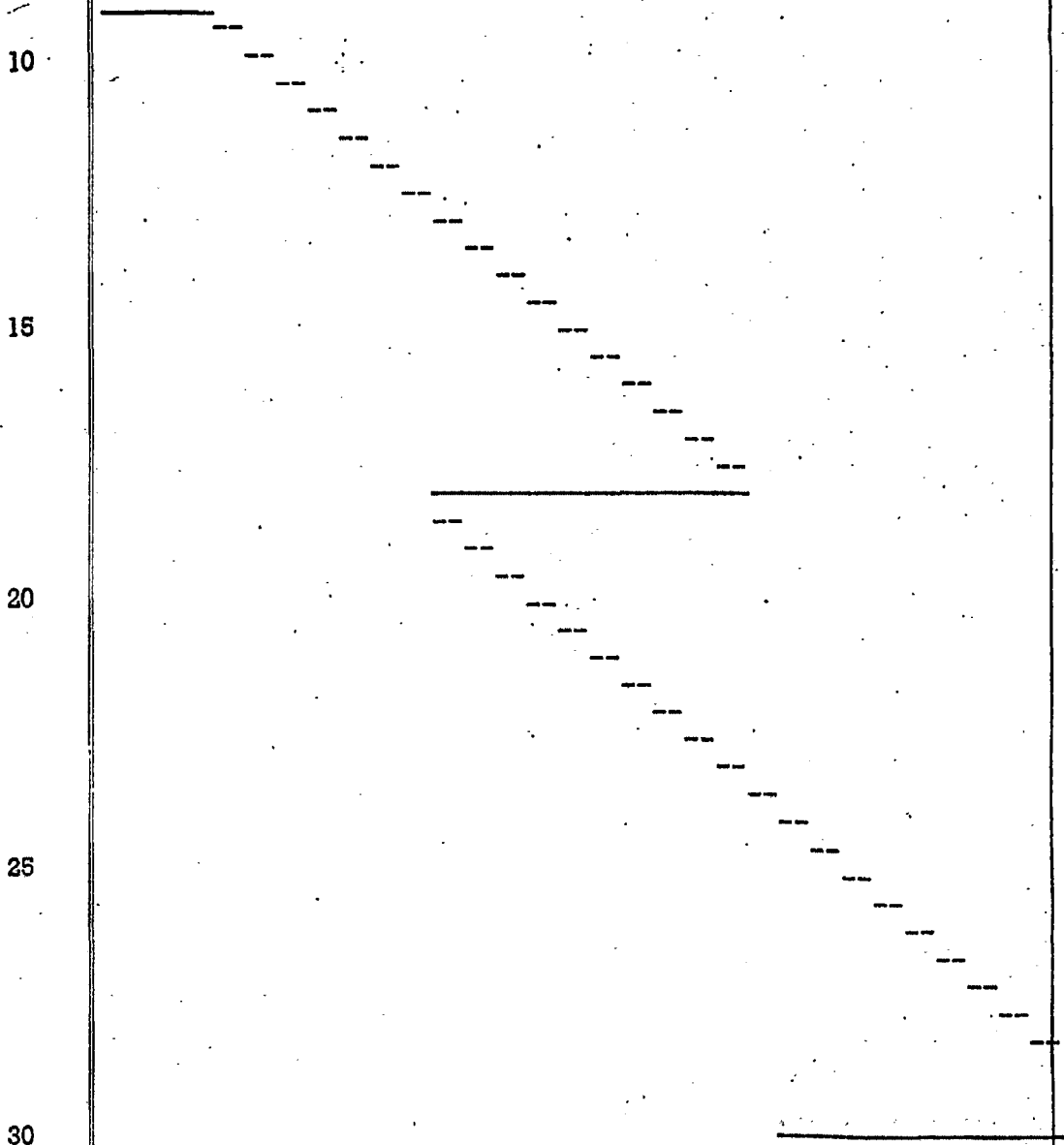
25 Se agita a la temperatura ambiente, durante 4 días, una
mezcla de 1,22 g (0,003 moles) de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-
7-(3-metil-2-octil)-2H-cromen-5-ol, 0,64 g (0,003 moles) de
díciclohexil-carbo-di-imida y 0,60 g (0,003 moles) de hidro-
cloruro de ácido 4-dietilaminoburírico en 26 ml de cloruro
de metileno. La díciclohexilurea se separa por filtración y
después el filtrado se evapora a sequedad. Por trituración
30 del residuo con éter se obtiene una nueva porción de díciclo-

40238-1



1 hexilurea que se desprecia. Después se concentra el filtrado
y dejándolo en reposo se forma hidrocioruro de 4-dietilamino-
butirato de 2,2-dimetil-4-(4-fluorfenil)-7-(3-metil-2-octil)-
2H-cromen-5-ol en forma de sólido incoloro (0,66 g, 38 %),
5 p.f. 115-118, elevado a 118-120°C mediante una recristali-
zación en ciclohexanona.

