

439.856

REF. No: CASE B.103
"Anorexic Chromans"

Inventor: COZD/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

- PATENTE DE INVENCION -

Solicitante : BEECHAM GROUP LIMITED

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

Enunciado : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS ETERES BASICOS".

Prioridad : De la solicitud de patente británica No
33549/74 del 30 de Julio de 1.974

CONCEDIDA
14 FEB. 1977

POOR
QUALITY

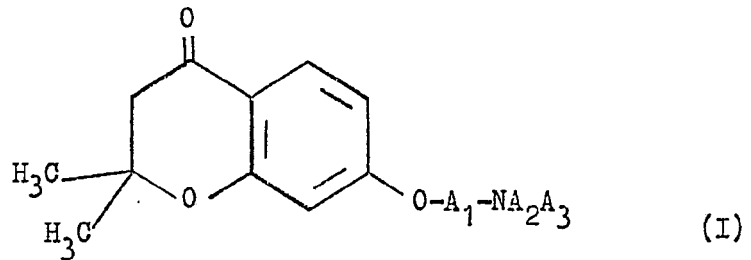
1

Esta invención se refiere a nuevos éteres básicos, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5

En la patente británica nº 1.357.633 se describen, entre otros, compuestos de fórmula (I):

10



15

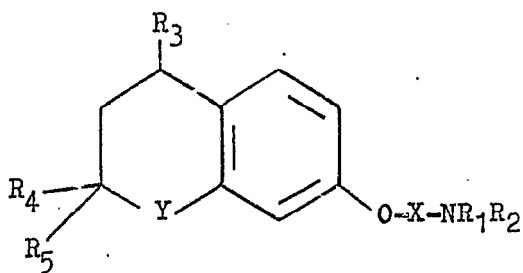
y sales de los mismos, donde A₁ es un grupo alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, A₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y A₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. Se ha demostrado que estos compuestos poseen un grado de actividad modificadora de la disposición de ánimo. Sin embargo, ahora se cree que los compuestos de fórmula (I) son insuficientemente potentes. Ahora se ha descubierto un grupo de compuestos que ejercen una mayor actividad modificadora del estado de ánimo que los compuestos de fórmula (I) y a dosis más altas presentan la utilidad adicional de suprimir el apetito.

20

25

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (II):

1



(II)

5

y sales de los mismos, donde X es un grupo alquileo de 2 a 4 átomos de carbono; Y es un átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH₂; R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, fenilo, toliilo o bencilo o R₂ está unido a R₁ de manera que el grupo NR₁R₂ es un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros; R₃ es un grupo arilo o aralquilo; R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

15

En el sentido utilizado aquí, el término "alquileo" significa un grupo alquilo divalente, lineal o ramificado, que produce un puente con una longitud de 2 átomos de carbono como mínimo entre los átomos de oxígeno y nitrógeno. En el sentido utilizado aquí, el término "arilo" significa fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolidilo o un grupo fenilo sustituido. En el sentido utilizado aquí, el término "aralquilo" significa un grupo CH₂R₆ o CH₂CH₂R₆ donde R₆ es un grupo arilo. El término "grupo fenilo sustituido" significa aquí un grupo fenilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre átomos de flúor, cloro o bromo

25

1 o grupos metoxilo, benciloxi, trifluormetilo, metilo, ni-
tro, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino,
dietilamino, acetamido, hidroxilo, metoxicarbonilo, etoxi-
5 carbonilo, carboxamido, sulfonamido, nitrilo, carboxi, tri-
fluormetoxi, trifluormetiltio, metilsulfonilo, trifluorme-
tilsulfonilo o metiltio.

En el caso más adecuado, R_4 y R_5 son ambos un gru-
po metilo.

10 Los grupos X adecuados son los grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ y
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$. En el caso más adecuado, X es un grupo
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

15 Los grupos R_1 adecuados son el átomo de hidrógeno
y los grupos metilo, etilo, propilo y butilo. Los grupos
 R_2 adecuados son el átomo de hidrógeno y los grupos meti-
lo, etilo y bencilo. Los grupos cíclicos NR_1R_2 adecuados
son pirrolidino, piperidino, piperazinilo, N-metilpiperazi-
nilo, morfolino y grupos similares.

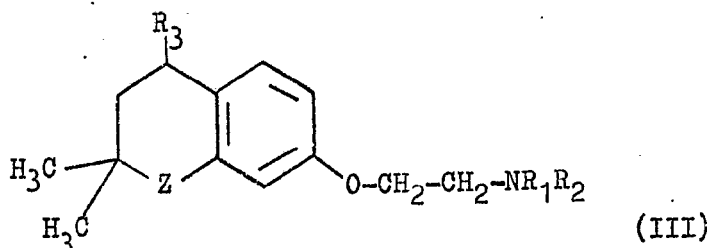
20 Son grupos XNR_1R_2 especialmente adecuados los
grupos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, siendo preferido el
grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En el caso más adecuado, R_3 es un grupo fenilo
o fenilo sustituido. Preferiblemente R_3 es un grupo tri-
fluormetilfenilo.

25 Un significado adecuado de Y es el átomo de azu-

1 fre. Un significado especialmente adecuado de Y es un grupo CH_2 . Un significado preferido de Y es un átomo de oxígeno.

5 Un subgrupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (II) son los de fórmula (III):



y sus sales, donde Z es un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 y R_1 , R_2 y R_3 son los definidos en relación con la fórmula (II).

15 Adecuadamente, Z es un grupo metileno. Preferiblemente, Z es un átomo de oxígeno.

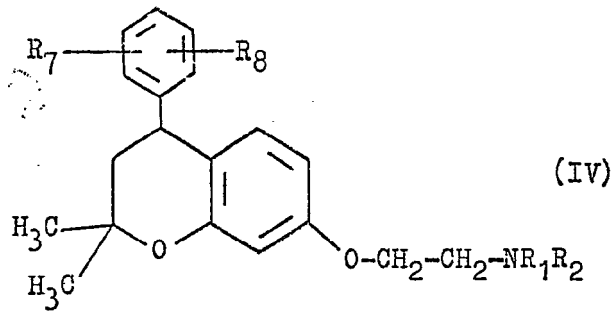
Adecuadamente, R_3 es un grupo fenilo o fenilo monosustituído. Un grupo R_3 especialmente adecuado es el grupo trifluorometilfenilo.

20 NR_1R_2 es adecuadamente un grupo metilamino o dimetilamino, preferiblemente el grupo dimetilamino.

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (III) son los de fórmula (IV):

25

1



5

10

y sus sales, donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II); R_7 está seleccionado entre un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo, metilo, metoxi, nitro, ciano, hidroxilo, amino, dimetilamino, carboxamido, trifluorometiloxi, trifluorometiltio o sulfonamido; y R_8 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo trifluorometilo, metoxi, metilo o nitro.

15

En el caso más adecuado, R_7 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo. En el caso más adecuado R_8 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro y preferiblemente un átomo de hidrógeno.

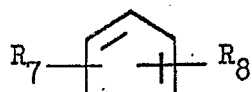
20

Lo más adecuado para los compuestos de fórmula (IV) es que R_1 sea un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R_2 un grupo metilo o etilo. Preferiblemente tanto R_1 como R_2 son un grupo metilo.

25

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (II) son los de fórmula (V):

1



(V)

5

y sales del mismo, donde Z es un átomo de oxígeno o un grupo CH_2 y R_7 y R_8 son los definidos en relación con la fórmula (IV).

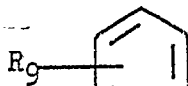
10

En los compuestos de fórmula (V), Z es adecuadamente un grupo CH_2 . En los compuestos de fórmula (V), Z es preferiblemente un átomo de oxígeno.

Los grupos R_7 y R_8 especialmente preferidos son los descritos en relación con la fórmula (IV).

15

Se considera que, compuestos especialmente preferidos dignos de mención son los de fórmula (VI):



(VI)

20

y sales del mismo, donde R_9 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo; R_{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

25

1 o etilo y R_{11} es un grupo metilo o etilo o
está unido a R_{10} de manera que el grupo $NR_{10}R_{11}$
es un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino.

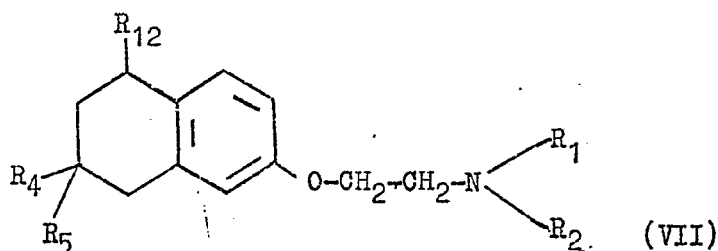
5 En el caso más adecuado, $NR_{10}R_{11}$ no es un grupo
cíclico.

En ciertos compuestos especialmente adecuados de
fórmula (VI), $NR_{10}R_{11}$ es un grupo metilamino. En ciertos
compuestos preferidos de fórmula (VI), $NR_{10}R_{11}$ es un gru-
po dimetilamino.

10 Son compuestos especialmente favorecidos de fór-
mula (VI) aquellos donde R_9 es un grupo meta- o para-tri-
fluormetilo.

Otro subgrupo de compuestos de esta invención que
merece la pena mencionar son los de fórmula (VII):

15



20 donde R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son los definidos en relación con
la fórmula (II) y R_{12} es un grupo trifluormetilfenilo.

Un significado especialmente adecuado de R_1 en
los compuestos de fórmula (VII) es el grupo metilo. Son
significados especialmente adecuados de R_2 en los compues-
25 tos de fórmula (VII) el átomo de hidrógeno y el grupo me-

1 tilo. En especial son significados adecuados de R_4 y R_5
en los compuestos de fórmula (VII) el grupo metilo.

5 Como los compuestos de esta invención son bases
nitrogenadas, son capaces de formar sales de adición de
ácidos de forma convencional. Normalmente, estas sales son
las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos
farmacéuticamente aceptables, como ácido cítrico, acético,
propiónico, láctico, tartárico, mandélico, succínico, fu-
márico, oleico, glutámico, glucónico, metanosulfónico, to-
10 luensulfónico, sulfúrico, fosfórico, bromhídrico, clorhí-
drico o similares. Como saben los que están familiarizados
con la formulación de agentes farmacéuticos, la naturaleza
del ácido salificante carece relativamente de importancia
siempre que forme una sal de adición de ácido farmacéutica-
15 mente aceptable, estable y preferiblemente cristalina. Cier-
tos compuestos de esta invención y sus sales pueden formar
salvatos como hidratos, por ejemplo monohidratos.

20 Los compuestos que responden a la fórmula (II)
afectan al sistema nervioso central. Así, según la dosis
utilizada, ciertos compuestos de fórmula (II) pueden pro-
ducir efectos anoréxicos o modificadores del estado de áni-
mo en los mamíferos.

