

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO (21) 436.029	(10) A 1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 25.3.75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 13231/74	(32) FECHA 26.3.74	(33) PAIS Gran Bretaña
--	-----------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D //A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CROMANOLES
---

(71) SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED.-
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.
--

(72) INVENTOR (ES) Charles Sylvester Fake, británico, el cual ha cedido sus derechos a la Cía. solicitante.
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--



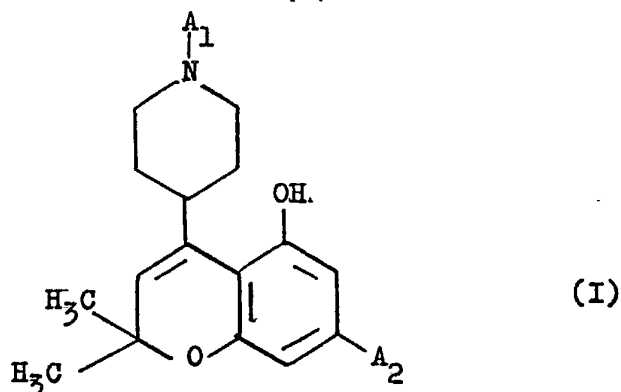
1

Esta invención se refiere a agentes anti-hipertensores con un buen nivel de actividad junto con un bajo nivel de toxicidad.

5

En la patente inglesa nº 1.360.009 se describe, entre otros, los compuestos de fórmula (I):

10



15

y sus sales, ésteres y éteres, donde A<sub>1</sub> es un grupo hidrocarburo de 1-20 átomos de carbono y A<sub>2</sub> es un grupo alquilo de 1-20 átomos de carbono. Se sabe ahora que estos compuestos poseen un buen nivel de actividad anti-hipertensora. Sin embargo, el estudio detallado ha demostrado que los compuestos descritos en esa patente presentan un nivel de toxicidad renal que, aunque no es tan alto que excluya el uso de los compuestos de fórmula (I) como anti-hipertensores a corto plazo, es suficientemente alto para sugerir que no pueden ser adecuados en absoluto durante una terapia prolongada.

20

25

Se ha conseguido un considerable avance con el desarrollo de los compuestos específicamente descritos en la patente belga nº 794.630. Los compuestos preferidos de esta patente son los de fórmula (II):

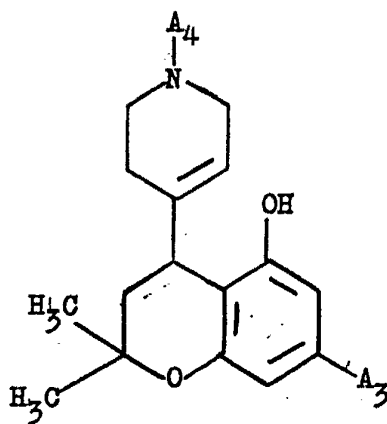
30



1975

1

5



(II)

10

y sus sales, donde  $A_3$  es un grupo alquilo de 4 a 10 átomos de carbono y  $A_4$  es un grupo hidrocarburo de 7 a 12 átomos de carbono, preferiblemente un grupo aralquilo. Se ha encontrado que estos compuestos presentan un buen nivel de actividad anti-hipertensora unido a una baja actividad depresora del sistema nervioso central y a una mejor toxicidad renal.

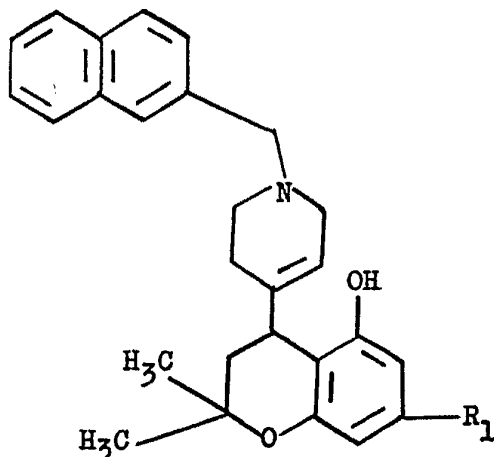
15

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que un pequeño subgrupo de compuestos de fórmula (III) presenta un buen nivel de actividad anti-hipertensora junto con un nivel especialmente bajo de actividad depresora del sistema nervioso central y un nivel considerablemente reducido de toxicidad renal. En la actualidad, no puede darse ninguna explicación de esta mejora de propiedades pero los ensayos repetidos la han confirmado.

20

Esta invención proporciona compuestos de fórmula (III):

25



30

(III)



1 y sus sales, hidratos, éteres y derivados acílicos, donde  $R_1$  es un grupo alquilo de 5 a 7 átomos de carbono que es de cadena lineal o está  $\alpha$ -sustituído o  $\alpha, \alpha$ -disustituído con un grupo o dos grupos metilo.

5 Adecuadamente,  $R_1$  es un grupo n-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-heptilo o 2-metil-2-hexilo.

10 Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (III) comprenden las sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, sales cuaternarias y sales del hidroxilo fenólico, como las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ácidos farmacéuticamente aceptables, adecuados para uso en la formación de sales, comprenden los ácidos monobásicos como clorhídrico, bromhídrico, acético, propiónico y similares y los ácidos polibásicos como sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico, málico, succínico, tartárico y similares o cualquier otro ácido convencionalmente empleado en la práctica farmacéutica. En general, se prefiere las sales de adición de ácidos, especialmente la de los ácidos polibásicos.

