

405568 405568



Int. Cl.ª: C07D11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,
BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE GROMANONA.

Prioridad: Patente n.º del

TP.

**POOR
QUALITY**

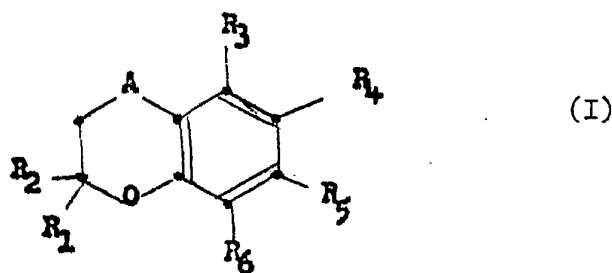
405568



1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de cromanona.

Hemos comprobado que ciertos nuevos derivados de croman-4-onas, que tienen cada una un sustituyente etéreo básico en el anillo bencénico tienen una actividad farmacológica útil y en particular una actividad sobre el sistema nervioso central.

En consecuencia, el presente invento provee un procedimiento para la preparación de compuestos de cromanona de fórmula general (I)



15 donde A es un grupo carbonilo o una oxima, semicarbazona o hidrazona derivada del mismo, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno o grupos alquílicos inferiores; uno o dos de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ son grupos etéreos básicos de fórmula -O.X.Y. (donde X es un grupo alquileo inferior e Y es un grupo piperidilo, piridilo, morfolino o piperidilo, piridilo o morfolino, sustituidos con un grupo alquilo, o un grupo NR₇R₈, donde R₇ y R₈ son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o R₇ y R₈ conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico teniendo de 5 a 8 átomos en el anillo); y los grupos restantes R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, hidroxilo, alcoxilo inferior o aciloxi inferior; y sales y derivados cuaternarios farmacológicamente

405568



1 aceptables de tales cromanonas.

El término inferior significa que el grupo contiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

5 En la fórmula general (I), R_1 y R_2 son preferentemente cada uno grupos metílicos. El grupo etéreo básico - esté presente preferentemente como grupo R_5 . Si R_5 no es un grupo etéreo básico, a menudo, puede ser un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-pentilo o 3-metil-2-octilo, o un grupo alcoxilo, por ejemplo me
10 toxi.

R_6 es generalmente hidrógeno y R_4 es también - convenientemente hidrógeno pero puede ser útilmente también un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo.

15 La agrupación etérea básica contiene un grupo alquileo inferior X. Se trata preferentemente de metileno o etileno, pero puede ser propileno o butileno. El grupo básico Y es convenientemente un grupo N-piperidino o N-morfolino o un grupo N,N-dialquilo tal como N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino- N-metil-N-propilamino y otros similares o un grupo N-alquilo como N-metilamino, N-etilamino y otros similares o un
20 grupo picolilo. Un grupo Y preferido es dimetilamino.

Compuestos particularmente interesantes obtenidos por el procedimiento del presente invento son:

- 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
25 2,2-dimetil-6-cloro-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-n-pentil-4-cromanona;
2,2-dimetil-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-(3-metil-2-octil)-4-cromanona;
30 2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;

405568-4



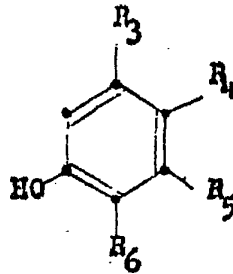
- 1 2,2-dimetil-7-(2-dietilaminoetoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(3-dimetilaminopropoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-N-morfolinoetoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-piridilmetoxi)-4-cromanona;
- 5 2,2-dimetil-7-(3-piridilmetoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-(N-metil-N-bencilamino)etoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-N-pirrolidiniletexi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-N-piperidinoetoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-(N-hexametilenimino)etoxi)-4-cromanona;
- 10 2,2-dimetil-7-(1-dimetilamino-2-propoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-dimetilamino-1-propoxi)-4-cromanona;
7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona;
2-metil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-cromanona;
- 15 7-(4-piridilmetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona;
2,2,8-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
6-cloro-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
6-bromo-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
- 20 7-(2-diisopropilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona;
Oxima de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
Metoyoduro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromano
na;
- 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-hidroxi-4-cromanona;
- 25 2,2-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
5,7-bis(2-dimetilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona;
5-cloro-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
2,2,6-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
5-etil-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
- 30 2-n-butil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona;



- 1 2-n-butil-2-metil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona;
- 5-cloro-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
- 7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona;
- 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,8-trimetil-4-cromanona;
- 5 Hidrocloruro de 7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona.