25 Por consiguiente, en uno de sus aspectos, esta
invención proporciona composiciones farmacéuticas que com-
prenden un compuesto de la invención como los descritos

1 anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente
aceptable.

5 Normalmente, las composiciones de esta invención
son adecuadas para la administración oral a los seres hu-
manos aunque también se consideran las composiciones adap-
tadas a la administración parenteral.

10 Las formas de dosificación más adecuadas son las
dosis unitarias como tabletas, cápsulas, bolsitas y simi-
lares, que contienen una cantidad predeterminada de mate-
rial activo.

15 Estas dosis unitarias normalmente contienen de
0,1 a 200 mg de material activo y pueden ser tomadas una
o varias veces al día de acuerdo con la dosis deseada. Ge-
neralmente, un adulto humano recibirá de 1 a 600 mg dia-
rios, por ejemplo de 5 a 200 mg.

20 Si la composición de esta invención se destina a
inducir anorexia, normalmente la composición se encontrará
en forma de dosis unitaria sólida que contiene de 1 a 200
mg de ingrediente activo, por ejemplo 2 a 150 mg de ingre-
diente activo.

25 Si la composición de esta invención se destina a
la modificación del estado de ánimo, por ejemplo para ejer-
cer efectos anti-depresores, es probable que se utilice co-
mo dosis unitaria sólida que contiene de 0,1 a 50 mg de in-
grediente activo, por ejemplo 1 a 25 mg de ingrediente ac-

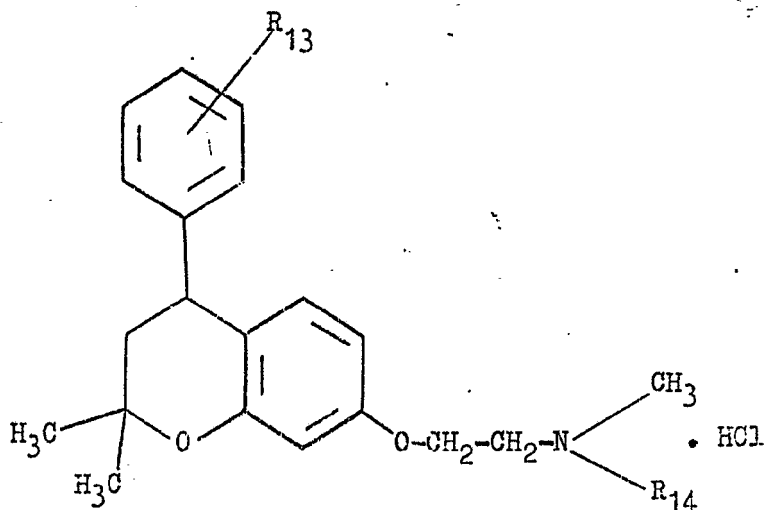
1 tivo.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método de supresión del apetito, que consiste en administrar una cantidad anoréxicamente efectiva de un compuesto de esta invención.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método de reducir la depresión, que consiste en administrar una cantidad anti-depresoramente efectiva de un compuesto de esta invención.

10 La actividad anoréxica útil de los compuestos de esta invención puede ser determinada por administración oral del compuesto a ratas hambrientas y medida de la reducción de su toma de alimento. Los resultados dados en la Tabla I se obtuvieron para los compuestos de fórmula (VIII):

15



(VIII)

TABLA I

Actividad anoréxica de algunos compuestos de la invención

	<u>R₁₃</u>	<u>R₁₄</u>	<u>Dosis aproximada re- querida para reducir la toma de alimento en un 50 % (mg/kg)</u>
5	3-Cl	CH ₃	5
	4-Cl	CH ₃	0,6
	4-CH ₃ O	CH ₃	3
	3-CF ₃	CH ₃	23
10	4-CF ₃	CH ₃	10
	H	CH ₃	4
	4-CF ₃	H	18
	3-CF ₃	H	32

La actividad útil modificadora del estado de ánimo de los compuestos de esta invención puede ser determinada mediante ensayos normalizados tales como el ensayo de prevención de la reserpina que pone de manifiesto la capacidad de los compuestos para evitar la hipotermia inducida por la reserpina en los ratones. Los resultados dados en la Tabla II se obtuvieron los compuestos de fórmula (IX):

25

1

5

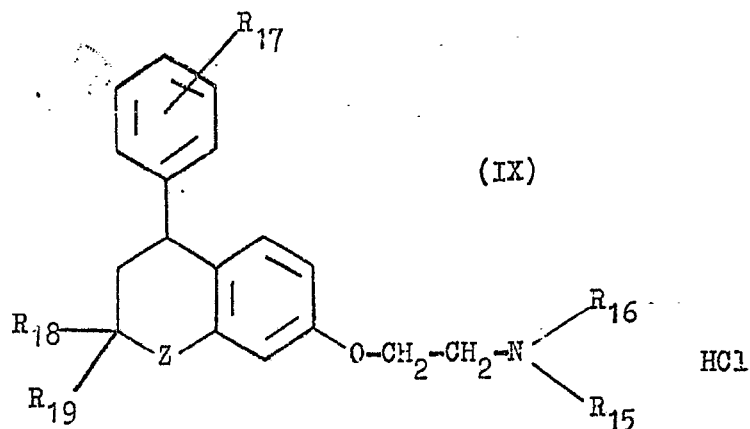


TABLA II

10

Dosis a la cual ciertos compuestos de la invención son activos en el ensayo de prevención de la reserpina

<u>R₁₅</u>	<u>R₁₆</u>	<u>R₁₇</u>	<u>R₁₈</u>	<u>R₁₉</u>	<u>Z</u>	<u>Dosis aproximada requerida, mg/kg</u>
CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃	0	10
CH ₃	CH ₃	4-F	H	H	CH ₂	1
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	4
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	0	1
CH ₃	CH ₃	3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	0	0,3
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	0	3-

15

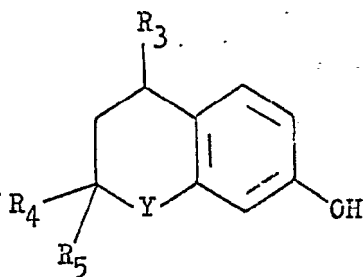
20

Esta invención también proporciona un método de preparación de compuestos de fórmula (II) como los definidos anteriormente, cuyo procedimiento comprende:

(a) La reacción de un compuesto de fórmula (X):

25

1



(X)

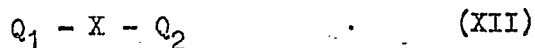
5

o una sal del mismo, donde R_3 , R_4 , R_5 e Y son los definidos en relación con la fórmula (II), con (i) un compuesto de fórmula (XI):



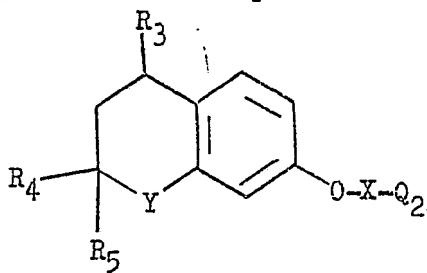
10

o una sal del mismo, donde X , R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II) y Q_1 es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo o (ii) un compuesto de fórmula (XII):



15

donde Q_1 y X son los definidos en relación con la fórmula (XI) y Q_2 es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo, para formar un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

20

y después la reacción del compuesto de fórmula (XIII) con una amina de fórmula (XIV):

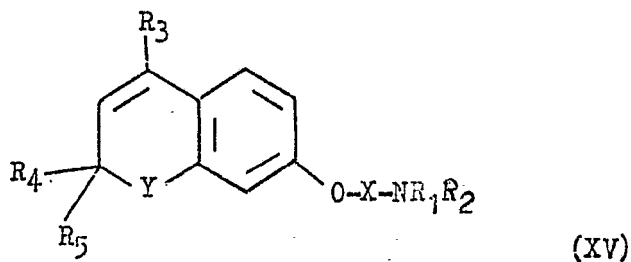
25



1 donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II).

(b) La reacción de un compuesto de fórmula (XV):

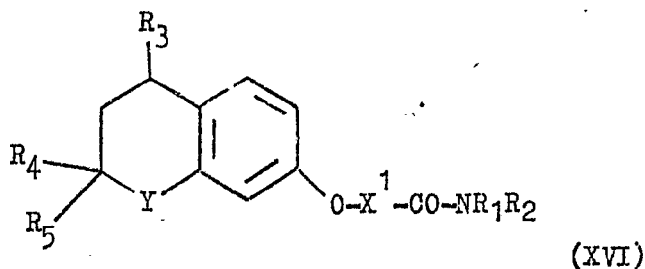
5



10 o una sal del mismo, donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X e Y son los definidos en relación con la fórmula (II), con un agente reductor capaz de reducir el doble enlace vinílico.

(c) La reacción de un compuesto de fórmula (XVI):

15



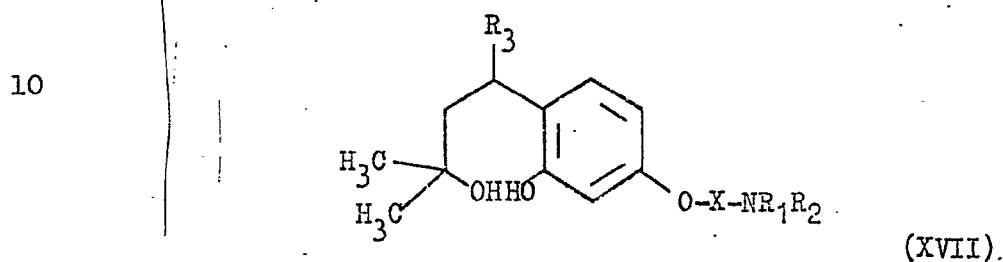
20 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Y son los definidos en relación con la fórmula (II) y X^1 es un grupo tal que X^1-CO es un grupo X como el definido en relación con la fórmula (II), con un hidruro metálico complejo capaz de reducir las amidas a aminas.

25 (d) Para los compuestos de fórmula (II) donde R_1 es un átomo de hidrógeno, por hidrogenación del compuesto correspondiente de fórmula (II) donde R_1 es un grupo sepa-

1 rable por hidrogenolisis.

(e) Para los compuestos de fórmula (II) donde R_1
y/o R_2 son grupos alquilo, por alquilación del compuesto
correspondiente de fórmula (II) donde R_1 es un átomo de
5 hidrógeno y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

(f) Para los compuestos de fórmula (II) donde R_4 y
 R_5 son ambos un grupo metilo e Y es un átomo de oxígeno,
por deshidratación de un compuesto de fórmula (XVII):



15 donde R_1 , R_2 , R_3 y X son los definidos en relación con
la fórmula (II).

(g) La reacción de un compuesto de fórmula (XIII)
como el definido anteriormente con una amina de fórmula
(XIV) también definida anteriormente.