20 Los derivados acílicos adecuados de los compuestos de fórmula (III) son aquellos en los que el átomo de oxígeno fenólico está sustituido con un grupo  $CO_2R_2$ ,  $CO_2R_2$  o  $BO-NHR_3$ , donde  $R_2$  es un grupo alquilo, alquenoilo o arilo opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo,  $\beta$ -hidroxietilo,  $\beta$ -carbocxi-  
25 etilo, propilo, butilo, pentilo, bencilo o similares y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $R_2$ .

30 Los éteres adecuados de los compuestos de fórmula (III) son aquellos en los que el oxígeno fenólico está sustituido con un grupo  $R_2$  como el definido anteriormente.

Normalmente, el grupo  $R_2$  presente en los ésteres de

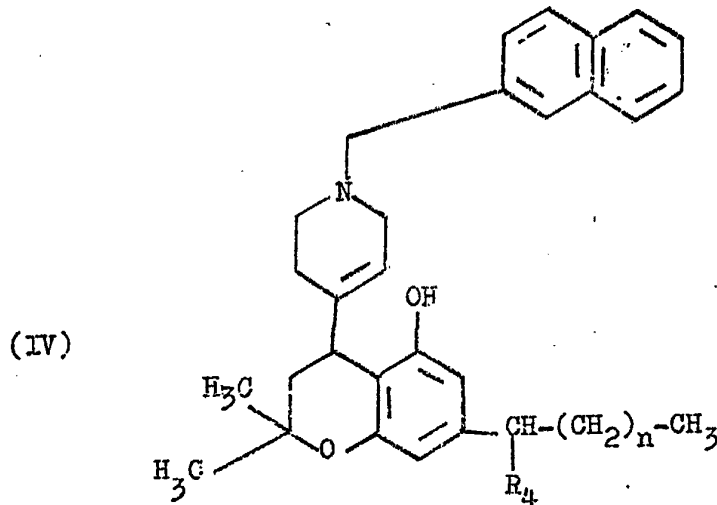


1 los derivados acíclicos de los compuestos de fórmula (III)  
contendrá de 1 a 7 átomos de carbono y más habitualmente no  
más de 5 átomos de carbono.

5 En general, los hidratos de los compuestos de fórmula  
la (III) son monohidratos.

En nuestras manos, muchos éteres y derivados acíli-  
cos de los compuestos de fórmula (III) han presentado tenden-  
cia a una actividad similar a la del compuesto padre, pero  
en general preferimos utilizar los compuestos de fórmula (III)  
10 que contienen un grupo hidroxilo fenólico libre.

Los compuestos preferidos de fórmula (III) son los de  
fórmula (IV):



y sales e hidratos de los mismos, donde  $\text{CHR}_4(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  contie-  
ne de 5 a 7 átomos de carbono,  $\text{R}_4$  es un átomo de hidrógeno o  
un grupo metilo y  $n$  es 2-5.

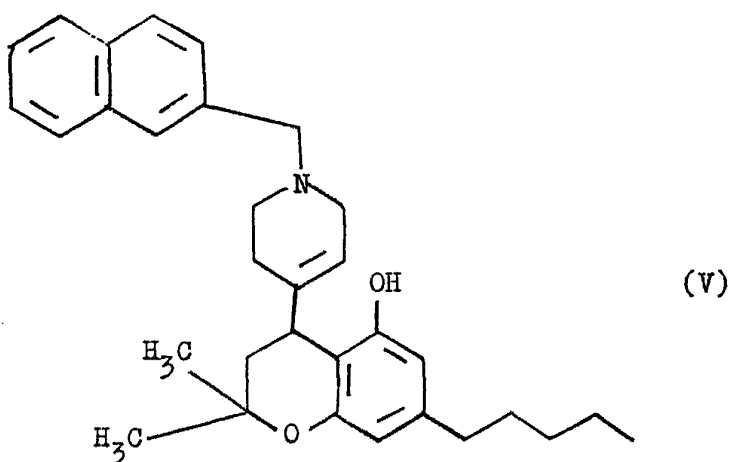
25 Los compuestos de fórmula (IV) especialmente adecua-  
dos son aquellos donde  $n$  es 3 ó 4.

Los compuestos preferidos de fórmula (IV) son aque-  
llos donde  $n$  es 3.

30 Los compuestos de esta invención que creemos que son  
de toxicidad especialmente baja son los de fórmula (V):

1

5



10

y sus ésteres y derivados acílicos y las sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.

Un aspecto especialmente preferido de esta invención es el compuesto de fórmula (V) y su éter metílico y sus derivados acetílicos y sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13

El compuesto de fórmula (V) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus hidratos son especialmente preferidos.

20

Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) pueden existir como formas ópticas diferentes. Normalmente utilizamos las mezclas racémicas de estos compuestos pero también pueden emplearse las formas ópticamente puras.

