



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	448.484	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2-6-76	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
24005/75	3-6-75	Gran Bretaña.

54 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CROMANO

71 SOLICITANTE (ES)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)
DEREK VICTOR GARDNER

73 TITULAR (ES)

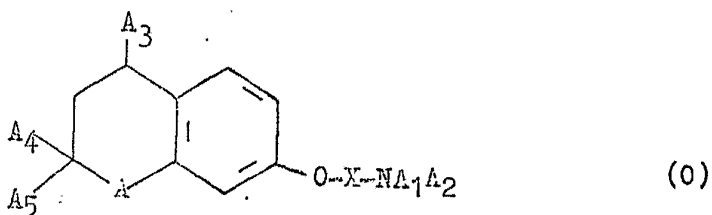
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

- 2 -

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a su
preparación y a las composiciones farmacéuticas que los con-
tienen.

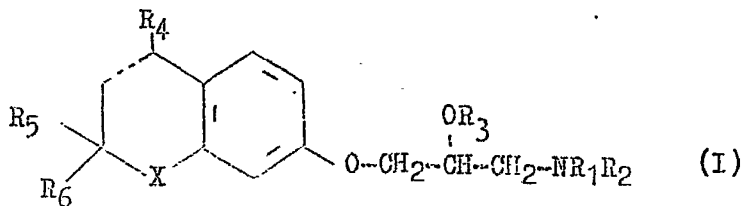
5 En la patente belga nº 831.939 se describen, entre
otros, compuestos farmacéuticamente activos de fórmula (0):



10 donde X es un grupo alquileo de 2 a 4 átomos, A es un átomo
de oxígeno o un grupo $-CH_2-$; A_1 es un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo C_{1-6} ; A_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo al-
quilo C_{1-6} , fenilo, toliilo o bencilo o A_2 está unido a A_1 de
15 manera que NA_1A_2 es un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros;
 A_3 es un grupo arilo y A_4 y A_5 son cada uno de ellos átomos
de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-4} .

20 Ahora se han encontrado otros compuestos que poseen
actividad farmacológica y esta invención se refiere a estos
compuestos y a los productos intermedios para su preparación.

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



30

1 y sales de los mismos, donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo C_{1-4} o bencilo; R_2 es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo C_{1-4} o está unido a R_1 de manera que el ra-
dical NR_1R_2 es un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7
5 miembros; R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} o acilo
 C_{1-4} ; R_4 es un grupo aromático; R_5 es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo C_{1-4} ; R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo C_{1-4} ; X es $-CH_2$ o un átomo de oxígeno y la línea de
puntos representa un enlace sencillo o doble.

10 En general, los compuestos de fórmula (I) donde la
línea de puntos es un enlace sencillo se consideran agentes
farmacéuticos mientras que los correspondientes compuestos
donde la línea de puntos es un enlace doble son productos in-
termedios para su preparación.

15 En un caso adecuado, R_1 es un átomo de hidrógeno o
un grupo metilo o etilo. Preferiblemente R_1 es un átomo de hi-
drógeno o un grupo metilo.

Adecuadamente R_2 es un grupo alquilo C_{1-4} o está uni-
do a R_1 para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6
20 miembros. En el caso preferido R_2 es un grupo metilo o etilo
o está unido a R_1 para formar un grupo piperidino, morfolino,
pirrolidino o piperazino. Preferiblemente R_2 es un grupo meti-
lo.

Adecuadamente R_3 es un átomo de hidrógeno.

25 El término "grupo aromático" en el sentido utilizado
aquí, significa un grupo naftilo o fenilo opcionalmente sus-
tituido. El término "grupo fenilo opcionalmente sustituido",
en el sentido utilizado aquí, significa un grupo fenilo o un
grupo fenilo sustituido con uno o dos constituyentes seleccio-
30 nado entre átomos de flúor, cloro o bromo o grupos metoxi,

1 benciloxi, trifluormetilo, metilo, ciano, nitro, acetoxi,
amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ace-
tamido, hidroxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxa-
mido, sulfonamido, carboxi, trifluormetiltio, trifluormetoxi,
5 metilsulfonilo, trifluormetilsulfonilo o metiltio.

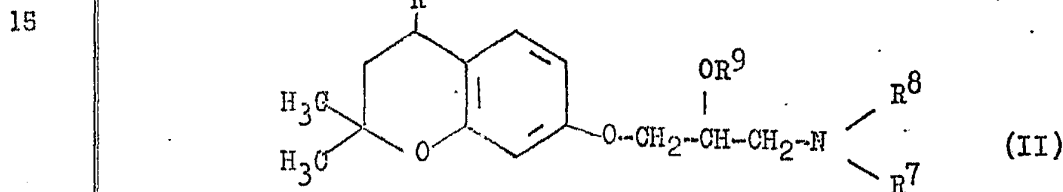
Adecuadamente R_4 es un grupo fenilo; un grupo nafti-
lo o grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de
fluor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi, hidroxilo, tri-
fluormetilo o nitro.

10 Adecuadamente R_5 y R_6 son ambos un grupo metilo.

En el caso más adecuado, X es un átomo de oxígeno.

Son compuestos especialmente adecuados de fórmula

(I) los de fórmula (II):



20 y sus sales, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo me-
tilo o etilo; R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} o está unido a R^7
para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miem-
bros; R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo y R^{10}
es un grupo fenilo o naftilo o un grupo fenilo monosustitui-
do.

25 Adecuadamente R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo
metilo.

30 Adecuadamente R^8 es un grupo metilo o etilo o está
unido a R^7 para formar un grupo piperidino, morfolino, pi-
rrolidino o piperazino.