El invento provee un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son los definidos antes, que consiste en someter un compuesto de fórmula (II)

10

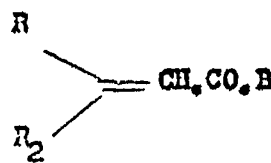


(II)

15

(donde uno o dos de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ son grupos hidroxilos y los grupos restantes R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, alcoxilo inferior o aciloxi inferior) a: (a) reacción con un ácido o su derivado de la fórmula general (III)

20



(III)

25

donde R₁ y R₂ son cada uno átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferior y B es un átomo de cloro o bromo, o un grupo hidroxílico o un grupo O.CO.CH = CR₁R₂; (b) eterificación de uno o más de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ que pueden ser hidroxilo para formar uno o más grupos etéreos básicos de fórmula O.X.Y. (donde X e Y son los arriba definidos); llevándose a cabo las etapas (a) y (b) en cualquier orden; y

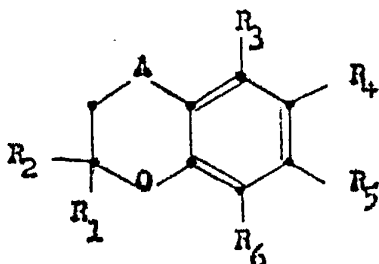
30

405568



1 (c) convirtiendo optativamente la 4-cromanona resultante en su oxima derivada, semi-carbazona o derivado de hidrazona, - en cualquier momento durante la etapa (a) o después de llevar a cabo la misma.

5 En la realización preferida del procedimiento - para la preparación de compuestos del presente invento, la etapa (a) arriba definida se lleva a cabo antes de la etapa (b). Esto implica la condensación inicial de un fenol polihídrico apropiado (II) y un ácido alfa-beta-insaturado (III) para dar una cromanona de fórmula general (IV)



(IV)

15 donde A es un grupo carbonilo y R₁, R₂ son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior y R₃, R₄, R₅ y R₆ - son los definidos en la fórmula (II) anterior y convertir optativamente el grupo carbonilo en un grupo A diferente.

20 El compuesto (IV) puede entonces convertirse - en un éter básico de cromanona de fórmula (I) por dos métodos.

El primer método consiste en hacer reaccionar al compuesto (II) con un compuesto de fórmula general (V):



o una sal de adición ácido del mismo, donde X e Y son los definidos anteriormente y Z representa un grupo fácilmente desplazado por ataque nucleófilo por un grupo hidroxilo fenólico o un anión fenóxido.

30 Los grupos Z apropiados incluyen el cloruro, el

405568



1 bromuro, el yoduro, el tosilato o mesilato y otros simila-
res. Los grupos Z preferidos incluyen el cloruro y el bromu
ro. Si fuera necesario, pueden estar presentes cantidades -
catalíticas de iones yoduro, por ejemplo, suministrados por
5 el yoduro de potasio.

Grupos apropiados formadores de sales de adición
de ácidos son HSO_4 , NO_3 , Cl, Br, I, CH_3CO_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$ y otros
similares. Los grupos preferidos son Cl y Br.

Este procedimiento implica una síntesis de éte-
res del tipo de síntesis Williamson preferentemente entre
10 una haloalquilamina y un grupo hidroxilo fenólico en la cro
manona de fórmula general (IV).

El procedimiento del invento se llevará a cabo
generalmente en un disolvente orgánico haciendo reaccionar un
15 equivalente de (IV) con un equivalente de (V) (o una sal de
adición con ácido del mismo) por cada grupo hidroxilo de -
(IV) que ha de ser eterificado, en presencia de al menos un
equivalente de base por cada equivalente de (V) usado.

Los disolventes apropiados son las cetonas ta-
20 les como la acetona, la metiletilacetona, metilbutilcetona
y otras similares, el nitrobenceno, el acetonitrilo, el ben
ceno, el nitrometano, los éteres tales como el tetrahidrofura
no y dioxano o mezclas de éstos uno con el otro o con otros
éteres o hidrocarburos halogenados. Un disolvente preferido
25 es la acetona.

Las bases apropiadas son los carbonatos de meta-
les alcalinos y alcalinotérreos, hidruros, hidróxidos y al-
cóxidos inferiores de los metales alcalinos y otros simila-
res. Las bases preferidas son carbonato potásico y carbona-
30 to sódico. Cuando se usa una base fuerte, como, por ejemplo

405568



1 el metóxido de sodio, la misma no debe estar presente en -
cantidades substancialmente superiores a un equivalente por
grupo hidroxilo que ha de ser eterificado. Si se usa una -
base débil, como, por ejemplo, el carbonato potásico, puede
5 usarse ventajosamente un gran exceso, por ejemplo, tres mo-
les de base por grupo hidróxilo que ha de ser eterificado.

El procedimiento puede llevarse a cabo a tempe-
raturas bajas, ambiente o elevadas.

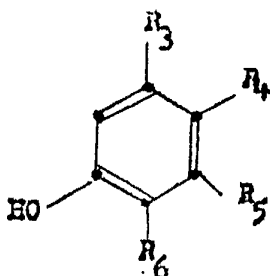
El segundo método para convertir una cromanona
10 de Fórmula (IV) en un éter básico de cromanona de fórmula
(I) consiste en (i) convertir uno o más de los grupos R_3 ,
 R_4 , R_5 y R_6 que pueden ser hidroxilo en el compuesto (IV)
en un grupo de fórmula $-O.X.Z'$, donde X es como se definió
15 con referencia a la fórmula (I) y Z' es un halógeno, un gru-
po alquilsulfonato o arilsulfonato; e (ii) hacer reaccionar
el grupo producido $-O.X.Z'$ con un compuesto de fórmula HY,
o una sal de adición con ácido del mismo, donde Y es como se
definió con respecto a la fórmula (I) anterior.