25

Como ya se ha dicho anteriormente, los compuestos de fórmula (III) son agentes anti-hipertensores. Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

Las composiciones de la invención pueden ser administradas por vía oral o parenteral. Las formulaciones orales típicas son píldoras, tabletas, cápsulas, sobres, gránulos, polvos, goma de mascar, suspensiones, emulsiones y solucio-



MAR. 1975

1 nes; las formulaciones orales especialmente preferidas son  
las tabletas y cápsulas. Cuando sea apropiado y necesario,  
las formulaciones pueden contener diluyentes, agentes ligan-  
tes, agentes dispersantes, agentes tensoactivos, agentes lu-  
5 bricantes, materiales de revestimiento, agentes reguladores  
del pH, agentes aromatizantes, agentes colorantes, disolven-  
tes, agentes espesantes, agentes suspensores, edulcorantes o  
cualesquiera otros aditivos farmacéuticamente aceptables, por  
ejemplo gelatina, manitol, lactosa, almidón, talco, esteara-  
10 to magnésico, ácido esteárico, aceites hidrogenados, poli-  
glicoles y jarabes, de acuerdo con la práctica convencional.  
Cuando las formulaciones son tabletas y similares, represen-  
tan dosis unitarias previamente medidas pero en el caso de  
los gránulos, polvos, suspensiones y similares, las formula-  
15 ciones pueden ser presentadas como dosis previamente medidas  
o en contenedores de dosis múltiples de los cuales pueden re-  
tirarse las dosis unitarias apropiadas.

La forma inyectable puede ser generalmente una solu-  
ción acuosa (aunque, si es necesario, puede utilizarse una  
20 solución no acuosa), una suspensión o una emulsión en un lí-  
quido farmacéuticamente aceptable (v.g. agua estéril exenta  
de pirógenos o aceites parenteralmente aceptables) o una mez-  
cla de líquidos que puede contener agentes bacteriostáticos,  
antioxidantes u otros preservativos, reguladores del pH  
25 (preferiblemente en el intervalo fisiológico de pH de 6,5 a  
7,0), solutos para que la solución sea isotónica con la san-  
gre, agentes espesantes, agentes suspensores u otros aditi-  
vos farmacéuticamente aceptables. Estas formas se presentan  
en dosis unitarias tales como un frasco del que puede reti-  
30 rarse la dosis apropiada o en forma sólida o concentrada



1975

1

que puede ser utilizado para preparar rápidamente una formulación inyectable. Todas las formulaciones para inyección se esterilizan.

5

Normalmente, se prefieren las composiciones administrables por vía oral debido a su mucha mayor facilidad de administración.

10

Análogamente, se prefieren normalmente las formas de dosificación que contienen cantidades fijas, previamente determinadas, debido a la necesidad de precisión en la administración.

15

Una forma especialmente adecuada de la composición farmacéutica de esta invención comprende una dosis sólida, configurada, que contienen de 0,05 a 500 mg, por ejemplo 0,1 a 250 mg, de un compuesto de fórmula (III) o de una sal, éster o éter del mismo, farmacéuticamente aceptable. Todavía mejor esta fórmula de dosificación es una tableta, una cápsula o una dosis unitaria convencional similar.

20

Las dosis unitarias que pueden ser especialmente adecuadas para la administración oral a los adultos humanos comprenden las dosis sólidas configuradas que contienen de 0,5 a 200 mg, por ejemplo 1,5 a 150 mg, de un compuesto de fórmula (V) o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

25

Si se desea, las composiciones de esta invención pueden contener otros agentes anti-hipertensores y/o diuréticos.

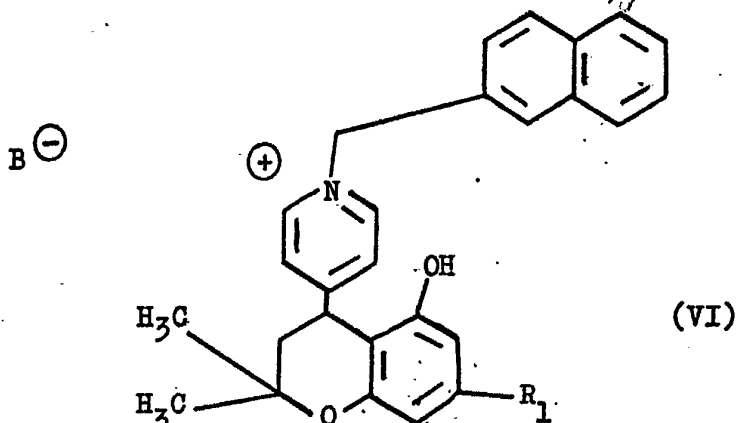
30

En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III) como los definidos anteriormente, cuyo procedimiento comprende la reducción de un compuesto de fórmula (VI):



1

5



10

o una sal o éter del mismo, donde  $R_1$  es el definido en relación con la fórmula (III) y  $B^-$  es un anión y después, si se desea, acilar un grupo hidroxilo fenólico libre o salificado de forma convencional.

Adecuadamente,  $B^-$  es  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $CH_3-SO_2-O^-$ ,  $CH_3-C_6H_4-SO_2-O^-$  y similares.

15

La reacción se lleva a cabo preferiblemente mediante un hidruro complejo tal como borohidruro, por ejemplo borohidruro sódico.