1

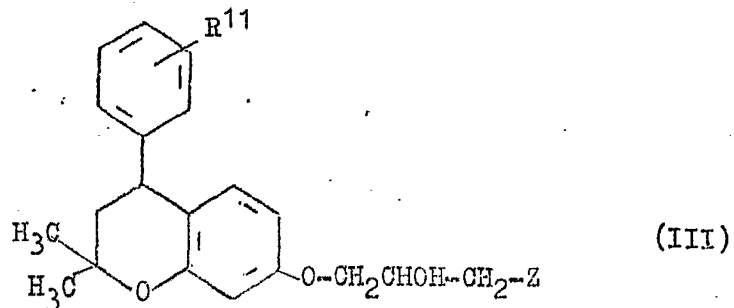
Adecuadamente R^9 es un átomo de hidrógeno.

5

Adecuadamente R^{10} es un grupo fenilo o 2-naftilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de fluor, cloro o bromo o con un grupo metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo o nitro.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos útiles en el tratamiento de la depresión es el de fórmula (III);

10



15

o una sal del mismo, donde R^{11} es un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo y Z es un grupo metilamino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino o N-metilpiperazino.

20

En el caso más adecuado, R^{11} es un átomo de hidrógeno, fluor o cloro o un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo.

25

Un sustituyente R^{11} preferido es el grupo trifluorometilo, especialmente el grupo 3-trifluorometilo.

Otro sustituyente preferido R^{11} es el átomo de hidrógeno.

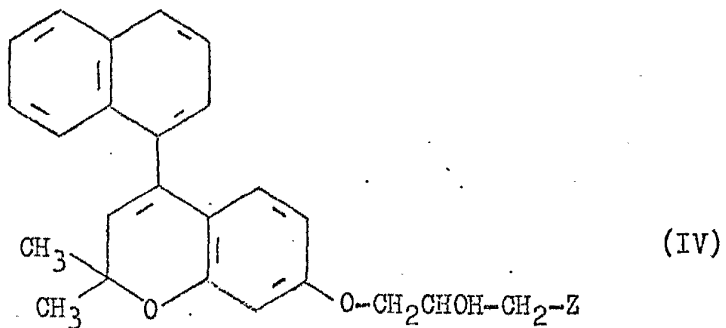
30

Preferiblemente Z es un grupo metilamino o dimetilamino.

Otros grupos especialmente adecuados de compuestos útiles en el tratamiento de la depresión son los de fórmulas (IV) y (V):

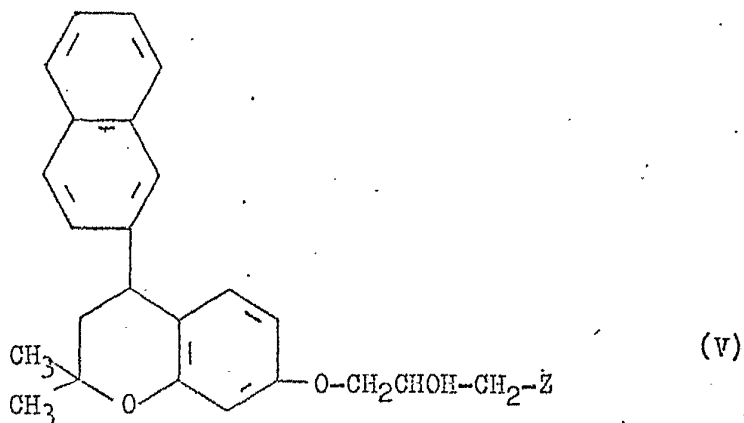
1

5



10

15



donde Z es el grupo definido en relación con la fórmula (III).

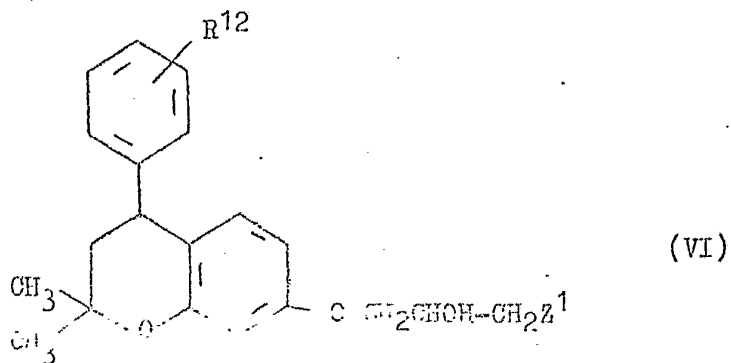
20

Adecuadamente Z es un grupo metilamino o dimetilamino.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos útiles para la inducción de la anorexia es el de fórmula (VI):

25

30



1 donde R¹² es un átomo de hidrógeno o un grupo trifluormetilo y Z¹ es un grupo metilamino o dimetilamino.

En el caso más adecuado, Z¹ es un grupo dimetilamino. Preferiblemente R¹² es un grupo 4-trifluormetilo.

5 Los compuestos de esta invención tienen un centro quiral en la posición 4 del núcleo de cromeno. Los compuestos preferidos de esta invención tienen la misma configuración en la posición 4 que el hidrocloreuro de (-)-2,2-dimetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-4-(3-trifluormetilfenil)cromeno.