El intermediario en este proceso que contiene -
20 el grupo $-O.X.Z'$ puede prepararse ya sea directamente a par-
tir del $-OH$ fenólico por reacción, por ejemplo, con un al-
fa-omega-dihaloalcano para obtener un compuesto conteni-
do un grupo $-O.X.Z'$, donde Z' es un halógeno; o indirecta-
mente preparando primeramente un compuesto conteniendo un -
25 grupo $-O.X.OH$ y luego, por ejemplo, formando un alquilsul-
fonato o arilsulfonato a partir del grupo $-OH$.

Como método alternativo para llevar a cabo el
procedimiento general del invento, los nuevos compuestos del
invento pueden prepararse llevando a cabo la etapa (b) arri-
30 ba mencionada antes de la etapa (a). Esto supone: primeramen



1 te la conversión de un fenol polihídrico apropiado (II) en
un éter básico de fórmula general (VI):



(VI)

5
10 donde uno o dos de los grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son grupos -
etéreos básicos de fórmula $-O.X.Y.$ (donde X e Y son como se
definió con respecto a la fórmula (I) y los grupos restan-
tes R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno un átomo de hidrógeno o ha
lógeno o un grupo alquilo, hidroxilo, alcoxilo inferior o -
aciloxi inferior; y en segundo lugar, condensar el compuesto
(VI) con un ácido alfa, beta-insaturado de fórmula (III).

15 Completada cualquiera de las realizaciones del
procedimiento del presente invento, el compuesto (I) puede
aislarse como base libre o como una sal de adición con áci-
do. Las sales del compuesto (I) tienen la ventaja de que cris-
talizan fácilmente, mientras que las bases libres son fre-
20 cumentemente aceites. Las sales apropiadas son las sales de
ácidos orgánicos (tales como el ácido acético o cítrico y
otros similares) y las sales de ácidos inorgánicos (tales -
como el ácido clorhídrico o sulfúrico y otros similares) y
las sales cuaternarias formadas por la reacción con haluros
de alquilo o sulfonatos (tales como los haluros de alquilo
inferior o tosilatos de alquilo inferior u otros similares).

25
30 La etapa (c) arriba mencionada del proceso del -
presente invento puede llevarse a cabo en cualquier momento
durante la etapa (a) o después de ella. Se lleva a cabo con
venientemente después de completar tanto la etapa (a) como



405568

1 la etapa (b), de modo que los compuestos del invento en los
cuales A no es un grupo carbonilo, puedan prepararse a par-
tir de compuestos del invento donde A es un grupo carbonilo.

5 La etapa (c) puede llevarse a cabo por cualquier
método normal conocido por producir el derivado carbonilo -
que se necesita, por ejemplo, haciendo reaccionar el compues-
to que contiene el grupo carbonilo con hidrocioruro de hi-
droxilamina, semicarbazida (o un hidrocioruro) o hidrazina
(o un hidrocioruro).

10 El invento provee también un procedimiento para
la preparación de una composición farmacéutica que comprende
un compuesto de fórmula (I), conjuntamente con uno o más ve-
hículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los -
vehículos apropiados son aglutinantes, lubricantes y otros
15 adyuvantes para composiciones en forma de tabletas o granu-
lar, o cápsulas de gelatinas blandas o agua estéril para -
uso parenteral. Las composiciones se preparan generalmente
en unidades de dosis individuales comprendiendo entre 0,5
y 500 ml. de dicho compuesto.

20 El invento se ilustra con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona

(a) A una solución de 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro-
manona (3,84 g, 0,02 moles) en acetona anhidra (50 ml) se
25 agregaron carbonato potásico anhidro (8,20 g, 0,06 moles),
yoduro potásico (1,00 g, 0,06 moles) e hidrocioruro de clo-
ruro de 2-dimetilaminoetilo (2,90 g, 0,02 moles). La mezcla
resultante se agitó en caliente, se hizo hervir bajo refluo-
jo durante 6 horas, luego se filtró en caliente y la aceto-
30 na se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en éter y se



1 extrajo con ácido clorhídrico 5 N(3x50 ml.). La neutraliza-
ción de los extractos ácidos combinados dió lugar a un acei-
te que se extrajo en éter, se lavó con agua y se secó (sul-
fato de magnesio).

5 La eliminación del disolvente produjo 2,2-dimetil-
7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona (3,00 g) en forma de un
aceite incoloro. El hidrocioruro correspondiente (p.f. 172-
174º a partir de acetona) se preparó haciendo burbujear clo-
ruo de hidrógeno gaseoso por una solución etérea de la base
10 libre.