20

La reacción puede tener lugar a cualquier temperatura no extrema. Como es normal en estas reacciones, cuanto más baja sea la temperatura utilizada, mayor es el periodo requerido para las reacciones. En el caso más adecuado, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre  $0^\circ$  y  $100^\circ C$ , por ejemplo entre  $5^\circ$  y  $80^\circ C$ . Con frecuencia es conveniente efectuar la reacción a la temperatura ambiente.

25

La reducción tendrá lugar normalmente en un disolvente orgánico, de forma convencional. Si se emplea borohidruro sódico, son disolventes adecuados los alcoholes inferiores o mezclas de alcoholes inferiores y agua. El metanol acuoso o el etanol acuoso son disolventes especialmente convenientes para esta reacción.

30

Algunos de los productos de reacción o materiales de

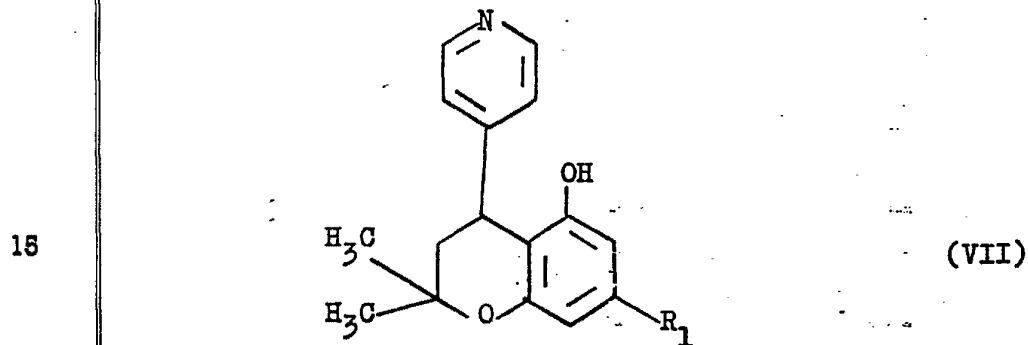


1 partida pueden ser sometidos a oxidación aérea en solución.  
Por consiguiente, con frecuencia es ventajoso preparar y  
aislar los compuestos de la invención en atmósfera inerte,  
por ejemplo bajo nitrógeno.

5 Los intermediarios útiles de fórmula (VI) son tam-  
bién nuevos y constituyen un aspecto de esta invención.

Los compuestos de fórmula (VI) donde R<sub>1</sub> es un grupo  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> son compuestos nuevos especialmente útiles.

10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser preparados  
por reacción de un compuesto de fórmula (VII):



20 o una sal o éter del mismo, donde R<sub>1</sub> es el definido en rela-  
ción con la fórmula (III), con 2-bromometilnaftileno, 2-clo-  
rometilnaftileno o su equivalente químico.

25 Los monohidratos de los nuevos compuestos de esta in-  
vención pueden prepararse disolviendo o preparando el com-  
puesto no hidratado puro de fórmula (I) en metanol acuoso y  
cristalizando el producto. Una vez formados, los monohidra-  
tos de esta invención presentan poca tendencia a volver a la  
forma anhidra, por ejemplo, los monohidratos pueden ser re-  
cristalizados en éter de petróleo (60-80°C) e incluso pueden  
ser calentados en una estufa a 105°C para dar un líquido  
30 transparente que se enfría formando un vidrio del que pueden  
volver a formarse los cristales del monohidrato por tritura-



1 ción con éter de petróleo (60-80°C).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos de los compuestos de esta invención y sus efectos farmacológicos:

5

EJEMPLO 1

7-(2-Hexil)-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahydro-4-piridil]-2,2-dimetilcroman-5-ol

10 Se disuelven 6,78 g de 7-(2-hexil)-2,2-dimetil-4-(4-piridil)croman-5-ol y 4,86 g de 2-bromometilnaftaleno en 100 ml de acetona (bajo nitrógeno) y se calienta a reflujo (bajo nitrógeno) durante 23 horas. Por concentración a pequeño volumen seguido de adición de éter, precipitan 9,85 g de bromuro de 1-(2-naftilmetil)-4-[7-(2-hexil)-2,2-dimetil-5-hidroxicroman-4-il]piridinio. Por recristalización en etanol/éter dietílico se obtienen 7,37 g (66 %) de producto puro, 138-141°C.

15

20

Se disuelven 7,37 g de la sal cuaternaria en una mezcla de 150 ml de etanol y 50 ml de agua y la solución se agita a la temperatura ambiente mientras se añade poco a poco, a lo largo de 30 minutos, un exceso de borohidruro sódico (1,1 g). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos más a la temperatura ambiente y se añaden 150 ml de agua seguido de 300 ml de éter. Se separa la capa orgánica, se lava con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida para dar 5,91 g del producto crudo. Este producto crudo se disuelve en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo (60-80°) y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

25

30

Se obtienen 2,18 g de 7-2(2-hexil)-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahydro-4-piridil]-2,2-dimetilcroman-5-ol



1 en forma de sólido amorfo, p.f. 49-52°C.