10 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 con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos cítrico, acético, propiónico, benzoico, láctico, tartárico, mandélico, succínico, fumárico, oléico, glutámico, glucónico, metanosulfónico, toluensulfónico, sulfúrico, fosfórico, bromhídrico, clorhídrico o similares. Como observarán los que estén familiarizados con la formulación de agentes farmacéuticos, la naturaleza del ácido salificador carece relativamente de importancia siempre que forme una sal de adición de ácido estable y preferiblemente cristalina, farmacéuticamente aceptable. Ciertos compuestos dentro de esta invención y sus sales pueden formar solvatos tales como hidratos, por ejemplo monohidratos.

25 Los compuestos de fórmula (I) influyen en el sistema nervioso central. Así, de acuerdo con la dosis utilizada, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden producir efectos anoréxicos y modificadores del humor en los mamíferos.

30 Por consiguiente, en uno de sus aspectos, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que contie-

1 nen un compuesto de esta invención como los descritos anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Normalmente, las composiciones de esta invención son adecuadas para administración oral a los seres humanos aunque también se consideran las composiciones adaptadas para la administración parenteral.

10 Las formas de dosificación más adecuadas son las dosis unitarias como tabletas, cápsulas, sellos y similares, que contienen una cantidad predeterminada de material activo.

15 Estas dosis unitarias normalmente contienen de 0,5 a 250 mg y preferiblemente de 2,5 a 125 mg de material activo y pueden ser tomadas una vez al día o varias veces al día de acuerdo con la dosis deseada. Generalmente un adulto humano percibirá de 0,5 a 1000 mg al día.

20 Si la composición de este invento se destina a la producción de anorexia, la composición se encontrará normalmente en forma de una dosis unitaria sólida que contiene de 2 a 150 mg de ingrediente activo.

25 Si la composición de esta invención se destina a la modificación del humor, por ejemplo en efectos antidepresivos, es probable que sea utilizada como dosis unitaria sólida que contiene de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo, por ejemplo de 1 a 25 mg de ingrediente activo.

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

 En otro aspecto, esta invención proporciona un método de reducción de la depresión, que consiste en administrar una cantidad antidepresivamente efectiva de un compues-

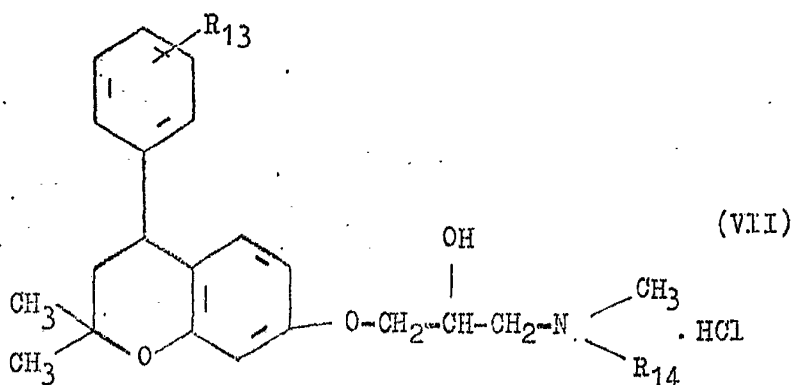
1 to de esta invención.

La actividad anoréxica útil de los compuestos de esta invención puede ser determinada mediante la administración oral del compuesto a ratas hambrientas y midiendo la reducción de su toma de alimento.

5

Los resultados dados en la Tabla I se obtuvieron para los compuestos de fórmula (VII):

10



15

TABLA I

Actividad anoréxica de algunos compuesto de la invención

<u>R₁₃</u>	<u>R₁₄</u>	<u>Dosis aproximada requerida para reducir la toma de alimento en un 50% (mg/kg)</u>
3-CF ₃	CH ₃	3,0
4-CF ₃	CH ₃	18
H	CH ₃	3,6

20

25

La útil actividad modificadora del humor 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 ratones. Los resultados dados en la Tabla II se obtuvieron para los compuestos de fórmula (VIII):

30

1

5

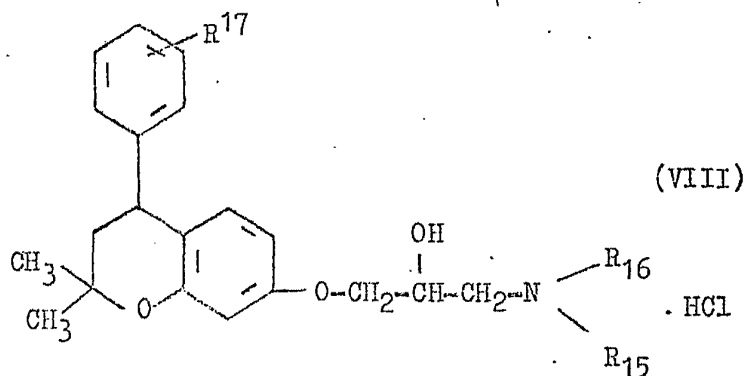


TABLA II

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

10

<u>R₁₅</u>	<u>R₁₆</u>	<u>R₁₇</u>	<u>Dosis aproximada requerida, mg/kg</u>	<u>Dosis mínima (mg/kg) a la que se produce la muerte</u>
CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	10	100
H	CH(CH ₃) ₂	H	3	100
CH ₃	CH ₃	H	0,3	30
CH ₃	H	H	0,3	*
CH ₃	CH ₃	3-CF ₃	1	900
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	1	300
		H	1	300
		H	0,3	900
		H	0,03	100
		H	0,1	300

20

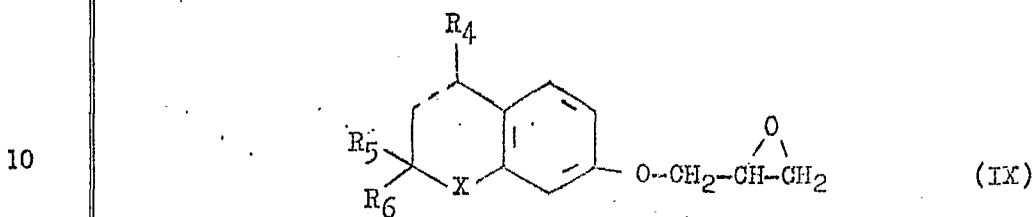
25

30

El compuesto marcado con un asterisco {cloruro de 7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dietil-4-fenilcromano} tenía una DL₅₀ por vía oral superior a 100 mg/kg en ra-

1 tones.