20 La reacción de un compuesto de fórmula (X) o su
anion con un compuesto de fórmula (XI) se efectúa normal-
mente en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados
son los hidrocarburos como tolueno o xileno, éteres como
dimetoxietano o dimetoxipropano, cetonas como acetona,
alcoholes como etanol y otros disolventes convencionales.

25 Si se desea, el anion del compuesto de fórmula (X)

1 puede ser producido antes de la reacción de eterificación
o puede ser producido in situ por reacción con una base
como NaH o similar.

5 Generalmente se utiliza cualquier temperatura no ex-
trema, pero la reacción es prácticamente completa en un pe-
riodo de tiempo convenientemente corto si se emplea una tem-
peratura elevada. Por ejemplo, la reacción puede efectuar-
se entre unos 0° y 180°C, preferiblemente en la región
de 50-120°C, por ejemplo alrededor de 70-100°C.

10 Los grupos Q₁ adecuados en el compuesto de fórmula
(XI) son los grupos salientes convencionales como átomos
de cloro, bromo o yodo o grupos de fórmula O-SO₂R¹ u
O-CO₂R¹, donde R¹ es un grupo orgánico inerte como metilo,
etilo, fenilo, toliilo o similar. El grupo Q₂ en los com-
puestos de fórmulas (XII) y (XIII) también puede tener
15 estos significados.

La reacción de un compuesto de fórmula (X) con uno
de fórmula (XII) puede tener lugar en condiciones simila-
res a las indicadas para la reacción del compuesto de fór-
mula (X) con uno de fórmula (XI).
20

La reacción del compuesto de fórmula (XIII) con una
amina de fórmula (XIV) normalmente tiene lugar en un di-
solvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior co-
mo metanol, etanol o similar o un halohidrocarburo como
25 cloruro de metileno, cloroformo o similar. Estas reaccio-

1 nes tienen lugar a temperaturas no extremas, por ejemplo
entre -20° y 140°C y más habitualmente a temperaturas con-
vencionales como $0-30^{\circ}\text{C}$, por ejemplo a la temperatura am-
biente.

5 La reducción del compuesto de fórmula (XV) se efectúa
normalmente por hidrogenación catalítica. Estas reaccio-
nes de hidrogenación tienen lugar generalmente en disolven-
tes orgánicos como metanol, etanol, acetato de metilo, ace-
tato de etilo u otros disolventes de hidrogenación convencio-
10 nales, a una presión de H_2 baja, normal o alta. Ge-
neralmente se emplean de 1 a 5 atmósferas de hidrógeno.
Normalmente la reacción tiene lugar a una temperatura no
extrema, como $0-100^{\circ}\text{C}$, por ejemplo $12-80^{\circ}\text{C}$.

15 El catalizador utilizado en estas reacciones será
normalmente un catalizador de un metal de transición, como
paladio. Hemos encontrado que es adecuado el paladio al
10-30 % en carbón activo.

20 La reducción de un compuesto de fórmula (XVI) se
efectúa normalmente utilizando un hidruro complejo como
hidruro de litio y aluminio. Estas reacciones se llevan a
cabo en un medio disolvente inerte como un disolvente eté-
reo seco, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter di-
etilico o similares. La reacción puede efectuarse a cual-
quier temperatura no extrema, por ejemplo a $0-120^{\circ}\text{C}$ y to-
25 davía mejor a temperatura ambiente o ligeramente elevada,

1 por ejemplo alrededor de 15-80°C.

5 Los compuestos de fórmula (II) donde R_1 es un átomo de hidrógeno pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (II) donde XNR_1R_2 es un grupo XNR_2R_{20} y R_{20} es un grupo bencilo opcionalmente sustituido. Estos grupos son bencilo, benzohidruro, tritilo, metoxibencilo, halobencilo, dimetoxibenzohidruro u otro grupo equivalente. Normalmente la separación de este grupo se realiza por hidrogenación catalítica, por ejemplo utilizando presiones

10 bajas, medias o elevadas de hidrógeno, sobre un catalizador de metal de transición. Hemos encontrado que de 1 a 5 atmósferas de hidrógeno son adecuadas para utilizar con un catalizador de paladio en carbón. Normalmente la reacción se lleva a cabo a una temperatura no extrema, como

15 0-100°C, por ejemplo 12-80°C y en un disolvente convencional como metanol, etanol, acetato de metilo, acetato de etilo o similares.

20 Los compuestos de fórmula (II) donde R_1 y/o R_2 son grupos alquilo pueden ser preparados por métodos convencionales de alquilación a partir de los compuestos correspondientes. Puede emplearse la reacción con compuestos R_1Q_1 o R_2Q_1 , en condiciones convencionales, pero en general no es la preferida porque suele producir reacciones secundarias inaceptables. Los métodos especialmente adecuados de

25 alquilación incluyen la alquilación reductiva utilizando

1 un aldehído en presencia de un agente reductor. Por ejem-
plo, los compuestos de fórmula (II) donde R_1 y/o R_2 son
grupos metilo pueden ser preparados por reacción con for-
maldehído en presencia de ácido fórmico o por reacción
5 con formaldehído en presencia de un agente reductor como
hidrógeno y un catalizador de metal de transición. Nor-
malmente estas reacciones tienen lugar a una temperatura
no extrema, entre -10 y 120°C , por ejemplo entre 10 y
 60°C y preferiblemente a la temperatura ambiente. Con fre-
10 cuencia esta reacción tiene lugar en un disolvente orgá-
nico convencional.

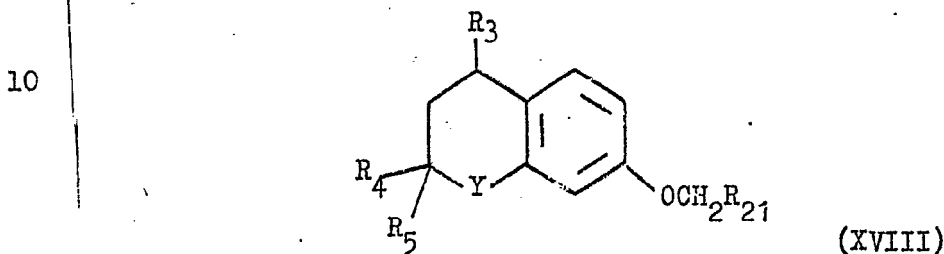
La deshidratación de los compuestos de fórmula (XVII)
puede realizarse por tratamiento con un catalizador ácido
y/o calentando. Generalmente la reacción tiene lugar en
15 un disolvente que con frecuencia es un hidrocarburo. Los
catalizadores ácidos adecuados son los ácidos minerales o
los ácidos orgánicos más fuertes tales como ácido toluen-
sulfónico. Si la deshidratación es provocada por calefac-
ción, con frecuencia es suficiente calentar el medio de
20 reacción a $25-100^{\circ}\text{C}$.

La reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con
una amina (XIV) se produce bajo las condiciones convencio-
nales anteriormente descritas.

25 Se observará que los compuestos de fórmulas (X),
(XIII), (XV), (XVI) y (XVII) son intermediarios importantes

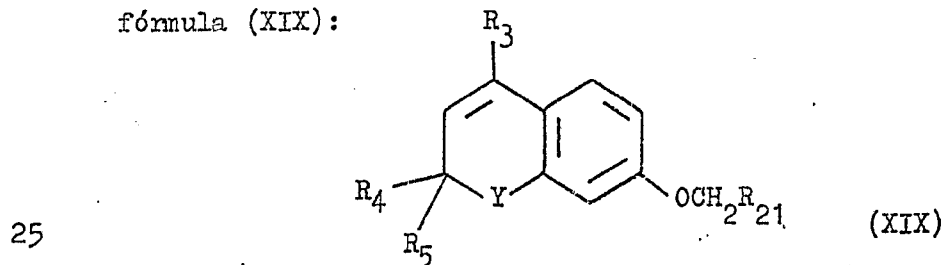
1 y como tales constituyen un aspecto importante de esta in-
vención. Los compuestos de fórmulas (X) y (XV) representan
intermediarios especialmente importantes para uso en esta
5 invención. Son intermediarios especialmente útiles los que
pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula (II)
que han sido indicados como especialmente adecuados.

Los intermediarios de fórmula (X) pueden ser prepara-
dos por deseterificación de un compuesto de fórmula (XVIII):



15 donde R_{21} es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo. La
desmetilación de este compuesto puede efectuarse por acción
de un ácido fuerte tal como ácido yodhídrico o bromhídrico
y la desbencilación puede efectuarse por hidrogenación ca-
talítica de la manera convencional.

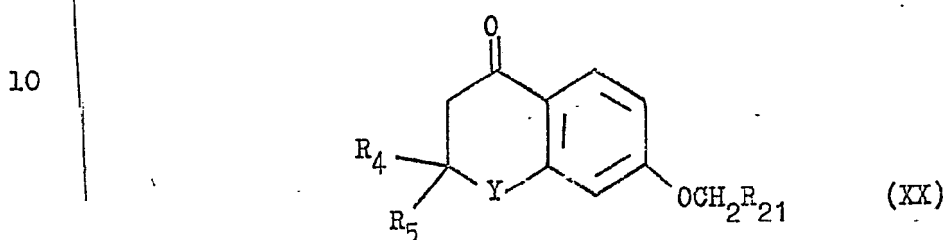
20 Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden ser prepa-
rados por hidrogenación del correspondiente compuesto de
fórmula (XIX):



1 donde Y, R₃, R₄, R₅ y R₂₁ son los definidos en relación
con la fórmula (II).

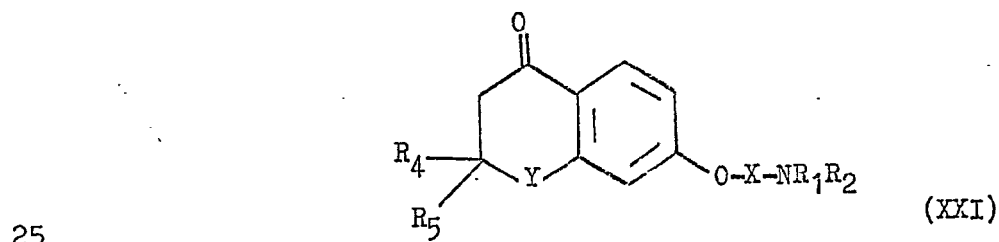
5 Estas reacciones de hidrogenación pueden llevarse a
cabo en etanol, a la temperatura ambiente, utilizando hi-
drógeno a la presión atmosférica y un catalizador de pala-
dio al 10 % en carbón.

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden ser prepara-
dos por reacción de un compuesto de fórmula (XX):



15 donde Y, R₄, R₅ y R₂₁ son los definidos en relación con
la fórmula (XIX) y un derivado metálico de fórmula R₃M
donde M es Li, Na, MgI, MgBr o MgCl, en la forma conven-
cional.