EJEMPLO 2

(a) 7-n-Pentil-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-2,2-dimetilcroman-5-ol

5 Se disuelven 16,8 g de 7-n-pentil-2,2-dimetil-4-(4-piridil)croman-5-ol y 16,8 g de 2-bromometilnaftaleno en 380 ml de acetona seca y la mezola se calienta a reflujo durante 2,5 horas, bajo nitrógeno. La solución de color castaño claro se deja en reposo durante 72 horas a la temperatura ambiente (aproximadamente 17°C) bajo nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se han depositado de la solución 26,9 g de unos cristales incoloros de bromuro de 1-(2-naftilmetil)-4-[7-n-pentil-2,2-dimetil-5-hidroxicroman-4-il] piridinio (p.f. 198-200°C).

15 Se disuelven 26,9 g de la sal cuaternaria en una mezcla de 330 ml de etanol y 110 ml de agua, bajo nitrógeno y se añaden poco a poco a la solución agitada, durante 0,5 horas, 3,5 g de borohidruro sódico. Una vez terminada la adición, la suspensión se agita durante media hora más y después se diluye con 500 ml de éter y 300 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y evapora a vacío para dar 22,3 g del producto crudo en forma de espuma amarilla. Este material crudo se purifica por cromatografía en columna (utilizando Kieselgel 60 y acetato de etilo) para dar 7-n-pentil-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-2,2-dimetilcroman-5-ol en forma de sólido amorfo amarillo pálido, p.f. 49-51,5°C. (Recristalizado de éter de petróleo 60-80° para dar agujas incoloras, p.f. 78-80°C).



1 (b) Se disuelven 4,70 g de tetrahidropiridina y 1,50 g  
de ácido D-(+)-tartárico en etanol y la solución se evapora  
a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco  
no cristalino, p.f. 95-115°C (desc.). Por cristalización en  
5 etanol/éter dietílico se obtiene la sal D-(+)-tartrato hi-  
drógeno en forma de microcristales incoloros, p.f. 105-  
125°C (desc.).

(c) Análogamente, se disuelven 1,41 g de tetrahidropi-  
ridina y 0,63 g de ácido cítrico en acetona y la solución  
10 se evapora para dar la sal citrato dihidrógeno en forma de  
microcristales incoloros, p.f. 75-100°C (desc.). (en aceto-  
na/éter dietílico).

(d) Análogamente, se disuelven 1,22 g de tetrahidropiri-  
dina en 50 ml de etanol y se añaden 0,50 ml de ácido sulfúri-  
15 co 5 N. Después la solución se evapora a sequedad y la espu-  
ma amorfa resultante se cristaliza dos veces en etanol para  
dar 0,85 g de la sal sulfato en forma de microcristales in-  
coloros, p.f. 141-151°C (desc.).

(e) Análogamente, se disuelven 1,22 g de tetrahidropiridi-  
20 na y 0,15 g de ácido succínico en cloroformo y la solución  
se evapora a sequedad. La espuma residual se tritura bajo  
éter para dar 1,20 g de la sal succinato en forma de micro-  
cristales incoloros, p.f. 114-119°.

EJEMPLO 3

25 Monohidrato de 7-n-pentil-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetra-  
hidro-4-piridil]-2,2-dimetilcroman-5-ol

Una muestra de la base libre anhidra producida en el  
Ejemplo 2a se recrystaliza en la cantidad mínima de metanol  
acuoso para dar el compuesto del título, p.f. 80-100°C apro-  
30 ximadamente.



EJEMPLO 4

Biología

(i) Cuando se ensayan por administración oral sobre ratas hipertensas tratadas con desoxicorticosterona.NaCl, los compuestos de los Ejemplos 2 y 3 producen los siguientes resultados aproximados, que pueden ser tomados como guía aproximada en cuanto al orden de actividad de los compuestos:

Dosis (mg/kg)	Ej. nº	Número de animales en el grupo	Número de animales muertos en el ensayo	% de reducción aproximada en la presión sanguínea sistólica		
				4 h	4 h	24 h
10	{ 2a	6	0	4	11	10
		6	0	1	9	3
	{ 3	6	0	12	16	10
		6	0	9	13	7
15	{ 2a	6	0	16	25	17
		6	0	21	23	7
		6	0	10	30	28
	{ 2d	6	0	14	25	6
		6	0	26	32	38
{ 3	6	0	29	25	26	
	{ 2a	6	0	No ensayado		
{ 3		3	0	25	21	29

Todas las ratas que recibieron la dosis de 1000 mg/kg del Ejemplo 3 padecían de diarrea profusa y dos de las ratas que recibieron la dosis de 300 mg/kg presentaron ligera diarrea. No se observó diarrea en las ratas que recibieron 300 mg/kg del Ejemplo 2a. Tampoco se observó diarrea con el Ejemplo 2a en ratas normotensoras a 1000 mg/kg por vía oral o en ratones a 900 mg/kg por vía oral. No se observó ninguna evidencia definida de sedación o ptosis a ninguna de las dosis anteriores con ambos ejemplos.

En las ratas hipertensas tratadas con desoxicorticos-



1 terona/NaCl, la reserpina producía caídas de la presión sis-  
tólica (superiores al 20 %) a dosis de 1-10 mg/kg por vía  
oral y la  $\alpha$ -metildopa era eficaz a 100-300 mg/kg p.o. Tam-  
bién se observó ocasionalmente ptosis, sedación y diarrea  
5 en la dosis de 10 mg/kg de reserpina.