En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) donde R_3 es un átomo de hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una amina HNR_1R_2 y un compuesto de fórmula (IX):



15 donde X , R_4 , R_5 y R_6 son los definidos en relación con la fórmula (I).

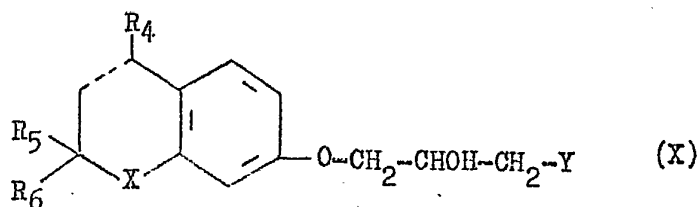
Esta reacción puede tener lugar a cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre -20° y $120^\circ C$, aunque generalmente las más convenientes son unas temperaturas aproximadamente ambientes o ligeramente elevadas, por ejemplo entre 12 y $80^\circ C$.

20 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior, por ejemplo etanol.

Los intermediarios útiles de fórmula (IX) constituyen un aspecto de esta invención.

25 Un método muy similar de preparación de los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es un átomo de hidrógeno consiste en hacer reaccionar una amina HNR_1R_2 con un compuesto de fórmula (X):

30



5 donde X, R₄, R₅ y R₆ son los definidos en relación con la fórmula (I) e Y es un grupo desplazable por un centro nucleófilo tal como un átomo de nitrógeno amínico.

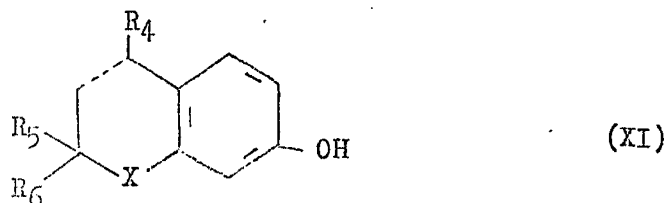
10 En el caso más adecuado, Y es Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄CH₃ u otros buenos grupos salientes convencionales.

La reacción anterior puede tener lugar en condiciones de reacción similares a las de la reacción de una amina con el epóxido (IX).

15 Los compuestos de fórmula (I) donde R₁ y R₂ son ambos un grupo alquilo C₁₋₄ pueden ser preparados por alquilación de la correspondiente amina primaria o secundaria, por ejemplo por alquilación con formaldehído/ácido fórmico.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es un grupo alquilo C₁₋₄ pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto donde R₁ es un átomo de hidrógeno por alquilación, por ejemplo por reacción con un haluro de alquilo o similar.

25 Los epóxidos de fórmula (IX) pueden ser preparados por reacción de 1-cloro-2,3-epoxoxiprano y un compuesto de fórmula (XI):

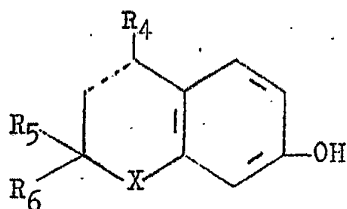


1 donde X, R₄, R₅ y R₆ son los definidos en relación con la fórmula (I) o una sal metálica alcalina del mismo.

5 La reacción anterior puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte como acetona, a una temperatura no extrema, en presencia de una base débil como carbonato potásico.

Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):

10

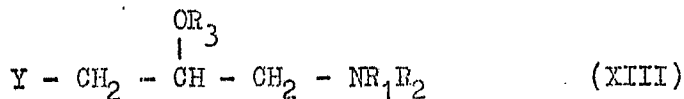


(XII)

15

o una sal del mismo, donde X, R₄, R₅ y R₆ son los definidos en relación con la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII):

20



o una sal del mismo, donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos en relación con la fórmula (I) e Y es el definido en relación con la fórmula (X).

25

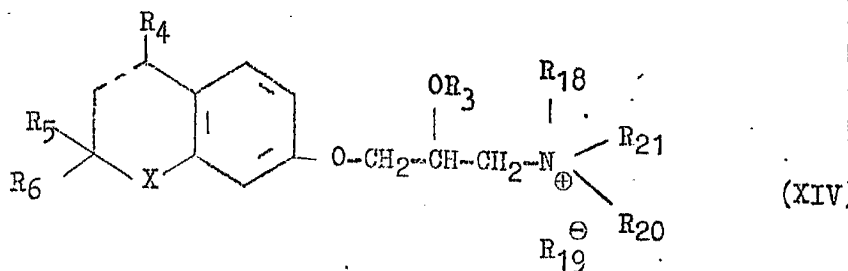
Estas reacciones pueden tener lugar en condiciones similares a las descritas para la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con 1-cloro-2,3-epoxipropano.

30

Los compuestos de fórmula (I) donde R₃ es un grupo acilo C₁₋₄ y R¹ y R² no son átomos de hidrógeno, pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (I) donde

1 R₃ es hidrógeno, por métodos de acilación convencionales muy
conocidos por los expertos en este campo, por ejemplo por
reacción de un compuesto de fórmula (I) donde R₃ es hidró-
5 geno con un haluro de acilo, por ejemplo cloruro de acetilo,
en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, opcio-
nalmente en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico.