(b) 3-(2-dimetilaminoetoxi)fenol (0,18 g) y ácido -
3,3-dimetilacrílico (0,1 g) en dietileterato de trifluoruro
de boro (2 ml) se calentaron a 100-110ºC durante 16,5 horas.
Se agregaron agua y una solución de hidróxido de sodio al -
15 40% y la solución alcalina resultante se calentó a 100ºC du-
rante 10 minutos, después se enfrió y se extrajo con éter. -
El extracto de éter se extrajo con ácido clorhídrico 5 N. -
El extracto ácido se neutralizó después y se extrajo en éter.
Después de secarlo (sulfato de magnesio) el éter se eliminó
20 a vacío obteniéndose una goma parda que se purificó por cro-
matografía sobre sílice en acetato de etilo - cloroformo -
(1:1), obteniéndose 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cro-
manona.

(c) El tosilato de 2,2-dimetil-7-2-hidroxi-etoxi)-4-
25 cromanona (preparado como se describe en el Ejemplo 19) en
etanol se trató con un exceso de una solución al 33% de di-
metilamina en etanol durante 10 días a la temperatura am-
biente, obtaiéndose 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-
cromanona (84 %).

30 (d) Síntesis alternativa de 2,2-dimetil-7-(2-dimetil

405568⁻⁴



1 aminoetoxi)-4-cromanona a partir de 7-(2-bromoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona.

5 Por reacción de 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con 2 equivalentes de dibromuro de etileno, por el método descrito en el Ejemplo 1a, se obtuvo 7-(2-bromoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona (27%) como sólido de bajo punto de fusión. Por reacción de esta última cromanona con un exceso de dimetilamina un etanol a la temperatura ambiente durante 4 días, se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona (78 %, pureza 90% por cromatografía de gas líquido).

10

Farmacología

15 El hidrocloreuro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona produjo francos efectos sobre el comportamiento del ratón en cantidades superiores a 10 mg/Kg p.o., y no era letal en un ensayo sencillo de toxicidad hasta 900 mg/kg p.o.

15

El compuesto tiene leve actividad anti-convulsiva con un DE₅₀ de 270 mg/kg p.o. contra las convulsiones inducidas por Metrazol.

20

Una prevención significativa de la hipotermia - producida por reserpina se logró con dosis del orden de 1-10 mg/kg p.o. Este resultado indica propiedades antidepressivas potenciales.

25

Propiedades antiagresivas se observaron en dos ensayos; reducción de la agresividad debida a electrochoque (5-20 mg/kg p.o.) y debida a catapresan (donidina) DE₅₀ 11 mg/kg.

30

El compuesto inhibe la actividad intestinal in vivo en el conejillo de Indias a 5 mg/kg p.o. e in vitro - tiene un p A₂ de 4,77 contra acetilcolina sobre una prepara-

405568



1 ción de íleo del conejillo de Indias.

El compuesto es eficaz en la potenciación de la respuesta a la 5-hidroxitriptamina de la membrana nictitante del gato anestesiado con cloralosa, en dosis que no afectan a la respuesta a la noradrenalina; también modifica los reflejos espinales en el gato espinal.

EJEMPLO 2

6-cloro-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona

6-cloro-2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona se hizo reaccionar con hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a) obteniéndose 6-cloro-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreto en forma de sólido incoloro, p.f. 202-204,5^o (a partir de acetona). (Encontrando: C, 54,06; H, 6,35; N, 4,13; Cl, 20,99%. $C_{15}H_{21}Cl_2NO_3$ requiere: C, 53,91; H, 6,29; N, 4,19; Cl, 21,26%.

EJEMPLO 3

7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona

Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,5-trimetil-4-cromanona con hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo según lo descrito en el Ejemplo 1(a) se obtuvo 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona, aislada como hidrocloreto (29%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 197-200^o, a partir de acetona. (Encontrado: C, 61,07; H, 7,73; N, 4,34; Cl, 11,91%. $C_{16}H_{24}ClNO_3$ requiere: C, 61,25; H, 7,66; N, 4,47; Cl, 11,32%).

Farmacología

El hidrocloreto de 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona produjo una caída superior al 20 % en la presión sistólica de la sangre cuando se administró oral-

405568



1 mente a un grupo de ratas hipertensivas metacorticoides, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal.

EJEMPLO 4

2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-n-pentil-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-5-n-pentil-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetil aminoetilo, según lo descrito en el Ejemplo 1(a), se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-n-pentil-4-cromanona aislada como hidrocioruro (27%), en forma de un sólido inco
10 loro, p.f. 173,5-175,5º, a partir de acetato de etilo. (Encontrado: C, 64,68; H, 8,83; N,3,67; Cl, 10,85%. $C_{20}H_{32}ClNO_3$ requiere C, 64,96;H, 8,66; N, 3,79; Cl, 9,61%).

EJEMPLO 5

2,2-dimetil-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-(3-metil-2-octil)-4-cromanona.