(ii) El compuesto del Ejemplo 3 fue administrado por vía  
oral a una dosis de 100 mg/kg a dos gatos hipertensos rena-  
les. En un gato se produjo una caída máxima de 55 mm Hg  
(28 %) en la presión sanguínea sistólica y de 25 mm Hg (29 %)  
10 en la presión sanguínea diastólica y en el otro gato se pro-  
dujo una caída de 45 mm Hg (24 %) en la presión sanguínea  
sistólica y de 35 mm Hg (22 %) en la presión sanguínea dias-  
tólica. Estas caídas máximas de la presión sanguínea se pro-  
dujeron al cabo de 2-3 horas después de administrar la do-  
sis y la presión sanguínea volvió a los niveles anteriores  
15 a la dosis al cabo de 24 horas. El ritmo cardiaco permane-  
ció prácticamente inalterado durante todo el estudio. El com-  
puesto no ejerció ningún efecto sobre el tamaño de la pupila  
y sobre la motilidad gastrointestinal y no produjo sedación  
20 a este nivel de dosis.

(iii) El tratamiento de perros y gatos normotensos con 2 ó  
3 dosis diarias de 100 o 300 mg/kg p.o. del Ejemplo 3 no pro-  
dujo ningún efecto secundario tal como sedación o diarrea en  
el animal consciente. En el animal anestesiado, este trata-  
25 miento previo no tiene ningún efecto sobre las respuestas  
de la presión sanguínea a la noradrenalina y a la tiramina  
y no reduce la contracción de la membrana nictitante a la  
estimulación del nervio cervical superior. Por el contrario,  
30 2 dosis diarias de reserpina de 3 mg/kg p.o. produjeron se-  
dación y diarrea en el animal consciente y respuestas afec-



1       tadas a la noradrenalina, tiramina y estimulación del nervio  
cervical superior en el animal anestesiado.

5       (iv)       Cuando se administra agudamente a roedores, se ha  
encontrado que el compuesto del Ejemplo 2a reduce las mono-  
aminas cardíacas pero no las cerebrales y, por lo tanto,  
ejerce una acción similar a la de la sirosingopina y meto-  
serpidina (dos análogos de la reserpina introducidos en clínica  
médica como compuestos que reducen la presión sanguínea pero  
10       producen menos sedación que la reserpina). Sin embargo, se  
ha encontrado que el compuesto del Ejemplo 2a es un agente  
antihipertensor más potente que la metoserpidina en las ra-  
tas hipertensas y, aunque es equiactiva con la sirosingopina,  
difiere de esta última porque no produce ningún efecto secun-  
dario observable (sedación, ptosis, diarrea) cuando se admi-  
15       nistra repetidas veces a un nivel de dosis anti-hipertensor  
(100 mg/kg p.o./día).

      En ratones, el compuesto del Ejemplo 2a es considera-  
blemente menos tóxico que la sirosingopina y en especial no  
presenta ninguna actividad sedante. Esta carencia de efecto  
20       sedante en el compuesto del Ejemplo 2a representa un consi-  
derable avance técnico sobre los compuestos conocidos.

EJEMPLO 5

Etilcarbonato de 7-n-amil-2,2-dimetil-4-[1-(2-naftilmetil)-  
1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il] croman-5-ilo

25       Se calientan 2,44 g del producto monohidratado descri-  
to en el Ejemplo 3, 0,80 ml de cloroformiato de etilo y  
1,40 ml de trietilamina en 50 ml de benceno seco a reflujo,  
durante 3 horas. Después la solución se deja enfriar y se  
transfiere a un embudo de separación donde se lava con agua.  
30       Después de secar sobre sulfato magnésico, la solución bencé-



16 MAR 1975

1 nica se evapora a sequedad. El aceite residual se disuelve en éter de petróleo 60-80°, se filtra para separarlo de trazas de materia insoluble y se evapora a sequedad a vacío para dar 2,39 g del etilcarbonato en forma de aceite viscoso.

5 A una dosis oral de 100 mg/kg, el compuesto de este ejemplo produce una reducción del 20 % aproximadamente en la presión sanguínea de ratas hipertensas 6 horas después de la dosis.

EJEMPLO 6

10 Carbamato de 7-n-amil-2,2-dimetil-4-[1-(2-naftil)metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirid-4-il]croman-5-ilo

15 Se introducen en 20 ml de benceno seco 2,44 g del producto monohidratado descrito en el Ejemplo 3 y 0,65 g de cianato sódico. Se añaden gota a gota 1,15 ml de ácido trifluoracético a la mezcla, agitando lentamente y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. (El cianato sódico desaparece lentamente y precipita un sólido blanco).  
20 Se añaden nuevas cantidades de cianato sódico (0,65 g) y ácido trifluoracético (1,15 ml) en suspensión y la mezcla se agita lentamente a la temperatura ambiente durante 7 días. Después se añade agua y la capa orgánica se separa, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico seguida de agua y se seca sobre sulfato magnésico. El benceno se separa a vacío para dar 2,11 g de una espuma incolora que se cristaliza tres veces en acetato de etilo/éter de petróleo 60-80° para dar  
25 0,20 g del carbamato en forma de microcristales incoloros, p.f. 123-129°.