Los compuestos de fórmula (I) donde R₃ es un grupo
alquilo C₁₋₄ y R₂ no es un átomo de hidrógeno pueden ser
10 preparados por hidrogenólisis de un compuesto de fórmula
(XIV):



20 donde X, R₄, R₅ y R₆ son los definidos en relación con la
fórmula (I), R₃ es un grupo alquilo C₁₋₄, R₁₈ es un grupo
separable por hidrogenólisis; R₁₉ es un átomo de halógeno;
R₂₀ es un grupo alquilo C₁₋₄ o bencilo y R₂₁ es un grupo al-
quilo C₁₋₄ o está unido a R₂₀ de manera que el radical
25 NR₂₁R₂₀ es un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miem-
bros.

Adecuadamente R₁₈ es un grupo bencilo y R₁₉ es un
átomo de cloro o de bromo.

30 La reacción de hidrogenólisis anterior se realiza
normalmente en presencia de hidrógeno y un catalizador de
metal de transición, por ejemplo paladio en carbón, en un

1 disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo un alcohol C₁₋₄ como el etanol.

5 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde R₃ es un átomo de hidrógeno y R₁ y R₂ no son ambos hidrógeno, por formación de una sal de amonio cuaternaria seguido de alquilación de esta sal de amonio cuaternaria. Ambas reacciones se llevan a cabo por técnicas convencionales muy conocidas por los expertos en este campo.

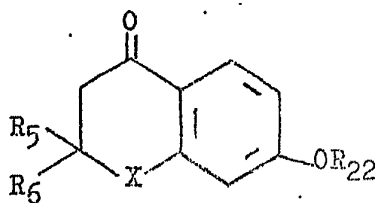
10 Los compuestos de fórmula (I) donde R₃ es un grupo alquilo C₁₋₄ también pueden ser preparados por alquilación del correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R₃ es un átomo de hidrógeno, en condiciones ácidas y de forma convencional. Sin embargo, en general éste no es el método preferido de preparación de estos compuestos debido a la formación de un determinado número de productos secundarios.

15 Los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados por procedimientos como los indicados en los siguientes esquemas de reacción:

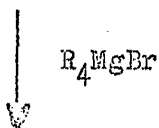
20

Esquema 1

25



30



1

5

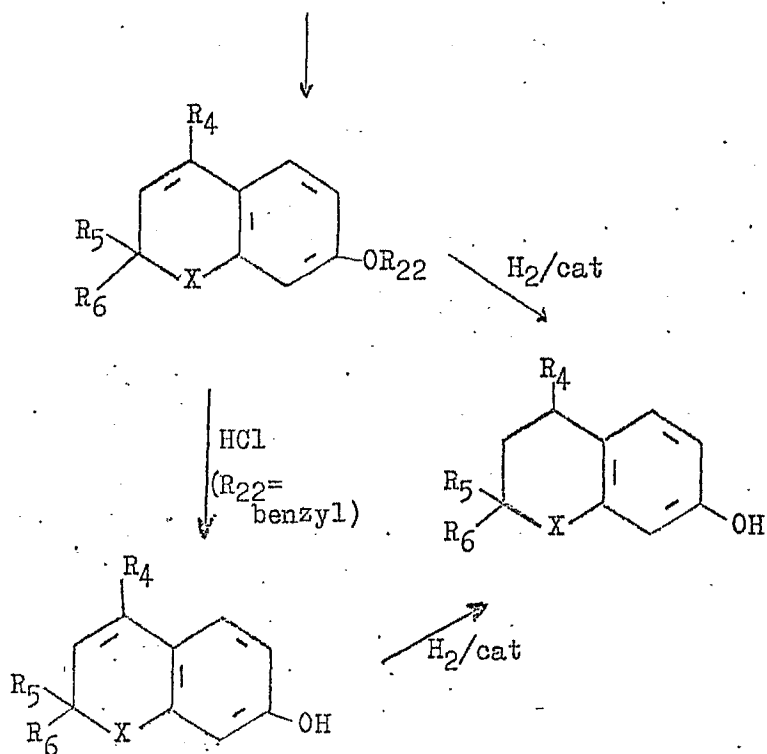
10

15

20

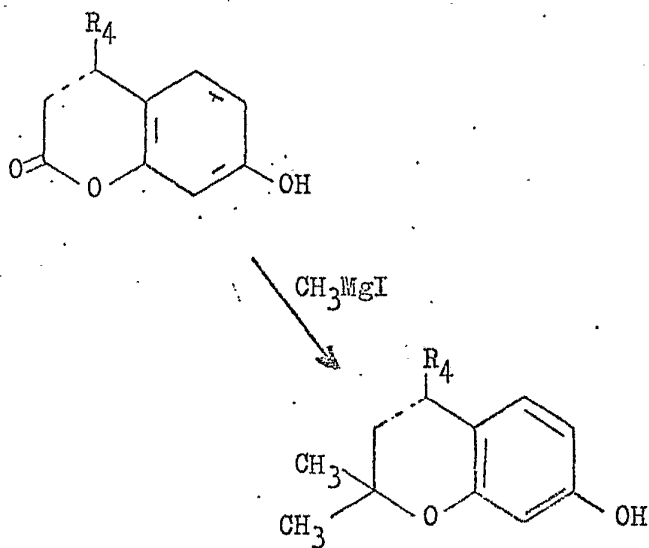
25

30



$R_{22} = H$ o bencilo.