15 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-5-hidroxi-7-(3-metil-2-octil)-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtuvo 2,2-dimetil-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-(3-metil-2-octil)-4-cromanona aislada como hidrocioruro, en forma de -
20 un sólido incoloro, p.f. 162-163,5º, a partir de acetato de etilo a 0º C. (Encontrado: C,67,87; H,9,92; N, 3,23; Cl, 8,71%. $C_{24}H_{40}ClNO_3$ requiere: C, 67,69; H, 9,40; N, 3,29; Cl, 8,34%).

EJEMPLO 6

2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

25 Una mezcla de 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona (1,92 g, 0,01 moles), carbonato potásico anhidro (4,1 g, - 0,03 moles), yoduro potásico (0,5 g, 0,003 moles) e hidro-
30 cloruro de cloruro de 4-piridilmetilo (1,64 g, 0,01 moles)

405568



1 en acetona anhidra (25 ml) se agitó y se hizo hervir a re-
flujo durante 7 horas. La solución negra se filtró en calien-
te y la acetona se eliminó a vacío. El residuo se repartió
entre agua y éter y la capa acuosa básica se neutralizó des-
5 pués, quedando la mayor parte del color en la capa acuosa.
Después de otros dos lavados con agua, la capa de éter se
extrajo con ácido clorhídrico 5 N (3 x 30 ml); el extracto
ácido combinado se diluyó con agua y se dejó reposar a 0°
durante la noche. El precipitado resultante se filtró, se -
10 disolvió en agua, se neutralizó con solución de bicarbonato
sódico y se extrajo en éter. La eliminación del disolvente
dió un sólido incoloro (0,82 g) que se cristalizó en éter de
petróleo, obteniéndose 2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-
cromanona (0,65 g; 23 %), en forma de agujas incoloras, p.f.
15 106,5-107,5°. El hidrocioruro tenía un p.f. de 210-225 (dec.).

Farmacología

La 2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona,
produjo francos efectos sobre el comportamiento a dosis su-
periores a 90 mg/kg p.o. en el ratón y no era letal a dosis
20 de hasta 900 mg/kg p.o.

El compuesto tenía actividad anticonvulsiva con-
tra el electrochoque (DE₅₀ 26 mg/kg p.o.) y Metrazol (DE₅₀
54 mg/kg p.o.).

El hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-(4-piridilme-
25 toxi)-4-cromanona produjo francos efectos sobre el comporta-
miento a dosis superiores a 90 mg/kg p.o. en el ratón y no
era letal a dosis de hasta 900 mg/kg p.o.

El compuesto tenía actividad anticonvulsiva con-
tra el electrochoque (DE₅₀ 21 mg/kg p.o.) y Metrazol (DE₅₀
30 62 mg/kg p.o.). Cierta antagonismo contra la agresión indu-

405568



1 cida por catapresan en el ratón también era evidente (DE₅₀
200 mg/kg p.o.).

EJEMPLO 7

7-(2-dietilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro
manona con hidrocioruro de cloruro de 2-dietilamino-etilo -
según el método descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 7-
(2-dietilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona aislada como -
hidrocioruro p.f. 119-121°C a partir de acetona.

EJEMPLO 8

2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminopropoxi)-4-cromanona

10 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro
manona con hidrocioruro de cloruro de 3-dimetilaminopropilo
por el método descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 2,2-
15 dimetil-7-(3-dimetilaminopropoxi)-4-cromanona aislada como
hidrocioruro, p.f. 158-159°C a partir de acetato de etilo
metanol.

EJEMPLO 9

2,2-dimetil-7-(2-N-morfolinoetoxi)-4-cromanona

20 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro
manona con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)morfolina según
el método descrito en el Ejemplo 1(a) se obtuvo 2,2-dimetil
-7-(2-N-morfolinoetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocio-
ruro, p.f. 183,5-185°C a partir de acetona.

EJEMPLO 10

2,2-dimetil-7-(2-piridilmetoxi)-4-cromanona

25 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro
manona con hidrocioruro de cloruro de 2-picolilo según el -
método descrito en el Ejemplo (6) se obtuvo 2,2-dimetil-7-
30 (2-piridilmetoxi)-4-cromanona (58%), p.f. 88°C a partir de



405568

1 éter.

Haciendo reaccionar la base libre con cloruro de hidrógeno etéreo se obtuvo el hidrocioruro (46%) p.f. 184-185º C.

5 EJEMPLO 11

2,2-dimetil-7-(3-piridilmetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 3-picolilo según el método descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 2,2-dimetil-7-(3-piridilmetoxi)-4-cromanona, aislada como hidrocioruro (39%), p.f. 219-221º C, a partir de acetona/etanol.

10

EJEMPLO 12

2,2-dimetil-7-(2-(N-pirrolidiniletoxi))-4-cromanona.

Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)-pirrolidina según el método descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-(N-pirrolidiniletoxi))-4-cromanona (36%) pureza > 99% por cromatografía de gas líquido.