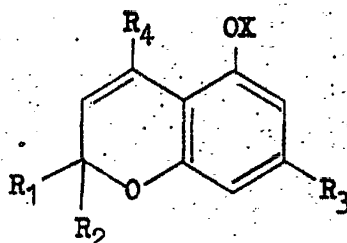
En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:





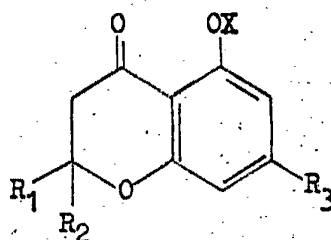
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de benzopiranos sustituidos de fórmula (II)



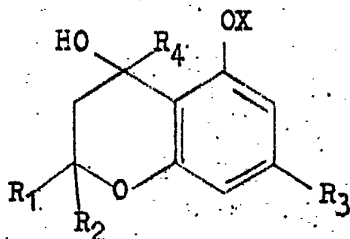
(II)

donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono; R₃ es un grupo hidrocarburo no aromático de 1 a 12 átomos de carbono; R₄ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido y X es un átomo de hidrógeno, un ión salino, un grupo acilo o un grupo éster inorgánico, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto organometálico R₄Y, donde Y es un metal alcalino o un grupo magnesio-halógeno, tratar el compuesto resultante con una fuente de protones para liberar un compuesto de fórmula (V)



(V)

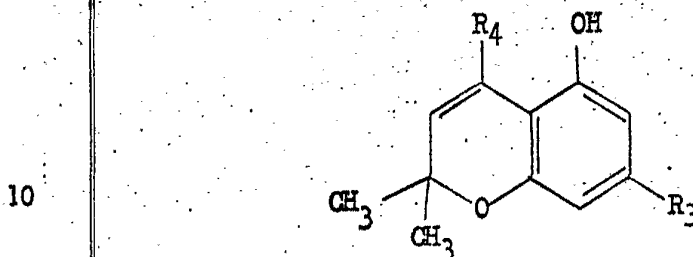
30



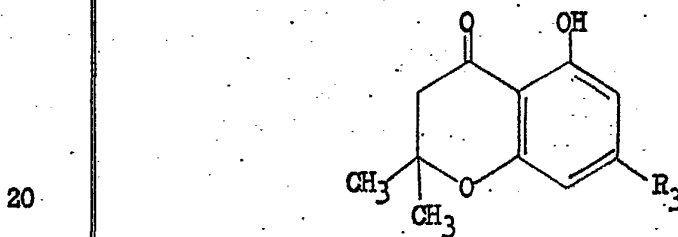
402381

1 y permitir o producir la deshidratación de este compuesto para dar un compuesto de fórmula (II) y a continuación, si se desea, convertir un grupo R_4 en otro grupo R_4 y/o convertir un grupo X en otro grupo X por métodos conocidos.

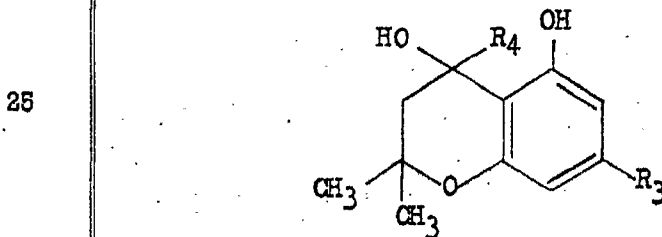
5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



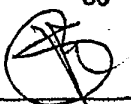
o una sal del mismo, donde R_3 es un grupo alquilo de 5 a 9 átomos de carbono y R_4 es un grupo fenilo para-sustituído, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar R_4Li , R_4MgCl , R_4MgBr o R_4MgI con un compuesto de fórmula:



o una sal del mismo, tratar el compuesto resultante con una fuente de protones para liberar un compuesto de fórmula:



y permitir o producir la deshidratación de este compuesto.



402381



1

3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención, que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOPIRANOS SUSTITUIDOS"

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de Mayo de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. P.

10

15

20

25

30