Esquema 2



1 Los compuestos de fórmula (I) donde la línea de pun-
tos representa un enlace sencillo pueden ser preparados por
reducción del compuesto de fórmula (I) donde la línea de
5 puntos representa un doble enlace mediante un agente reduc-
tor capaz de reducir al doble enlace vinílico. En la patente
belga nº 831.939 están descritos algunos agentes reductores
adecuados.

10 En la patente belga nº 831.939 se describe la prepa-
ración de compuestos similares a los de esta invención y se
ilustra la preparación de los productos intermedios por el
procedimiento indicado en los esquemas de reacción anterio-
res.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

15 7-(2,3-Epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano

20 Se agita y se hierve a reflujo durante 6 horas una
mezcla de 11,8 g (0,046 moles) de 7-hidroxi-2,2-dimetil-4-
fenilcromano, 11,7 g (0,093 moles) de carbonato potásico an-
hidro, 50 ml de epiclorohidrina y 50 ml de acetona seca y
después se enfría y se filtra. El filtrado se evapora a va-
cío y el aceite pardo residual se disuelve en éter, se lava
con agua y se seca (sulfato magnésico). Por separación del
disolvente se obtienen 13,56 g (95 %) de 7-(2,3-epoxipropoxi)-
2,2-dimetil-4-fenilcromano en forma de sólido pardo pálido,
25 p.f. 82-85^o, después de cristalizar en etanol.

EJEMPLO 2

7-(2-Hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcro-
30 mano

Se deja a la temperatura ambiente hasta que la cro-
matografía en capa fina indica que la reacción es completa

1 (alrededor de 2 horas) una mezcla de 6,1 g de 7-(2,3-epoxi-
propoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano, 15 ml de dimetilamina
anhídrica y etanol. Por separación del disolvente a vacío se
obtienen 6,8 g (97 %) de 7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-
5 2,2-dimetil-4-fenilcromano, aislado como sal hidrocioruro,
p.f. 210-215° después de recristalizar en acetona-etanol.

EJEMPLO 3

7-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-fenil-
cromano

10 Se hierve a reflujo durante 2 días una mezcla de
6,35 g de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano,
16 ml de isopropilamina y 16 ml de etanol. Por separación
del disolvente a vacío se obtienen 6,7 g (73 %) de 7-(2-hi-
droxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano
15 aislado como sal hidrocioruro, p.f. 171-174°, cristalizado
en éter-etanol.

EJEMPLO 4

7-(2-Hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano

20 Por reacción de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-
fenilcromano con metilamina, por un método análogo al des-
crito en el Ejemplo 2, se obtiene 7-(2-hidroxi-3-metilamino-
propoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcromano aislado en forma de sal
hidrocioruro (57 %), p.f. 182-183°.

EJEMPLOS 5-10

25 Los siguientes compuestos se preparan por un método
análogo al descrito en el Ejemplo 3:

7-(2-hidroxi-3-(1-piperidino)propoxi)-2,2-dimetil-4-fenil-
cromano, sal hidrocioruro p.f. 190-192°,

30 7-(2-hidroxi-3-(1-morfolino)propoxi)-2,2-dimetil-4-fenilcro-
mano; sal hidrocioruro, p.f. 170-171°,

- 1 7-{2-hidroxi-3-(1-pirrolidino)propoxi}-2,2-dimetil-4-fenil-
cromano, p.f. 81-83^o,
- 7-{2-hidroxi-3-(4-metil-1-piperazino)propoxi}-2,2-dimetil-4-
fenilcromano; sal dihidrocloruro, p.f. 238-240^o,
- 5 7-{2-hidroxi-3-dietilaminopropoxi}-2,2-dimetil-4-fenilcroma-
no, p.f. 69-71^o,
- 7-{2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi}-2,2-dimetil-4-fenil-
cromano; sal hidrocioruro, p.f. 201-204^o.

EJEMPLO 11

10 4-(3-Trifluormetilfenil)-7-(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-
2,2-dimetilcromano

15 Por reacción de 4-(3-trifluormetilfenil)-2,2-dimetil-
7-cromanol con epiclorhidrina, por un método análogo al des-
crito en el Ejemplo 1, se obtiene 7-(2,3-epoxipropoxi)-4-
(3-trifluormetilfenil)-2,2-dimetilcromano. Por reacción de
este epóxido con metilamina, por un método análogo al des-
crito en el Ejemplo 2, se obtiene 4-(3-trifluormetilfenil)-7-
(2-hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dimetilcromano (sal ben-
zoato, p.f. 145-157^o).

20 El compuesto 3-dimetilaminopropoxi correspondiente,
aislado en forma de hidrocioruro, p.f. 211-214^o, se prepara
de forma similar.

EJEMPLO 12

25 7-(2-Hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-fenil-2H-
cromeno

30 Por reacción de 2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-ol
con epiclorhidrina por un procedimiento análogo al descrito
en el Ejemplo 1, se obtiene 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-
4-fenil-2H-cromeno (78 %). Por reacción de este epóxido con
dimetilamina por un procedimiento análogo al descrito en el

1 Ejemplo 2, se obtiene 7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-
2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromeno, aislado en forma de hidro-
cloruro (48 %), p.f. 208-209°.

EJEMPLO 13

5 7-(2-Hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)-
cromano

10 Se prepara la 3,4-dihidro-7-hidroxi-4-(2-naftil)-
cumarina, p.f. 159-162°, por condensación de resorcinol con
ácido 3-(2-naftil)acrílico en presencia de ácido clorhídrico
concentrado. (método de Simpson y Stephen, J. Chem. Soc.
1956, 1382).