30 A una dosis oral de 100 mg/kg, el compuesto de este ejemplo produce una reducción del 25 % aproximadamente en la presión sanguínea de ratas hipertensas 6 horas después de la



1 dosis.

EJEMPLO 7

Acetato de 2,2-dimetil-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahi-  
dropirid-4-il]-7-n-pentilcroman-5-ilo

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de  
2,43 g del monohidrato de 7-n-pentil-4-[1-(2-naftilmetil)-  
1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il]-2,2-dimetilcroman-5-ol, 0,43 g  
de acetato sódico anhidro y 15,20 ml de anhídrido acético.  
10 Después la mezcla se vierte en 150 ml de agua de hielo con  
agitación y la solución se alcaliniza cuidadosamente con una  
solución de bicarbonato sódico. Después la mezcla se extrae  
con éter y los extractos etéreos se secan sobre carbonato po-  
tásico anhidro y se evaporan para dar 2,43 g de una goma de  
color paja.

15 Purificando por cromatografía en columna sobre gel  
de sílice, utilizando mezclas de acetato de etilo y éter de  
petróleo 60-80° como eluyente, se obtienen 1,63 g del acetato  
deseado en forma de goma incolora que se colorea al perma-  
necer en reposo.

EJEMPLO 8

2,2-Dimetil-5-metoxi-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro-  
pirid-4-il]-7-n-pentilcromano

25 Se hidrogenan 3,90 g de 2,2-dimetil-5-metoxi-7-n-pen-  
til-4-(4-piridil)-2H-cromeno, durante 4,5 horas a 20°C y 30  
psi (2,1 kg/cm<sup>2</sup>), en 100 ml de etanol, en presencia de 0,50 g  
de paladio al 5 % en carbón. Se filtra la solución y se eva-  
pora a sequedad bajo presión reducida para dar 3,90 g de 2,2-  
dimetil-5-metoxi-7-n-pentil-4-(4-piridil)cromano en forma de  
aceite amarillo. (Este compuesto se prepara también con bajo  
30 rendimiento por tratamiento de 2,2-dimetil-7-n-pentil-4-(4-



1 piridil)-croman-5-ol con 1) hidruro sódico y 2) yodometano  
en benceno).

5 Se calientan a reflujo durante 8 horas 4,50 g de  
éste: 4-(4-piridil)cromano, 2,98 g de 2-bromometilnaftaleno  
y 50 ml de acetona. Después de enfriar, se añaden 900 ml de  
éter dietílico y se filtra el precipitado resultante (6,50 g).  
Por recristalización en metanol/éter dietílico se obtienen  
5,89 g de bromuro de 4-(2,2-dimetil-5-metoxi-7-n-pentilcroman-  
4-il)-1-(2-naftilmetil)piridinio en forma de microcristales  
10 de color amarillo pálido, p.f. 177-179°C.

15 Se disuelven 5,86 g de este bromuro de piridinio en  
una mezcla de 70 ml de etanol y 23 ml de agua y se añaden  
poco a poco 0,74 g de borohidruro sódico a la solución agita-  
da, a la temperatura ambiente. Una vez terminada la adición,  
la solución se agita durante media hora más y después se di-  
luye con 300 ml de éter dietílico y 300 ml de agua. Se sepa-  
ra la capa orgánica, se seca sobre carbonato potásico anhidro  
y se evapora a presión reducida. La goma residual (4,96 g)  
20 se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice  
utilizando mezclas de éter de petróleo 60-80° y acetato de  
etilo como eluyente. Se obtienen 2,70 g de 2,2-dimetil-5-me-  
toxi-4-[1-(2-naftilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il]-7-n-  
pentilcromano en forma de aceite naranja.

25 EJEMPLOS 9 - 10

Utilizando procedimientos análogos a los descritos  
en los Ejemplos 1 y 2a, pueden prepararse los siguientes com-  
puestos:

7-(n-hexil)-2,2-dimetil-4-[1-(1-naftilmetil-1,2,5,6-tetrahi-  
dro-4-piridil)]-croman-5-ol.

30

1 7-(2-Octil)-2,2-dimetil-4-[1-(2-naftilmetil-1,2,5,6-tetra-  
hidro-4-piridil)-croman-5-ol.

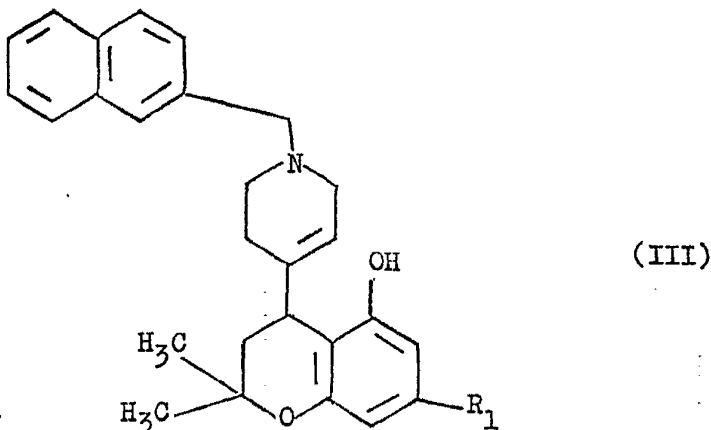
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de  
cromanoles de fórmula (III):