15

EJEMPLO 13

20 2,2-dimetil-7-(2-(N-piperidinoetoxi))-4-cromama

Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)piperidina, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-(N-piperidinoetoxi))-4-cromanona aislada como hidrocioruro (54%), p.f. 153-155º C, a partir de acetato de etilo.

25

Farmacología

El hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-(2-(N-piperidinoetoxi))-4-cromanona produjo francos efectos sobre el comportamiento a dosis superiores a 90 mg/kg p.o. y causó algunas muertes a dosis de 900 mg/kg en el ratón. El compuesto anta

30

405568



1 gonizó la agresión debida a catapresan (DE₅₀ 50 mg/kg p.o.)
en el ratón.

EJEMPLO 14

2,2-dimetil-7-(2-(N-hexametilenimino)etoxi)-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro
manona con hidrocloruro de cloruro de 2-(hexametilenimino)
etilo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 2,2-di
metil-7-(2-(N-hexametilenimino)etoxi)-4-cromanona aislada -
como hidrocloruro (11%) p.f. 136-138, a partir de acetato
10 de etilo.

Farmacología

El hidrocloruro de 2,2-dimetil-7-(2-(N-hexame-
tilenimino(etoxi)-4-cromanona produjo francos efectos sobre
el comportamiento a dosis superiores a 30 mg/kg p.o. y era
15 letal a 900 mg/kg p.o. en el ratón.

El compuesto era eficaz contra la agresión de-
bida a catapresan (DE₅₀ 64 mg/kg p.o.) en el ratón.

EJEMPLO 15

2,2-dimetil-7-(1-dimetilamino-2-propoxi)-4-cromanona y

20 2,2-dimetil-7-(2-dimetilamino-1-propoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-
cromanona con hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoisopro-
pilo según lo descrito en el ejemplo 1 (a) se obtuvo una mez-
cla de 1:1 de 2,2-dimetil-7-(1-dimetilamino-2-propoxi)-4-
25 cromanona y 2,2-dimetil-7-(2-dimetilamino-1-propoxi)-4-croma-
nona (rendimiento total 43%).

EJEMPLO 16

7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona

30 Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2-metil-4-cromo-
na con hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, se



1 gún lo descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona aislada como hidrocloreuro (27%), p.f. 166-168º de acetona.

EJEMPLO 17

5 2-metil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2-metil-4-cromanona con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo según el método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo 2-metil-7-(2-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreuro (32%), p.f. 199-203º a partir de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 18

2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con 2-bromoetanol según el método descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-hidroxi-etoxi)-4-cromanona (15%) que se convirtió en su p-tosilato (61%), p.f. 111-112º por la acción de un equivalente de cloruro de p-tosilo en piridina. La reacción del tosilato disuelto en etanol con un exceso de una solución al 33% de metilamina en etanol durante 5 días a la temperatura ambiente dió lugar a 2,2-dimetil-7-(2-metilaminoetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreuro (21%) p.f. 195-197º.

EJEMPLO 19

7-(4-piridilmetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona

25 Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,5-trimetil-4-cromanona con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo, según lo descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 7-(4-piridilmetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona (40%), p.f. 92-94º de óter de petróleo viano (p.e. 60-80º).

30

405568



1

Farmacología

La 7-(4-piridilmetoxi)-2,2,5-trimetil-4-cromanona produjo francos efectos sobre el comportamiento a dosis superiores a 30 mg/kg en el ratón.

5

El compuesto era eficaz contra convulsiones inducidas por el electrochoque (DE₅₀ 52 mg/kg p.o.). También antagonizó la agresión debida a catapresan (DE₅₀ 64 mg.kg p.o.) en el ratón.

EJEMPLO 20

10

2,2,8-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,8-trimetil-4-cromanona con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo según el método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo 2,2,8-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreuro - (22%) p.f. 210-212° a partir de etanol/éter.

15

EJEMPLO 21

5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 5,7-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo según el método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo 5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como dihidrato de hidrocloreuro (35%), p.f. 204-208° a partir de metanol /acetato de etilo.

20

EJEMPLO 22

25

6-cloro-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

Haciendo reaccionar 6-cloro-7-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo según el método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo 6-cloro-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreuro (34%), p.f. 194-197° a partir de metanol/aceta-

30

405568



1 to de etilo.

EJEMPLO 23

6-bromo-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 6-bromo-7-hidroxi-2,2-dime-
til-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 4-picolilo -
según el método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo 6-bromo-
2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como --
hidrocioruro (37%), p.f. 197-199 a partir de metanol/aceta-
to de etilo/éter.

10 EJEMPLO 24

7-(2-diisopropilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona

Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cro-
manona con hidrocioruro de cloruro de 2-diisopropilaminoeti-
lo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 7-(2-
15 diisopropilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-cromanona aislada como
hidrocioruro (68%) p.f. 184-185 a partir de acetona.