15 Por reacción de la dihidrocumarina con metil-litio
se obtiene 4-(2,4-dihidroxifenil)-2-metil-4-(2-naftil)-2-
butanol crudo que se cicla con ácido p-toluensulfónico en
benceno para dar 2,2-dimetil-4-(2-naftil)-7-cromanol, p.f.
189-191°. Por reacción de este cromanol con epíclorhidrina
por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se
20 obtiene 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)croma-
no que, por reacción con dimetilamina por un procedimiento
análogo al descrito en el Ejemplo 2, da 7-(2-hidroxi-3-dime-
tilamino)propoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)cromano, aislado
en forma de hidrocioruro (48 %), p.f. 240-247°.

EJEMPLO 14

25 7-(2-Hidroxi-3-metilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)-
cromano

30 Por reacción de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-
(2-naftil)cromano con metilamina, por un método análogo al
descrito en el Ejemplo 2, se obtiene 7-(2-hidroxi-3-metil-
aminopropoxi)-2,2-dimetil-4-(2-naftil)cromano, aislado en
forma de hidrocioruro, p.f. 183-188°.

EJEMPLO 15

3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-(1-naftil)cumarina

Una mezcla de 50,0 g (0,25 moles) de ácido 3-(1-naftil)acrílico en 1500 ml de ácido clorhídrico concentrado se agita a reflujo mientras se hace pasar una intensa corriente de cloruro de hidrógeno a través de la mezcla de reacción, durante 6 horas. La solución se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, después se filtra para dar un sólido blanco que se disuelve en acetato de etilo y se lava tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución en acetato de etilo se seca y por separación del disolvente se obtiene la dihidrocumarina en forma de sólido blanco (43,5 g, 85. % basado sobre el material de partida consumido), p.f. 193-196°C.

EJEMPLO 16

2,2-Dimetil-4-(1-naftil)-7-cromanol

A 120 ml de una solución 1,9 M agitada de metil-litio en éter, a la temperatura ambiente, se añaden a lo largo de media hora 14,5 g (0,05 moles) de 3,4-dihidro-7-hidroxi-4-(1-naftil)cumarina pulverizada. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, precipita de la solución un sólido púrpura y la mezcla de reacción se deja enfriar, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se extrae tres veces con éter. Se secan los extractos etéreos combinados y por separación del disolvente se obtiene un aceite de color oscuro que se calienta a reflujo durante la noche en ácido acético glacial. El ácido acético glacial se separa a vacío y el residuo se disuelve en éter, se lava con agua y solución saturada de bicarbonato sódico y se seca. Por separación del disolvente se obtiene un aceite extraordinariamente viscoso cuya cromato-

1 grafía en columna de sílice, eluyendo con éter de petróleo
40-60° y éter (aumentando gradualmente la concentración de
éter) da el cromano deseado en forma de sólido amarillo pá-
lido de bajo punto de fusión (9,4 g, 76 %).

5 EJEMPLO 17

7-(2,3-Epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)cromano

10 Se disuelven 6,08 g (0,02 moles) de 2,2-dimetil-4-
(1-naftil)-7-cromanol y 22 ml de epiclorohidrina en 22 ml de
acetona. Se añaden 4,7 g de carbonato potásico y la mezcla se
calienta a reflujo durante 6 horas, se deja enfriar y se fil-
tra. La acetona se separa a vacío y el residuo se disuelve
en éter, se lava con agua y se seca. Por separación del di-
solvente se obtiene el epóxido del título en forma de aceite
de color oscuro (6,28 g, 81 %) que se utiliza en la reacción
15 siguiente sin purificarlo.

EJEMPLO 18

4-(1-Naftil)-2,2-dimetil-7-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-
cromano

20 Se disuelven 3,15 g (0,0088 moles) de 7-(2,3-epoxi-
propoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)cromano en una solución de
dimetilamina en etanol (20 ml, aproximadamente al 40 %) y se
deja en reposo a la temperatura ambiente durante 48 horas.
Por separación del disolvente se obtiene el compuesto del tí-
tulo en forma de aceite de color oscuro que se convierte en
25 el succinato. Por recristalización en acetona se obtiene un
sólido blanco (1,72 g, 49 %), p.f. 123-125°C.

EJEMPLO 19

4-(1-Naftil)-2,2-dimetil-7-(3-metilamino-2-hidroxi-propoxi)-
cromano

30 Se añaden 7 ml de metilamina a 3,3 g (0,0092 moles)

1 de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)cromano en
7 ml de etanol y la solución se deja en reposo a la tempera-
tura ambiente durante 48 horas. Por separación del disolven-
te se obtiene el compuesto del título en forma de aceite de
5 color oscuro que se convierte en el hidrocloruro. Por recris-
talización en éter de petróleo/éter 1:1 se obtiene un sólido
gris (0,85 g, 24 %), p.f. 96-100°C.

EJEMPLO 20

7-Hidroxi-4-(1-naftil)cumarina

10 Una solución de 4,84 g (0,041 moles) de resorcinol y
10 g (0,041 moles) de 1-naftoilacetato de etilo en 50 ml de
etanol se satura con cloruro de hidrógeno a la temperatura
ambiente (enfriando con agua de hielo) y se deja en reposo
en un matraz tapado durante 24 horas. Se filtra la solución
15 para dar la cumarina requerida en forma de sólido naranja
(7,8 g, 66 %), p.f. 292-295°C.