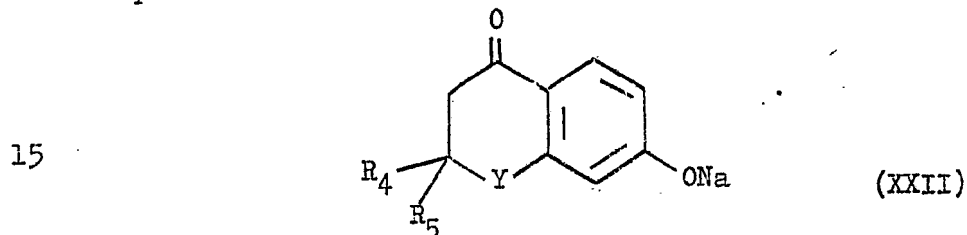
20 Los compuestos de fórmula (XV) pueden ser prepara-
dos por reacción convencional del compuesto correspondien-
te de fórmula (XXI):



1 donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , X e Y son los definidos en rela-
ción con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula
2 R_3M , donde M es Li, Na, MgI, MgBr o MgCl, seguido de des-
hidratación.

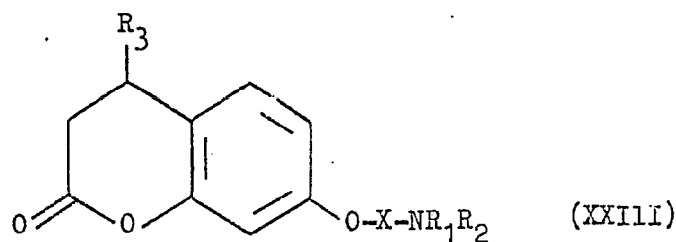
5 La etapa inicial de esta reacción tiene lugar en
un medio aprótico, por ejemplo en un disolvente etéreo
como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano o
similares. La fase de deshidratación puede ser efectuada
convenientemente utilizando una solución acuosa alcanóli-
ca de un ácido en la forma convencional.

10 El compuesto de fórmula (XXI) puede ser preparado a
partir del correspondiente compuesto de fórmula (XXII):



20 por métodos convencionales de formación de éteres, por
ejemplo por reacción de la sal sódica con un compuesto
como Cl-X-NR₁R₂, a la temperatura ambiente, en un disol-
vente alcanólico o similar.

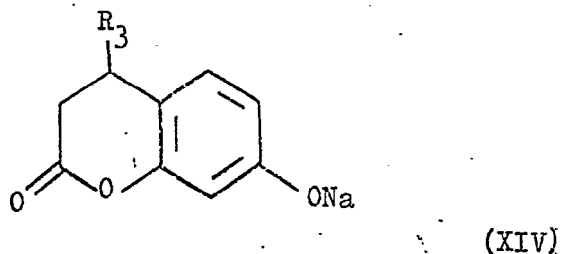
25 Los compuestos de fórmula (XVII) pueden ser prepa-
rados por reacción de CH₃Li, CH₃MgBr, CH₃MgI, CH₃MgCl o
un equivalente químico, sobre un compuesto de fórmula
(XXIII):



5 donde R_1 , R_2 , R_3 y X son los definidos en relación con la fórmula (II). Estas reacciones tienen lugar bajo las condiciones convencionales de las reacciones de Grignard, por ejemplo en una solución etérea en ausencia de agua.

10 Como se ha indicado anteriormente, con frecuencia el diol resultante se deshidrata espontáneamente durante el tratamiento para dar un cromano de fórmula (II), especialmente si se utiliza calor o un ácido en el tratamiento.

15 Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto de fórmula (XIV):



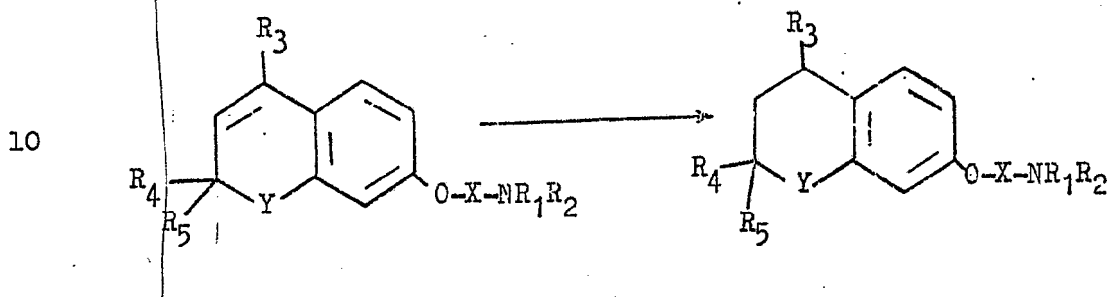
20 con un compuesto como $Cl-X-NR_1R_2$, a la temperatura ambiente, en un disolvente alcohólico o similar.

25 Los compuestos de fórmula (II) donde XNR_1R_2 es un grupo $CH_2CH_2NH_2$ también pueden ser preparados mediante

1 otro procedimiento de la invención que comprende la reduc-
ción del correspondiente compuesto donde el grupo XNR_1R_2
es un grupo CH_2CN , compuesto que a su vez puede ser prepa-
rado, por ejemplo, a partir de una sal sódica de un com-
5 puesto de fórmula (X) y un compuesto como $BrCH_2CN$.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Grupo A de Ejemplos



EJEMPLO 1

15 Hidrocloruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-tri-
fluorometilfenil)cromano

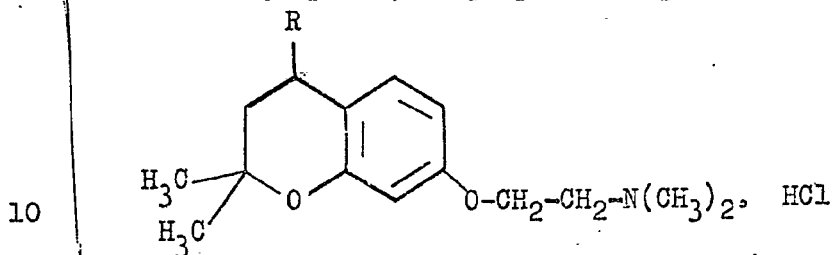
A una solución de 4,96 g de hidrocloruro de 2,2-di-
metil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluorometilfenil)-2H-
cromeno en 75 ml de etanol se añade paladio al 10 % en
carbón. La mezcla se hidrogena bajo hidrógeno (1 atmósfe-
20 ra de presión) a la temperatura ambiente (alrededor de
 $18^{\circ}C$) hasta que ya no se absorbe más hidrógeno. Se filtra
la mezcla y el disolvente se separa del filtrado resultante
a presión reducida para dar 3,7 g del compuesto del títu-
lo, p.f. $188-190^{\circ}C$.

25 [El 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluor-

1 metilfenil)cromano y sus sales de adición de ácidos farma-
 céuticamente aceptables son compuestos de gran importancia
 en esta invención].

EJEMPLO 2

5 Utilizando un procedimiento estrictamente análogo
 al del Ejemplo 1, se preparan compuestos de fórmula:



donde R tiene el siguiente significado:

<u>R</u>	<u>P.f. (°C)</u>
3-clorofenilo	158
4-clorofenilo	195-198
4-metoxifenilo	143-148
4-fluorfenilo	156-158
4-metilfenilo	201-202
4-trifluorometilfenilo	201-203
3-metoxifenilo	160
2-feniletilo	96
4-cloro-3-trifluorometilfenilo	211-212
2-metoxifenilo	211-213
4-flúor-3-trifluorometilfenilo	196
2-furilo*	188-193 (como he- mihidrato)

	<u>R</u>	<u>P.f. (°C)</u>
1	3,5-bi-trifluorometilfenilo	174-176
	2-metilfenilo	181-183
	fenilo	165-167

5 (* El catalizador utilizado fué platino sobre carbón).

EJEMPLO 3

Hidrocioruro de 4-bencil-2,2-dimetil-7-dimetilaminoetil-oxiromano

10 A 3,5 g de hidrocioruro de 4-bencilideno-2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxiromano en 75 ml de etanol se añaden 0,3 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se hidrogena como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se filtra a través de kieselgurh y el filtrado resultante se evapora a presión reducida para dar 2,1 g del compuesto del título, p.f. 150°C (de acetato de etilo).

15 Un procedimiento estrictamente análogo conduce a la producción de hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluorometilbencil)romano, p.f. 151-152°C (de acetato de etilo).

EJEMPLO 4

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-metilaminoetoxi-4-(4-trifluorometilfenil)romano

25 Se disuelven 5,9 g de hidrocioruro de 7-(N-bencil-N-metilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-(trifluorometilfenil)-2H-cromeno en 100 ml de etanol conteniendo 3 gotas de áci-

1 do acético glacial. Se añaden 0,6 g de paladio al 10 % en
carbón y la mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente
(alrededor de 18°C) bajo 6 atmósferas de hidrógeno hasta
5 que ya no se absorbe más hidrógeno. Se filtra la mezcla re-
sultante y el disolvente se separa a presión reducida para
dar 3 g del compuesto del título, p.f. 178-180°C (de ace-
tona).

Un procedimiento estrictamente análogo condujo a
la producción de hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-metilamino-
10 etiloxi-4-(3-trifluormetilfenil)cromano, p.f. 182-184°C,
hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-metilaminoetiloxi-4-(4-fluor-
fenil)cromano, p.f. 222-224°C, hidrocioruro de 2,2-dimetil-
7-metilaminoetiloxi-4-fenilcromano, p.f. 191-193°C e hidro-
cloruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(3-fluorfenil)
15 cromano, p.f. 168-171,5°C.

[El 2,2-dimetil-7-metilaminoetoxi-4-(4-trifluor-
metilfenil)cromano y el 2,2-dimetil-7-metilaminoetoxi-(3-
trifluormetilfenil)cromano y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables son compuestos especialmente preferidos de esta
invención].

EJEMPLO 5

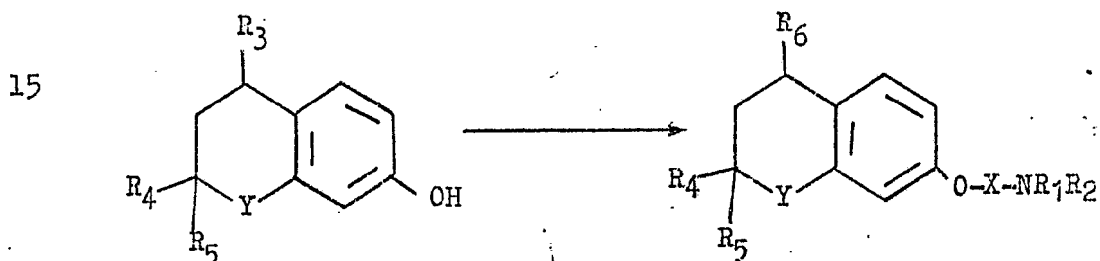
3,3-Dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-(3-trifluormetil-
fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftileno

25 Una solución de 3,52 g de 1-(3-trifluormetilfe-
nil)-3,4-dihidro-3,3-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)nafti-

1 leno en 50 ml de acetato de etilo se hidrogena a una
 atmósfera de presión en presencia de 0,65 g de paladio al
 10 % en carbón, hasta que la absorción de hidrógeno es
 completa. Después de filtrar, el disolvente se separa a
 5 vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite
 incoloro (3,3 g) que, por tratamiento con HCl seco en
 éter seguido de separación del éter, da 3,0 g de la sal
 hidrocioruro, p.f. 206-208°C (de acetona).