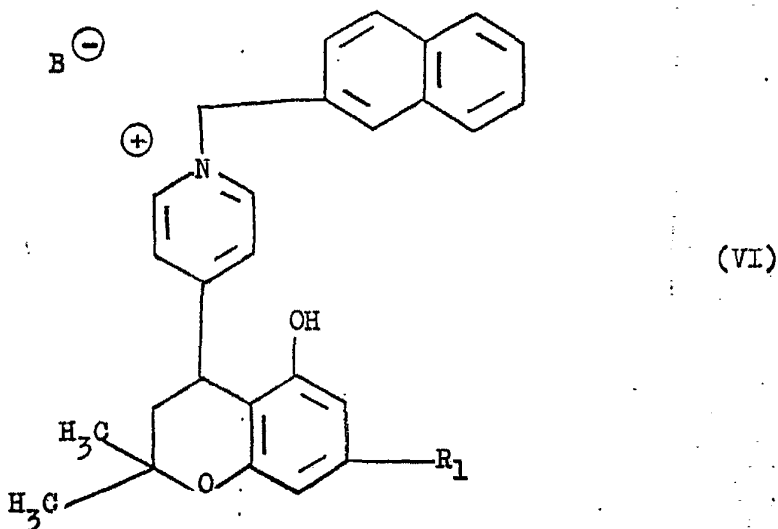
10



15

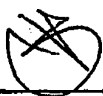
y sus sales, éteres y derivados acílicos, donde  $R_1$  es un  
grupo alquilo de 5 a 8 átomos de carbono que es de cadena  
lineal o está  $\alpha$ -sustituído o  $\alpha$ -disustituído con uno o dos  
grupos metilo; cuyo procedimiento consiste en reducir un  
compuesto de fórmula (VI):

20



25

30



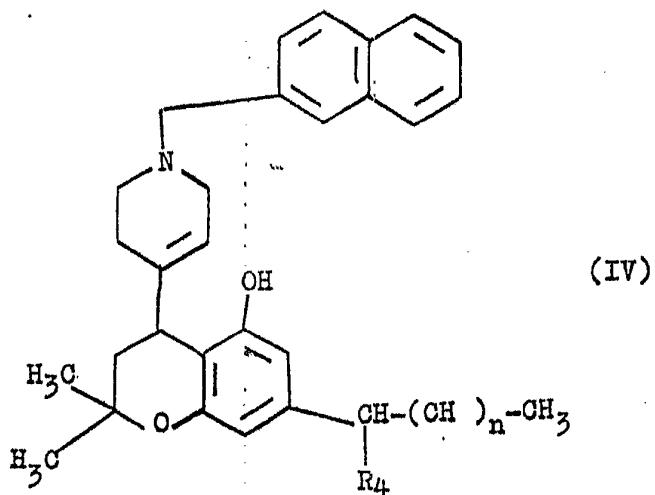
1 o una sal o éter del mismo, donde  $R_1$  es el definido en rela-  
ción con la fórmula (III) y  $B^-$  es un anión, a una tempe-  
ratura comprendida entre  $0^{\circ}C$  y  $100^{\circ}C$  en un alcohol inferior  
o en una mezcla de un alcohol inferior y agua, y después, si  
5 se desea, acilar o eterificar un grupo hidroxilo fenólico,  
libre o salificado, de forma convencional.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
la reducción se efectúa mediante borohidruro sódico.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2,  
10 donde  $R_1$  es un grupo pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 2-hexilo,  
2-heptilo o 2-metil-2-hexilo.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2,  
donde los compuestos de fórmula (III) son compuestos de fór-  
mula (IV)

15



20

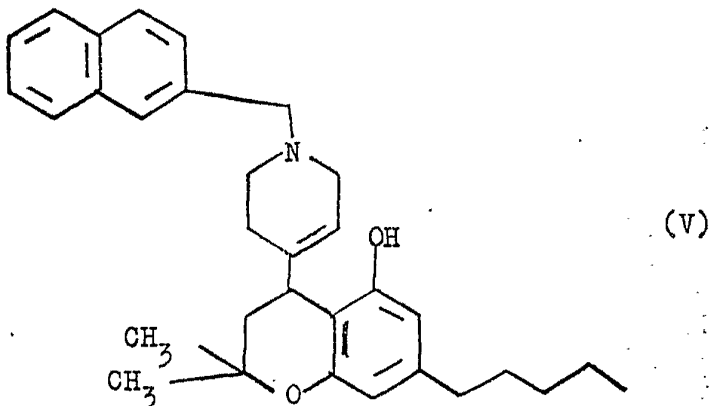
25

tilo y n es 2-5.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde  
n es 3.

30

1           6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2,  
donde los compuestos de fórmula (III) son compuestos de fórmula (V):



y su éter metílico y sus derivados acetílicos y sales farmacéuticamente aceptables.

15           7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2,  
donde el grupo fenólico es eterificado o acilado por un grupo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

8. 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 CROMANOLES.

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

Madrid, 25 marzo de 1975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30