EJEMPLO 25

Oxima de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona

Una solución de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilamino-
20 etoxi)-4-cromanona (1,56 g), acetato sódico (1,56 g) e hi-
drocloruro de hidroxilamina (1,56 g) en etanol acuoso se -
hizo hervir bajo reflujo durante 2 horas, luego se echó en
agua. El precipitado resultante se recristalizó a partir de
metanol para dar 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-croma-
25 nona-oxima (1,18 g, 62%), p.f. 171-172.

EJEMPLO 26

Metoyoduro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromano-
na.

30 Yoduro de metilo (1,1 g) se agregó a la solución
de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona (1,3 g)

405568



1 en acetona (10 ml), obteniéndose un precipitado inmediato de la sal de metoyoduro, p.f. 225-226,5º.

EJEMPLO 27

2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-hidroxi-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, según se describió en el Ejemplo 1(a) se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-5-hidroxi-4-cromanona aislada como hidrocioruro (20%), p.f. 223-224º.

EJEMPLO 28

7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,8-trimetil-4-cromanona

10 Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,8-trimetil-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo según lo descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,8-trimetil-4-cromanona (34%), p.f. 77-79º a partir de éter, convertida en su hidrocioruro, p.f. 222-224º.

EJEMPLO 29

2,2-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona

20 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-6-hidroxi-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtuvo 2,2-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocioruro (47%), p.f. 208-209º.

EJEMPLO 30

2,2-dimetil-7-(2-(N-metil-N-bencilamino)etoxi)-4-cromanona

25 Haciendo reaccionar 2,2-dimetil-7-hidroxi-4-cromanona con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)-N-metilbencilamina según el método descrito en el Ejemplo 1 (a) se obtuvo 2,2-dimetil-7-(2-(N-metil-N-bencilamino)etoxi)-4-cromanona aislada como hidrocioruro (37%), p.f. 186-187º C a partir

30



405568

1 de acetona/etanol.

EJEMPLO 31

2-n-butil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona

5 Haciendo reaccionar 2-n-butil-7-hidroxi-2-metil-4-cromanona con hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, según lo descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtuvo 2-n-butil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2-metil-4-cromanona, aislada como hidrocloreto (29%) p.f. 155-159°.

EJEMPLO 32

10 5-etil-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

15 Haciendo reaccionar 5-etil-7-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con hidrocloreto de cloruro de 4-picolilo, según el método descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 5-etil-2,2-dimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona aislada como hidrocloreto (42%), p.f. 191-194° a partir de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 33

2-butil-2-metil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

20 Haciendo reaccionar 2-butil-7-hidroxi-2-metil-4-cromanona con hidrocloreto de cloruro de 4-picolilo, según el método descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 2-butil-2-metil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona (52%), p.f. 105-108° a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.

EJEMPLO 34

25 2,2,6-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

30 Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,6-trimetil-4-cromanona con hidrocloreto de cloruro de 4-picolilo, según el método descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 2,2,6-trimetil-7-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona (23%), p.f. 121-123° a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.



405568

1

EJEMPLO 35

2,2-dimetil-6-(4-piridilmetoxi)-4-cromanona

5

Haciendo reaccionar 6-hidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 4-picolilo, según el método descrito en el Ejemplo 6, se obtuvo 2,2-dimetil-6-(4-piridilmetoxi)4-cromanona (28%), p.f. 103-104º a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.

EJEMPLO 36

7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,6-trimetil-4-cromanona

10

Haciendo reaccionar 7-hidroxi-2,2,6-trimetil-4-cromanona con hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo según lo descrito en el Ejemplo 1 (a), se obtuvo 7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,6-trimetil-4-cromama, aislada como hidrocioruro (7%), p.f. 205-206º.