Un procedimiento análogo produce hidrocioruro de
 10 3,3-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-(4-trifluorometilfe-
 nil)-1,2,3,4-tetrahidronaftileno, p.f. 244,5-247°C (de
 acetona).

Grupo B de Ejemplos



EJEMPLO 6

20 Hidrocioruro de 7-N-bencilmetilaminoetiloxi-2,2-dimetil-4-
(3-trifluorometilfenil)cromano

Se añaden 1,37 g de hidrocioruro de cloruro de
 N-bencilmetilaminoetilo a 2,0 g de 2,2-dimetil-4-(3-tri-
 25 fluorometilfenil)croman-7-ol, 5,16 g de carbonato potásico
 y 1,03 g de yoduro potásico en 50 ml de metil-etil-cetona.

1 La mezcla se calienta a reflujo durante 2 días y se deja en
reposc a la temperatura ambiente durante 3 días más. Se fil-
tra la mezcla y el disolvente se evapora a presión reducida.
El aceite crudo resultante se recoge en agua y se extrae en
5 éter. Se seca el éter ($MgSO_4$) y el disolvente se evapora a
presión reducida para dar un aceite. Este aceite se disuel-
ve en éter seco y pasando cloruro de hidrógeno seco a tra-
vés de la solución se obtienen 1,0 g del compuesto del tí-
tulo en forma de espuma no cristalina cuyo análisis indica
10 que se trata del monhidrato.

EJEMPLO 7

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(4-tri-
fluormetilfenil)cromano

15 Se añaden 1,5 g de hidrocioruro de cloruro de di-
metilaminoetilo a 1,0 g de 2,2-dimetil-4-(4-trifluormetil-
fenil)croman-7-ol, 4,0 g de carbonato potásico y 1,5 g de
yoduro potásico en 50 ml de acetona y la mezcla se calien-
ta a reflujo durante 2 días. Se filtra la mezcla y la ace-
tona se evapora a presión reducida. El aceite crudo resul-
20 tante se cromatografía sobre alúmina. Por elución con éter/
éter de petróleo (1:1) se obtiene un aceite transparente
que, después de disolverlo en éter seco y hacer pasar clo-
ruro de hidrógeno seco a través de la solución, da 0,35 g
del cromano requerido en forma de sal hidrocioruro, p.f.
25 200-203°C.

1 [El 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(4-tri-
fluormetilfenil)cromano y sus sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables son compuestos muy preferidos
de esta invención].

5 Un procedimiento estrictamente análogo condujo
a la preparación de hidrocioruro de 7-(N-bencil-N-metilami-
noetiloxi)-2,2-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)-2H-cromeno,
p.f. 138-140°C.

EJEMPLO 8

10 Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(2-tie-
nil)cromano

15 Se añaden 0,2 g a una dispersión al 60 % de hi-
druro sódico en aceite a 0,1 g de 2,2-dimetil-4-(2-tienil)-
croman-7-ol en 20 ml de tolueno seco. La solución se agita
durante 10 minutos. Se añaden 0,5 g de cloruro de dimetil-
aminoetilo y la solución se calienta a reflujo durante 3
horas. El disolvente se evapora a presión reducida. El acei-
te se recoge en agua y éter, se extrae la capa acuosa en
éter y las capas orgánicas se secan sobre sulfato magnési-
co. Separando el disolvente a presión reducida se obtiene
20 un aceite amarillo. Por disolución en éter seco y paso de
cloruro de hidrógeno seco a través de la solución se obtie-
nen 0,8 g (57 %) del cromano requerido en forma de sal hi-
drocloruro, p.f. 120-123°C (acetato de etilo).

25

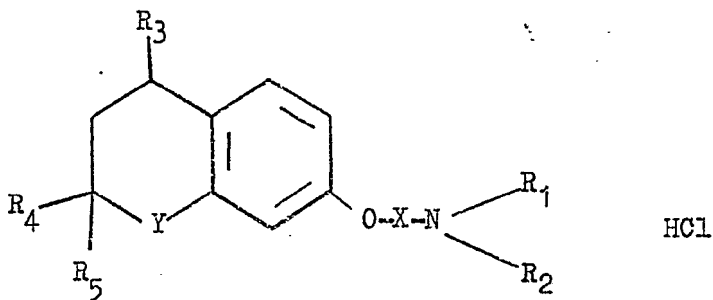
EJEMPLO 9

1,2,3,4-Tetrahidro-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-fenilnaftaleno

Una mezcla de 3,72 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno, 0,53 g de una dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite y 1,58 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 59 ml de tolueno se agita y se hierve a reflujo durante 6 horas. Se añade agua a la mezcla enfriada y la capa orgánica se separa y se extrae tres veces con 30 ml cada vez de ácido clorhídrico 5N. El extracto ácido combinado se alcaliniza, se extrae con éter y se seca el extracto etéreo (sulfato magnésico). Separando el disolvente se obtienen 3,0 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-fenilnaftaleno, aislado en forma de sal hidrocioruro, p.f. 212-214°C.

EJEMPLO 10

Se utilizan procedimientos análogos a los del Ejemplo 9 para preparar compuestos de fórmula:



1	NR_1R_2	R_3	R_4	R_5	Y	X	P.f. °C
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3-fluorfenilo	H	H	CH_2	CH_2CH_2	115-126
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	fenilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	139-140
5	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3-trifluormetil- fenilo	CH_3	C_2H_5	0	CH_2CH_2	220-221,5
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	4-clorofenilo	CH_3	CH_3	CH_2	CH_2CH_2	219-223,5
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2-naftilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	198-200
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3-trifluormetil- fenilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	188-190
10	morfolino	fenilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	187
	pírrolidino	fenilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	162-164
	piperidino	fenilo	CH_3	CH_3	0	CH_2CH_2	191
	$\text{NH}(\text{CH}_3)$	fenilo	CH_3	CH_3	0	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	124
15*	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	fenilo	CH_3	CH_3	0	$(\text{CH}_2)_3$	145-147
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	fenilo	C_2H_5	C_2H_5	0	CH_2CH_2	168-177

* Este compuesto se preparó como su sal hidrobromuro

1	<u>NR₁R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Y</u>	-
	N(CH ₃) ₂	3-fluorfenilo	H	H	CH ₂	CH
	N(CH ₃) ₂	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH
5	N(CH ₃) ₂	3-trifluormetil- fenilo	CH ₃	C ₂ H ₅	O	CH
	N(CH ₃) ₂	4-clorofenilo	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
	N(CH ₃) ₂	2-naftilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
	N(CH ₃) ₂	3-trifluormetil- fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
10	morfolino	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
	pirrolidino	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
	piperidino	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
	NH(CH ₃)	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂
	N(CH ₃) ₂	fenilo	CH ₃	CH ₃	O	(CH
15 *	N(CH ₃) ₂	fenilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	CH ₂ Cl

*

Este compuesto se preparó como su sal hidrobromuro

20

25

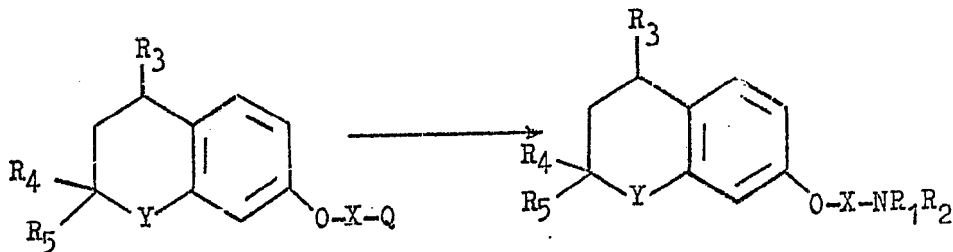
<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>P.f. °C</u>
3-fluorfenilo	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	115-126
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	139-140
3-trifluormetil- fenilo	CH ₃	C ₂ H ₅	O	CH ₂ CH ₂	220-221,5
4-clorofenilo	CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	219-223,5
2-naftilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	198-200
3-trifluormetil- fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	188-190
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	187
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	162-164
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH ₂	191
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ CH(CH ₃)	124
fenilo	CH ₃	CH ₃	O	(CH ₂) ₃	145-147
fenilo	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	CH ₂ CH ₂	168-177

se preparó como su sal hidrobromuro

1

Grupo C de Ejemplos

5

EJEMPLO 11

Hidrocloreuro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(4-tri-
fluormetilfenil)cromano

10

Se disuelven 0,65 g de tosilato de 2,2-dimetil-7-(2-hidroxi-etoxi)-4-(4-trifluormetilfenil)cromano en una solución de dimetilamina (exceso) que contiene trazas de yoduro sódico y la mezcla se calienta en un autoclave a 120°C durante 4 horas y se deja enfriar a la temperatura ambiente durante la noche. Después los disolventes se separan a presión reducida. El sólido oleoso oscuro resultante se lava con bicarbonato sódico diluido y se recoge en éter. La solución etérea se seca (sulfato magnésico) y se evapora el disolvente a presión reducida para dar un aceite. Este último se vuelve a disolver en éter seco y haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco a través de la solución, se obtiene el compuesto del título.

25

Grupo D de Ejemplos

EJEMPLO 12

Hidrobromuro de 2,2-dimetil-7-(2-dimetilamino-2-propiloxi)-4-fenilcromano

1

5

10

15

20

25

Se añaden 0,7 g de una dispersión de hidru-
ro sódico al 80 % en aceite a una solución de 4,3 g
de 2,2-dimetil-4-fenilcroman-7-ol en 30 ml de tolueno
seco. Se añaden 3,1 g de 2-bromopropionato de etilo
y la solución se calienta a reflujo durante 18 horas.
Se evapora el disolvente a presión reducida, el resi-
duo se vierte en agua y se extrae con éter. Se secan
las capas etéreas (sulfato magnésico). Por separación
del disolvente a presión reducida se obtienen 5,5 g
de un aceite que se cromatografía sobre alúmina. Por
elución con éter/éter de petróleo (1:9) se obtiene
1 g de un aceite incoloro cuyas propiedades espectros-
cópicas concuerdan con las del 2,2-dimetil-7-(2-oxipro-
pionato de etilo)-4-fenilcromano. Este se disuelve en
30 ml de etanol y se añaden 20 ml de una solución de
dimetilamina al 33 % en etanol. La mezcla de reacción
se calienta a 120° durante 7 horas. Separando el disol-
vente a presión reducida, se obtiene un aceite que
se cromatografía sobre alúmina (100 g). Por elución
con éter/éter de petróleo (1:1), se obtienen 0,3 g

1 de un aceite amarillo cuyas propiedades espectroscó-
picas concuerdan con las del 2,2-dimetil-7-(2-oxi-
propionamido)-4-fenilcromano. Se disuelven 0,17 g
de la amida en éter seco y se añaden 0,4 g de hi-
5 druro de litio y aluminio. Se filtra la mezcla, se
lava con éter y se seca el filtrado (sulfato magné-
sico). Por separación del disolvente a presión redu-
cida se obtiene un aceite transparente que, por diso-
lución en éter y paso de bromuro de hidrógeno a tra-
10 vés de la solución, da 0,09 g del hidrobromuro de
cromano requerido, p.f. 122-129° (después de un ablan-
damiento inicial a 114°).

EJEMPLO 13

15 2,2-Dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(4-trifluormetilfenil)
cromano

El compuesto del título puede ser preparado
por el método de R.N. Icke, V.B. Wisegarber y G.A.
Alles, Organic Synthesis, Collected Volume 3, pág. 723,
20 a partir de 2,2-dimetil-7-metilaminoetoxi-4-(4-trifluor-
metilfenil)cromano o de 2,2-dimetil-7-aminoetoxi-4-(4-
trifluormetilfenil)cromano. El compuesto 4-(3-trifluor-
metilfenílico) correspondiente puede ser preparado
de forma análoga.
25

1 2,2-Dimetil-7-dimetilaminoetoxi-4-(3-trifluometil-
 fenil)cromano

5 Se añaden 30 ml de una solución acuosa al
 35 % de formaldehido sobre 1 g de 7-aminoetiloxi-2,2-
 dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)cromano en 30 ml de
 etanol y la mezcla se hidrogena sobre 0,1 g de pala-
10 dio al 10 % en carbón, a 4 atmósferas. Se separa el
 catalizador por filtración y el filtrado se evapora
 a presión reducida para dar un aceite que se recoge
 en agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos
 se evaporan para dar un aceite que contiene el com-
15 puesto del título.

EJEMPLO 14.

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-metilaminoetoxi-4-(4-
 trifluormetilfenil)cromano

20 Se hidrogenan 6 g de hidrocioruro de 7-(N-ben-
 cil-N-metilaminoetoxi)-2,2-dimetil-4-(trifluormetilfenil)
 cromano como se ha descrito en el Ejemplo 4 para dar 3 g del com-
25 puesto del título.

1 puesto del título, p.f. 178-180°C (acetona).

Un procedimiento estrictamente análogo condujo a la producción del correspondiente compuesto 4-(3-trifluorometilfenílico), p.f. 182-184°C.

5 Las reacciones anteriores también pueden efectuarse utilizando compuestos de partida en los que el grupo N-bencilo es sustituido por un grupo N-(4-metoxibencilo) o N-(4-clorobencilo).

Grupo E de Ejemplos

10 | Preparación de productos intermedios

| EJEMPLO 15

| 2,2-Dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)croman-7-ol

15 Se disuelven 10,0 g de 7-benciloxi-2,2-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)-2H-cromeno en 100 ml de etanol y se añade 1 g de paladio al 10 % en carbón. Esta mezcla se hidrogena a 60° y 5 atmósferas de presión durante 18 horas. Filtrando a través de kieselguhr y evaporando el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que solidifica por adición de tetracloruro de carbono. Por recristalización en
20 tetracloruro de carbono se obtienen 7,7 g del compuesto del título, p.f. 63-68°C (cuyo análisis indica que es el compuesto más 1 mol de tetracloruro de carbono).

25 Se utiliza un procedimiento análogo para preparar el 2,2-dimetil-4-fenil-2H-croman-7-ol, p.f. 103-109°C (éter de petróleo).

1 Un procedimiento análogo en el que la reducción se realiza a 18⁰C y a la presión atmosférica da el 2,2-dimetil-4-(4-trifluormetilfenil)croman-7-ol.

EJEMPLO 16

5 7-Benciloxi-2,2-dimetil-4-(4-trifluormetilfenil)-2H-cromeno

10 Se añaden bajo nitrógeno seco 142 ml de una solución 2,4M de n-butil-litio a una solución de 76,5 g de 4-bromobenzotrifluoruro en éter seco a -50⁰C. La mezcla se agita durante 2 horas. Se añaden gota a gota 64 g de 7-benciloxi-2,2-dimetilcroman-4-ona en éter seco. Se agrega agua y la capa etérea se lava dos veces con 100 ml cada vez de HCl 5N y se seca sobre sulfato magnésico. Separando el disolvente a presión reducida se obtienen 84 g de un
15 aceite que se cromatografía sobre alúmina. Por elución con éter de petróleo/éter (1:1) se obtienen 52 g del compuesto del título.

EJEMPLO 17

2,2-Dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-ol

20 Se añaden 141,3 g de bromobenceno en 300 ml de tetrahydrofurano seco a 23,7 g de magnesio en 100 ml de tetrahydrofurano seco. Después se añaden 34,5 g de 2,2-dimetilcroman-4-ona-7-ol en 250 ml de tetrahydrofurano seco y la solución se calienta a reflujo durante 48 horas. Se vierte la mezcla en una solución de cloruro amónico, se sepa-
25

1 ra la capa de tetrahidrofurano y se evapora a presión redu-
cida. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y la ca-
pa orgánica y el residuo de la capa de tetrahidrofurano se
5 agitan con una solución de hidróxido sódico al 10 %. La ca-
pa básica se acidula y se vuelve a extraer con acetato de
etilo. Se secan las capas orgánicas sobre sulfato magnési-
co. Por separación del disolvente a presión reducida se ob-
tienen 26 g de un aceite que se cromatografía sobre sílice.
10 Por elución con éter/éter de petróleo (1:1) se obtienen 14 g
del compuesto del título.

EJEMPLO 18

2,2-Dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)-2H-cromen-7-ol

Se añaden 61 g de 3-bromobenzotrifluoruro en 100 ml
de éter seco a 6,6 g de magnesio en 50 ml de éter. Se aña-
15 den 17,4 g de 2,2-dimetilcroman-4-ona-7-ol suspendidos en
500 ml de éter y la mezcla se calienta a reflujo durante
16 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución
de cloruro amónico y se extrae con éter. Las capas etéreas
combinadas se lavan dos veces con 100 ml cada vez de HCl
20 2N y se secan sobre sulfato magnésico. Por separación del
disolvente a presión reducida se obtienen 25 g del compues-
to del título, p.f. 102-106°C.

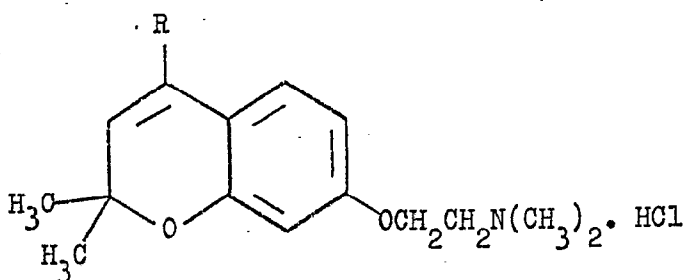
25

EJEMPLO 19

Hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluormetilfenil)-2H-cromeno

Se añaden gota a gota 38,4 g de 4-bromobenzotrifluo-
ramida en 70 ml de éter seco a 4,16 g de magnesio en 30 ml
de éter seco. El reactivo de Grignard se agita y se calien-
ta a reflujo durante media hora después de la adición del
haluro. Se añaden gota a gota 15,0 g de 2,2-dimetil-7-di-
metilaminoetiloxicroman-4-ona en 150 ml de éter seco. La
mezcla se vierte en una solución de cloruro amónico y se
extrae con éter. Se combinan las capas etéreas y se lavan
tres veces con 100 ml cada vez de HCl 5N. Se combinan las
capas ácidas, se alcalinizan y se extraen con éter. Las
capas etéreas se secan sobre sulfato magnésico. Por separa-
ción del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite
que se cromatografía sobre alúmina (600 g). Por elución
con éter/éter de petróleo (1:1) se obtienen 16,0 g de un
sólido blanco. Por disolución en éter seco y paso de clo-
ruro de hidrógeno seco a través de la solución se obtienen
15,7 g del cromeno requerido en forma de sal hidrocioruro,
p.f. 181-184°C.

Los siguientes compuestos se preparan utilizando
el mismo método:



10

<u>R</u>	<u>P.f. °C</u>
fenilo	186-187
3-clorofenilo	193
4-clorofenilo	187-190
4-metoxifenilo	171
4-fluorfenilo	154
1-naftilo	192-194
4-metilfenilo	161
2-metoxifenilo	191-193
15 3-tienilo	203-206
3-metoxifenilo	146
2-metilfenilo	212-214
4-flúor-3-trifluormetil- fenilo	
20 feniletilo	144
4-cloro-3-trifluormetil- fenilo	207

25 También se preparan por este método el hidrocioruro de 7-(N-bencilmetilaminoetiloxi)-2,2-dimetil-4-(4-trifluor-
metilfenil)-2H-cromeno, p.f. 170-174° y el hidrocioruro de 7-(N-bencilmetilaminoetil)-2,2-dimetil-4-(3-trifluormetil-

1 fenil)-2H-cromeno, p.f. 138-140°.

EJEMPLO 20

Hidrocioruro de 4-bencilideno-2,2-dimetil-7-dimetilamino-
etiloxicromano

5 Se añaden gota a gota 27 g de bromuro de bencilo en éter seco a 2,8 g de magnesio en éter seco. La solución se calienta a reflujo durante media hora. Se añaden gota a gota 15,0 g de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxicroman-4-
10 ona en éter y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se trata en la forma convencional para dar 10,6 g del hidrocioruro de bencilideno-cromano, p.f. 224-225° (etanol) conteniendo menos del 10 % del isómero 2H del cromeno.

15 De forma similar se preparan el hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluormetilbencilideno)cromano que se obtiene en forma de un isómero con una pureza del 87 % después de recristalización fraccionada en acetato de etilo y el hidrocioruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(3-trifluormetilbencil)-2H-cromeno tam-
20 bién con una pureza del 87 % después de recristalización fraccionada en acetato de etilo.