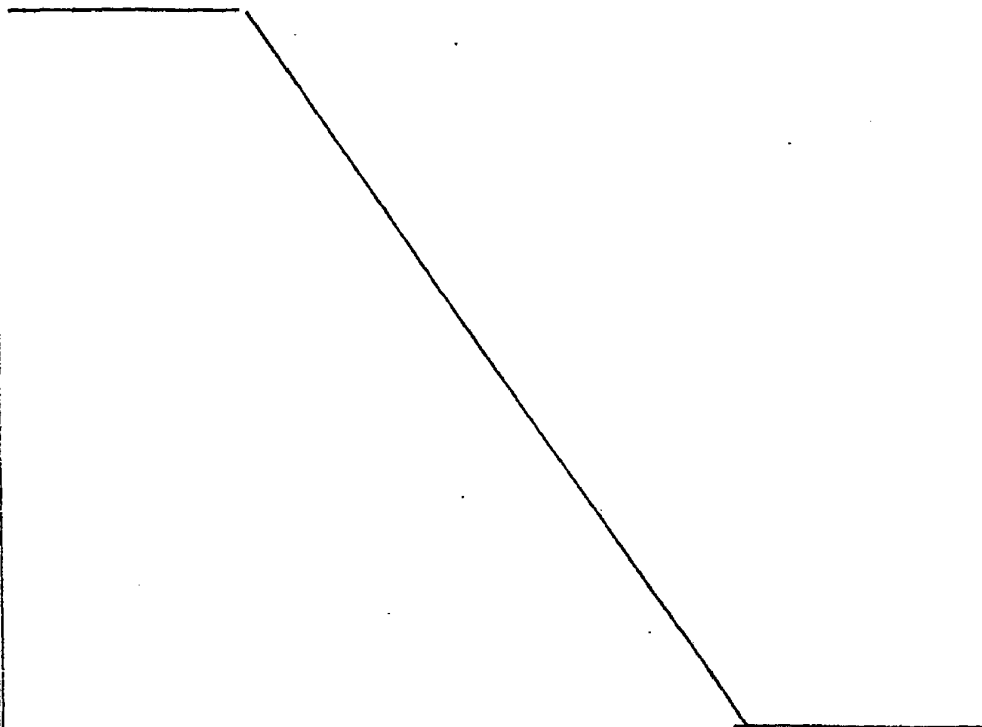
15

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

20

25

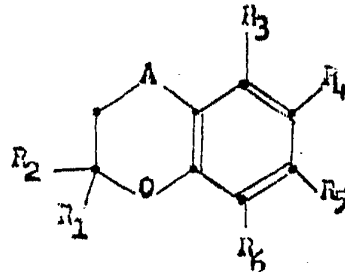
30



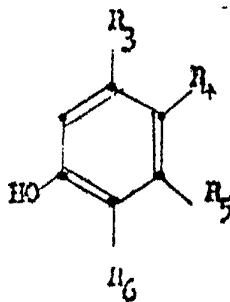


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de cromanona de fórmula general



donde A es un grupo carbonilo o una oxina, semi-carbazona o hidrazona derivada del mismo, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno o grupos alquílicos inferiores; uno o dos de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ son grupos etéreos básicos de fórmula -O.X.Y. (donde X es un grupo alquileo inferior e Y es un grupo piperidilo, piridilo o morfolino, un grupo piperidilo, piridilo o morfolino substituído con un grupo alquilo o un grupo NR₇R₈ donde R₇ y R₈ son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o R₇ y R₈ conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico teniendo 5 a 8 átomos de carbono) y los grupos restantes R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, hidroxilo, alcóxilo, inferior o aciloxi inferior; y sales farmacéuticamente aceptables y derivados cuaternarios de tales cromanonas, cuyo procedimiento está caracterizado porque un compuesto de fórmula



25

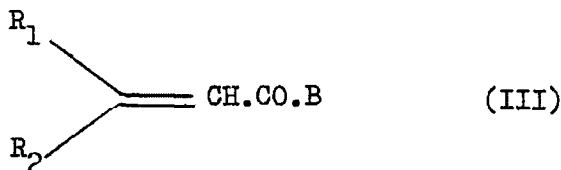
30

Rej

405568



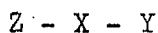
1 (donde uno o dos de los grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son grupos
hidroxílicos y los grupos restantes R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son ca-
da uno un átomo hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, al
coxilo inferior o aciloxi inferior) es sometido a: (a) reac-
5 ción con un ácido o su derivado de fórmula general



10 donde R_1 y R_2 son cada uno átomos de hidrógeno o grupos al-
quilos inferiores y B es un átomo de cloro o bromo, o un
grupo hidroxílico o un grupo $O.CO.CH = CR_1R_2$, (b) eterifi-
cación de uno o más de los grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 que pueden
ser hidroxilo para formar uno o más grupos etéreos básicos
15 de fórmula $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$; realizándose las etapas (a) y (b)
en cualquier orden y (c) optativamente convirtiendo la 4-cro-
manona resultante en su oxina derivada, semicarbazona o de-
rivado de hidrazona, en cualquier punto durante la etapa -
(a) o después de ella.

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a
cabo antes de la etapa (b).

25 3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la etapa -
(b) se lleva a cabo eterificando uno o más de los grupos -
 R_3 , R_4 , R_5 y R_6 que puede ser hidroxilo con un compuesto de
fórmula general:



30 o una sal de adición con ácido del mismo, donde X e Y son
como se definió en la reivindicación 1 y Z representa un -

Be

4055684



1 grupo fácilmente desplazable por ataque nucleófilo por un grupo hidroxilo fenólico o un anión fenóxido.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la etapa
5 (b) se lleva a cabo: (i) convirtiendo uno o más de los grupos R_3 , R_4 , R_5 y R_6 que puede ser hidroxilo en un grupo de fórmula $-O.X.Z'$, donde X es como se definió en la reivindicación 1 y Z' es un halógeno, un grupo alquilsulfonato o arilsulfonato; e (ii) haciendo reaccionar el grupo producido
10 $-O.X.Z'$ con un compuesto de fórmula HY, o una sal de adición con ácido del mismo, donde Y es como se definió en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base.
15

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la base es carbonato sódico o carbonato potásico.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 6, caracterizado porque Z re
20 presenta un grupo cloruro o bromuro.

8. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CROMA-
NONA.

Rey

405568



1

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 4 de Agosto de 1972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30