EJEMPLO 21

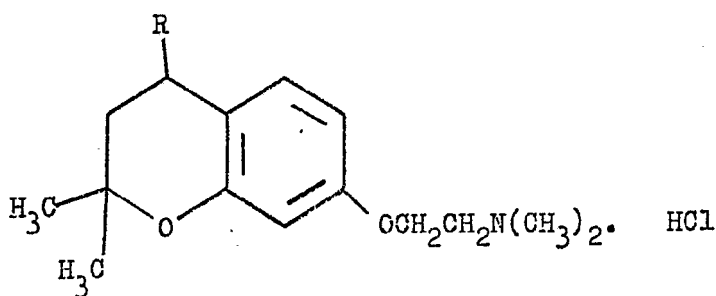
Hidrocioruro de 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-7-dimetilami-
noetiloxi-2H-cromeno

25 Se añaden gota a gota bajo nitrógeno seco 28,6 ml

1 de una solución 2,4M de n-butil-litio a una solución de
13,5 g de dibromobenceno en éter seco a -30°C . Se aña-
den gota a gota 10,0 g de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetil-
5 oxicroman-4-ona en éter seco y la solución se continúa
agitando durante 2 horas y después se deja en reposo du-
rante 16 horas. Se añaden 50 ml de agua y la mezcla se ex-
trae tres veces con 100 ml cada vez de HCl 5N. Se alcali-
nizan las capas ácidas, se extrae la solución básica con
éter y se secan las capas etéreas (sulfato magnésico). Por
10 separación del disolvente a presión reducida se obtienen
14 g de un aceite naranja que se cromatografía sobre
420 g de alúmina. Por elución con éter de petróleo/éter
(1:1) se obtienen 9,1 g del cromeno requerido. Por disolu-
ción de este último producto en éter seco y paso de clo-
15 ruro de hidrógeno a través de la solución se obtienen
9,35 g del compuesto del título, p.f. $182-185^{\circ}\text{C}$ (ace-
tona).

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

20



	<u>R</u>	<u>P.f. °C</u>
1	4-trifluormetilfenilo	197-199
	3,5-bi-trifluormetilfenilo	sublima a partir de 154
5	2-trifluormetilfenilo	198-200

EJEMPLO 22

Hidrocloruro de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxi-4-(2-furil)-2H-cromeno

10 Se añaden bajo nitrógeno seco 56 ml de una solución 2N de n-butil-litio a una solución de 10 ml de furano en 15 ml de éter seco, a la temperatura ambiente y la solución se calienta a reflujo durante una hora. Se añaden gota a gota 10,0 g de 2,2-dimetil-7-dimetilaminoetiloxicroman-4-ona en 40 ml de éter seco y la solución se calienta a reflujo durante una hora. Se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae tres veces con 100 ml cada vez de HCl 2N. Se alcalinizan las capas ácidas, la solución básica se extrae con éter y se secan las capas orgánicas (sulfato magnésico). Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 12,5 g de un aceite que se cromatografía sobre 20 375 g de alúmina. Por elución con éter/éter de petróleo (1:1) se obtienen 11,5 g de un aceite que, por disolución en éter seco y paso de cloruro de hidrógeno a través de la solución, da el compuesto del título en forma de sal hidroclo- 25 ruro (8 g), p.f. 189-191°C (acetato de etilo).

EJEMPLO 23

1,2-Dihidro-7-metoxi-2,2-dimetil-4-fenilnaftaleno

A una solución agitada de bromuro de fenilmagnesio (obtenida a partir de 36,8 g de bromobenceno y 6,4 g de magnesio en 90 ml de tetrahidrofurano seco) se añaden 8 g de 6-metoxi-3,3-dimetil-1-tetralona en 90 ml de tetrahidrofurano seco y la solución resultante se hierve a reflujo durante 2 semanas. La mezcla de reacción enfriada se descompone con ácido clorhídrico 2,5N y la capa orgánica se separa y seca (sulfato magnésico). Por separación del disolvente se obtiene un aceite amarillo que se cromatografía sobre sílice en una mezcla de 3 % de éter y 97 % de éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 5,47 g de 1,2-dihidro-7-metoxi-2,2-dimetil-4-fenilnaftaleno en forma de sólido incoloro.

Mediante procedimientos análogos se obtienen el 1-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-6-metoxi-3,3-dimetilnaftaleno como aceite incoloro; 2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-fenil-2H-cromeno como aceite (que por conversión en el hidrocloruro funde a 186,5-187,5°C); 1-(4-fluorfenil)-3,4-dihidro-6-metoxinaftaleno como sólido incoloro; 1-(4-fluorfenil)-3,4-dihidro-6-metoxi-3,3-dimetilnaftaleno como aceite incoloro; 7-(2-N-bencil-N-metilaminoetoxi)-4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno como aceite incoloro.

1

EJEMPLO 24

1,2,3,4-Tetrahidro-6-metoxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno

5

10

15

20

25

Una solución de 10,0 g de 1,2-dihidro-7-metoxi-2,2-dimetil-4-fenilnaftaleno en 150 ml de etanol se hidrogena a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente en presencia de 1,0 g de paladio al 10 % en carbón. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración a través de kieselguhr y el filtrado resultante se evapora a vacío para dar 8,4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno en forma de aceite incoloro que más tarde solidifica.

Mediante un procedimiento análogo se obtiene 1-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3,3-dimetilnaftaleno como aceite incoloro; 1-(4-fluorfenil)-3,4-dihidro-6-metoxinaftaleno como aceite incoloro; 1-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3,3-dimetilnaftaleno como aceite incoloro.

EJEMPLO 25

1,2,3,4-Tetrahidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno

Se hierve a reflujo durante 17 horas una mezcla de 1,3 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno, 3 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 6 ml de ácido acético glacial. La mezcla enfriada se vierte en agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido y se extrae en éter. Se seca el extracto etéreo (sulfato magnésico

1 co) y el disolvente se separa a vacío para dar 0,96 g de
1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-1-fenilnaftaleno
como aceite rojo.

5 Mediante un procedimiento análogo se obtiene 1-(4-
clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-3,3-dimetilnafta-
leno; 1-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-3,3-dimetilnafta-
leno como aceite amarillo.

EJEMPLO 26

2,2-Dimetil-4-(2-tienil)croman-7-ol

10 a. 7-Hidroxi-4-(2-tienil)dihidrocumarina

Se disuelven 5 g de ácido 2-tienilacrílico y 3,6 g
de resorcinol en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y
la mezcla se calienta a reflujo durante una hora, haciendo
pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla
15 de reacción. El ácido clorhídrico se separa por decanta-
ción y el residuo se lava con solución saturada de bicar-
bonato sódico. Por filtración se obtienen 6,72 g de la di-
hidrocumarina en forma de sólido de color ante.

b. 2,2-Dimetil-4-(2-tienil)croman-7-ol

20 Se añaden bajo nitrógeno seco 150 ml de una solu-
ción 2N de metil-litio a una solución de 14,8 g de 7-hi-
droxi-4-(2-tienil)dihidrocumarina en 120 ml de éter seco
y la mezcla se deja en reposo durante 3 días. Se añaden
500 ml de agua y se despreja la capa etérea. La capa acuo-
25 sa se acidula, se extrae con éter y se secan las capas eté-

1 reas combinadas sobre sulfato magnésico. Por separación
del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite
negro que después se disuelve en 100 ml de benceno seco
conteniendo trazas de ácido p-toluensulfónico. La mezcla
5 se calienta a reflujo durante 3 horas en un aparato Dean-
Stark. Por separación del disolvente a presión reducida y
cromatografía sobre sílice se obtienen 7 g del fenol de-
seado.

EJEMPLO 27

10 7-(N-bencil-N-metilaminoetilo)-2,2-dimetilcroman-4-ona

Se añaden 14,98 g de hidrocloreto de cloruro de
N-bencilmetilaminoetilo a una mezcla de 86,28 g de carbo-
nato potásico, 17,28 g de yoduro potásico y 20 g de 2,2-
dimetilcroman-4-ona-7-ol y la mezcla de reacción se ca-
15 lienta a reflujo en acetona durante 2 días. Por filtra-
ción y separación del disolvente a presión reducida se
obtiene un aceite que se recoge en éter y se lava con hi-
dróxido sódico 1N y después con agua. La capa etérea se
seca (sulfato magnésico) y se evapora a presión reduci-
20 da para dar 19,9 g del compuesto del título en forma de
aceite.

EJEMPLO 28

25 1-(3-Trifluormetilfenil)-3,4-dihidro-3,3-dimetil-6-(2-dime-
tilaminoetoxi)naftaleno

A una solución de bromuro de 3-trifluormetilfenil-

1 magnesio (originalmente preparada a partir de 33,7 g (5 equi-
valentes) de 3-bromobenzotrifluoruro en 70 ml de tetrahidro-
furano y 3,84 g de (5,3 equivalentes) de magnesio en 30 ml
de tetrahidrofurano) se añade gota a gota y agitando una so-
5 lución de 7,83 g de 3,3-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-
tetralona en 20 ml de tetrahidrofurano. La solución resul-
tante se agita a reflujo durante 60 horas y después se vier-
te en una solución de cloruro amónico. Se separa la capa de
tetrahidrofurano, se evapora a vacío y el residuo resultan-
10 te se disuelve en éter y se extrae tres veces con 100 ml ca-
da vez de ácido clorhídrico 5N. La capa ácida se neutraliza
y se extrae con éter. Después de lavar con agua y secar (sul-
fato magnésico) se evapora el éter a vacío para dar 8,26 g
de un aceite pardo que por cromatografía en capa fina y es-
15 pectroscopía RMN resulta ser una mezcla de material de par-
tida y productos. Por cromatografía sobre 240 g de alúmina
en una mezcla de 25 % de éter y 75 % de éter de petróleo
(p.e. 60-80°C), se obtienen 3,74 g del compuesto del títu-
lo en forma de sólido incoloro, p.f. 57-59° (hidroclo-
20 ruro, p.f. 207-208°). (Por elución de la columna de alúmina
con una mezcla de 50 % de éter y 50 % de éter de petróleo
se obtienen 2,48 g de la tetralona de partida).

El correspondiente compuesto 4-trifluormetilfeníli-
co se prepara por un procedimiento estrictamente análogo.

25

EJEMPLO 29

3,3-Dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

a. 6-Hidroxi-3,3-dimetil-1-tetralona

Se agita a reflujo durante 16 horas una mezcla de 20 g de 6-metoxi-3,3-dimetil-1-tetralona, 50 ml de ácido bromhídrico al 49 % y 50 ml de ácido acético glacial y después se enfría, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava varias veces con agua y después con solución acuosa de bicarbonato sódico y se seca (sulfato magnésico). Por separación del disolvente se obtienen 19 g de 6-hidroxi-3,3-dimetil-1-tetralona en forma de sólido pardo pálido con un rendimiento cuantitativo. Una parte se cristaliza en acetato de etilo para dar agujas de color ante, p.f. 149,5-151°C.

b. 3,3-Dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-tetralona

A una solución caliente de 19 g de 6-hidroxi-3,3-dimetil-1-tetralona en 200 ml de tolueno seco con sodio se añaden 4,5 g (1,5 equivalentes) de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite). La solución agitada se lleva a reflujo y se añaden gota a gota, durante media hora, 11,82 g (1,1 equivalentes) de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 20 ml de tolueno seco. Después de agitar a reflujo durante 5 horas, la mezcla de reacción se enfría, se descompone con agua y la capa toluénica se separa y se evapora a vacío. El residuo se disuelve en éter y se extrae tres ve-

1 ces con 100 ml cada vez de ácido clorhídrico 5N. Los ex-
tractos ácidos combinados se alcalinizan, se extraen con
éter y el extracto etéreo se lava con agua y se seca (sul-
fato magnésico). Por separación del disolvente se obtienen
5 19,55 g de 3,3-dimetil-6-(2-dimetilaminoetoxi)-2-tetralona
en forma de sólido amarillo. Una parte se convierte en la
sal hidrocioruro, p.f. 207-209°C.

EJEMPLO 30

2-Etil-4-(3-trifluormetilfenil)-7-hidroxi-2-metilcromano

10 a. 2-Etil-4-(3-trifluormetilfenil)-7-hidroxi-2-metil-2H-cro-
meno

15 Se prepara 2-etil-7-hidroxi-2-metil-4-cromanona,
p.f. 109-110,5°C, condensando resorcinol con ácido 3-me-
til-2-pentanoico en presencia de eterato dietílico de tri-
fluoruro de boro. Por reacción de la cromanona con bromu-
ro de 3-trifluormetilfenilmagnesio como se ha descrito en
el Ejemplo 28, se obtiene el cromeno del título en forma
de aceite amarillo dorado.

20 b. 2-Etil-4-(3-trifluormetilfenil)-7-hidroxi-2-metilcromano

Por hidrogenación del cromeno como se ha descrito
en el Ejemplo 24 se obtiene el cromano del título en forma
de aceite amarillo pálido.

25

EJEMPLO 31

Hidrobromuro de 7-aminoetiloxi-2,2-dimetil-4-(3-trifluor-
metilfenil)cromano

Una solución de 5,4 g de 7-cianometiloxi-2,2-dimetil-
4-(3-trifluormetilfenil)cromano y 0,5 g de paladio al 10 %
en carbón en 75 ml de etanol se hidrogena a la presión
atmosférica. El catalizador se separa por filtración y
el filtrado se evapora a presión reducida para dar un acei-
te que se trata con bromuro de hidrógeno etéreo para dar
4 g del compuesto del título en forma de compuesto no
cristalino muy higroscópico.

EJEMPLO 32

7-Cianometiloxi-2,2-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)cro-
mano

Se añaden 0,93 g de una dispersión de hidruro sódico
al 80 % en aceite a una solución de 7,5 g de 2,2-di-
metil-4-(3-trifluormetilfenil)croman-7-ol (conteniendo
un mol de tetracloruro de carbono de cristalización) en
25 ml de dimetilformamida. Se añaden 1,76 g de cloroace-
tonitrilo y la mezcla se calienta a 60°C durante 3 horas.
El disolvente se separa a presión reducida y el aceite
resultante se vierte en agua. La solución acuosa se ex-
trae con éter y los extractos etéreos se secan sobre sul-
fato magnésico y se evaporan a presión reducida para dar
un aceite. Por cromatografía sobre alúmina con éter-éter

1 de petróleo (40-60°C) 1:3 como eluato, se obtiene el compuesto del título que cristaliza al permanecer en reposo.

EJEMPLO 33

2,2-Dimetilamino-7-(2-hidroxi-etiloxi)-4-(4-trifluorometil-
5 fenil)cromano

Se añaden 0,6 g de una dispersión de hidruro sódico al 80 % en aceite a 6 g de 2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil-
fenil)croman-7-ol (conteniendo un mcl de tetracloruro de carbono de cristalización) en 20 ml de tolueno seco y la
10 suspensión se agita y se hierve a reflujo durante 30 minutos. Se añaden 2,1 g de bromoacetato de etilo en 5 ml de tolueno y la suspensión se hierve a reflujo durante 9 horas más. Los disolventes se separan a presión reducida y el residuo se recoge en éter. La solución etérea se lava
15 con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 5,4 g de un aceite que se identifica por sus propiedades espectro-
fotométricas como 2,2-dimetil-7-(carbetoximetileno)-4-(4-trifluorometilfenil)cromano. Se añaden 0,2 g de hidruro de litio y aluminio a 1 g del éster anterior en 30 ml de éter seco y la mezcla se hierve a reflujo durante 15
20 minutos. Se añade 1 ml de agua, 1 ml de hidróxido sódico 1M y otra vez 3 ml de agua y la suspensión se extrae dos veces con 25 ml cada vez de éter. Los extractos etéreos
25 combinados se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan

1 a presión reducida para dar 0,79 g de un aceite transparente que se identifica por sus propiedades espectrofotométricas como el compuesto del título.

EJEMPLO 34

5 Hidrocloruro de 7-dimetilaminoetoxi-2-metil-4-fenil-2H-cromeno

Se añaden bajo nitrógeno 8 ml de una solución 2N de fenil-litio en éter-benceno a una solución de 1 g de 7-dimetilaminoetoxi-2-metil-croman-4-ona en 25 ml de éter seco a
10 -78°C. La solución se agita durante media hora y después se deja calentar a la temperatura ambiente. Se añade agua y la solución se acidula con ácido clorhídrico 5N y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan dos veces con 50 ml cada vez de ácido clorhídrico 5N y las aguas de lavado ácidas
15 se alcalinizan con una solución de hidróxido sódico y se extraen con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida para dar un aceite amarillo que se cromatografía sobre 60 g de
alúmina empleando éter-éter de petróleo (40-60°) 3:1 como
20 eluyente. El eluato se evapora hasta formar un aceite transparente que, por tratamiento con cloruro de hidrógeno etéreo, da el compuesto del título, p.f. 135-145°C.

EJEMPLO 35

25 Hidrocloruro de 7-dimetilaminoetoxi-2-metil-4-fenil-cromano

A una solución de 0,5 g de hidrocloruro de 7-dimetil-

1 aminoetoxi-2-metil-4-fenil-2H-cromeno en etanol se añaden
0,1 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se hidrogena
a una presión de 1 atmósfera hasta que la reacción es com-
5 pleta y el catalizador se separa por filtración a través
de kieselguhr. El filtrado se evapora a presión reducida
para dar el compuesto del título, p.f. 189-192°C (acetato
de etilo-acetona).

EJEMPLO 36

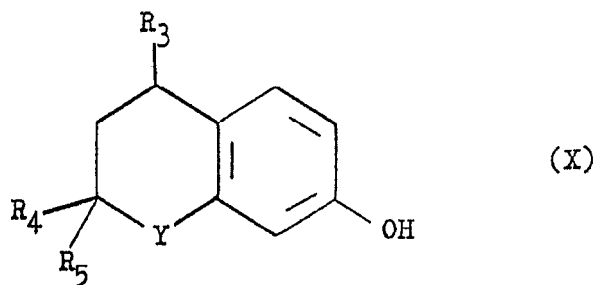
Hidrocioruro de 7-dimetilaminoetoxi-4-fenil-cromano

10 Se añaden 0,16 g de hidruro sódico (dispersión al
80 % en aceite) a una solución de 0,65 g de 4-fenil-croman-
7-ol en 20 ml de tolueno seco. Se añaden 0,31 g de cloruro
de dimetilaminoetilo y la mezcla se calienta a reflujo duran-
te 19 horas. El disolvente se separa a presión reducida y
15 el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. El extrac-
to etéreo se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
dar un aceite que se cromatografía sobre 30 g de alúmina em-
pleando como eluyente una mezcla 1:1 de éter-éter de petró-
leo (40-60°). El eluato se evapora y se trata con cloruro
20 de hidrógeno etéreo para dar el compuesto del título, p.f.
175-180°C (acetato de etilo-acetona).

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

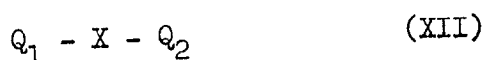
25

1



5

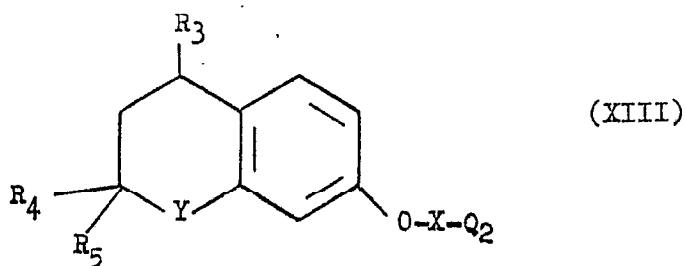
o una sal del mismo, donde R_3 , R_4 , R_5 e Y son los definidos en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XII):



10

donde Q_1 y X son los definidos en relación con la fórmula (XI) y Q_2 es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo, con objeto de formar un compuesto de fórmula (XIII):

15



20

y después reacción del compuesto de fórmula (XIII) con una amina de fórmula (XIV):



donde R_1 y R_2 son los definidos en relación con la fórmula (II),

25

u opcionalmente hacer reaccionar directamente el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI):

1

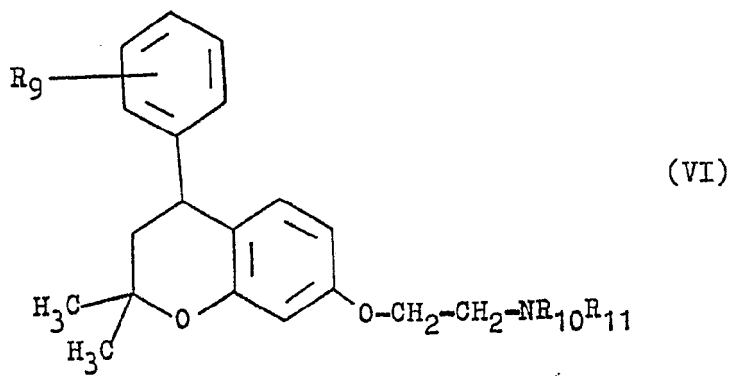


o una sal del mismo, donde X, R₁, y R₂ son los definidos en relación a la fórmula (II) y Q₁ es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo.

5

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):

10



15

y sales del mismo, donde R₉ es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi o trifluormetilo; R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R₁₁ es un grupo metilo o etilo o está unido a R₁₀ de manera que el grupo NR₁₀R₁₁ es un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino.

20

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 2, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI) y sales del mismo, donde R₉ es un grupo trifluormetilo, R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R₁₁ es un grupo metilo.

25

1

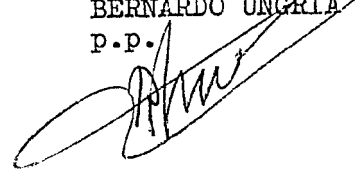
4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETHERES BASICOS.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de sesenta páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 30 de Julio de 1975
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25