EJEMPLO 21

2,2-Dimetil-4-(1-naftil)-2H-cromen-7-ol

20 A una solución agitada de metil-litio en éter (60 ml
solución 2 M) a la temperatura ambiente se añaden a lo largo
de media hora 7,5 g (0,025 moles) de 7-hidroxi-4-(1-naftil)-
cumarina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo duran-
te 2 horas, se deja enfriar y se descompone por adición de
ácido clorhídrico diluido. Se separa la capa orgánica, la
25 capa acuosa se extrae dos veces con éter y los extractos or-
gánicos combinados se lavan con agua y se secan. Por separa-
ción del disolvente se obtienen 7,22 g (95 %) del cromeno
del título deseado, en forma de aceite naranja.

30

EJEMPLO 22

7-(2,3-Epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)-2H-cromeno

Se disuelven 7,92 g (0,026 moles) de 2,2-dimetil-4-(1-naftil-2H-cromen)-7-ol y 28,5 ml de epiclorohidrina en 50 ml de acetona. Se añaden 6,3 g de carbonato potásico y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas, se deja enfriar y se filtra. La acetona se separa a vacío y el residuo se disuelve en éter, se lava con agua y se seca. Por separación del disolvente se obtiene el producto del título en forma de aceite naranja (8,1 g, 86 %) que se utiliza en la siguiente reacción sin purificarlo más.

EJEMPLO 23

4-(1-Naftil)-2,2-dimetil-7-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2H-cromeno

Se disuelven 4,4 g (0,012 moles) de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)-2H-cromeno en una solución de dimetilamina en etanol (28 ml, solución aproximadamente al 40 %) y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 48 horas. Por separación del disolvente se obtiene el producto del título en forma de aceite naranja que se convierte en la sal hidrocioruro. Por recristalización en acetona se obtienen 3,13 g (64 %) de un sólido blanco, p.f. 185-187°C.

EJEMPLO 24

4-(1-Naftil)-2,2-dimetil-7-(3-metilamino-2-hidroxi-propoxi)-2H-cromeno

Se añaden 9,5 ml de metilamina a 4,5 g (0,013 moles) de 7-(2,3-epoxipropoxi)-2,2-dimetil-4-(1-naftil)-2H-cromeno en 9,5 ml de etanol y la solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 48 horas. Por separación del disolvente se obtiene el compuesto del título en forma de aceite

1 naranja (3,2 g, 63 %).

RMN (τ CDCl₃): 8,54 (s, 3H, CH₃-), 8,48 (s, 3H, CH₃-),
7,06 (s, 3H, N-CH₃) 6,72 (d, 2H, -CHCH₂-), 6,05 (d, 2H,
-CH₂CH-), 4,51 (s, 1H, CH vinílico), 3,40-3,80 (m, 3H, H aro-
máticos), 2,10-2,75 (m, 7H, H aromáticos).

EJEMPLO 25

4-(4-Trifluormetilfenil)-7-(2-hidroxi-3-dimetilaminopropoxi)-

2,2-dimetilcromano

10 El compuesto anterior, aislado en forma de hidrocloruro, p.f. 204-207^o, se prepara de forma análoga a la del correspondiente compuesto 3-trifluormetilico.

EJEMPLO 26

Hidrobromuro de 7-(2-acetoxi-3-dimetilaminopropoxi)-2,2-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)cromano

15 Se añaden 0,4 g de hidruro sódico a una solución de 4 g de 2,2-dimetil-7-(3-dimetilamino-2-hidroxi-propiloxi)-4-(3-trifluormetilfenil)cromano en tetrahidrofurano seco. Se añaden 0,8 ml de cloruro de acetilo dando un precipitado blanco instantáneo. Se agrega agua y la mezcla se extrae con
20 éter. Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que se cromatografía sobre alúmina. Por elución con éter-éter de petróleo (1:1) se obtienen 1,5 g de un aceite incoloro. Por tratamiento de este aceite con bromuro de hidrógeno etéreo se obtiene el compuesto del título en
25 forma de espuma blanquecina.

Análisis para C₂₅H₃₁NO₄F₃Br.1H₂O:

Calculado : C, 53,19; H, 5,89; N, 2,48 %

Encontrado: C, 53,57; H, 6,23; N, 2,49.

30 τ (CDCl₃), base libre: 8,65 (3H, s), 8,55 (3H, s), 8,15-7,95 (2H, m), 7,95 (3H, s), 7,75 (6H, s), 7,45 (2H, d),

1 5,95 (2H, d), 5,65-5,9 (1H, m), 4,75 (1H, dt), 3,75-3,335
(3H, m), 2,75-2,3 (4H, m).

5 τ (CDCl₃), sal HBr: 8,7 (3H, s), 8,6 (3H, s), 8,15-
7,95 (2H, m), 7,8- (3H, s), 7,13 (3H, d) y 7,03 (3H, d) (am-
bos se aplastan hasta un singlete común con D₂O), 6,45 (2H,
t, se aplasta hasta un doblete con D₂O), 5,85 (3H, m), 4,3-
(1H, dt), 3,8-3,3 (3H, m), 2,8-2,15 (4H, m), ν 4,3 (1H difuso,
desaparece con D₂O).

EJEMPLO 27

10 2,2-Dimetil-7-(3-dimetilamino-2-metoxipropoxi)-4-(3-trifluor-
metilfenil)cromano

15 Se añaden 5 g de 2,2-dimetil-7-(3-dimetilamino-2-hi-
droxipropoxi)-4-(3-trifluormetilfenil)cromano a 10 ml de bro-
muro de bencilo en benceno y la solución se deja en reposo
durante 15 horas. Por separación del disolvente a presión re-
ducido y trituración del aceite con éter de petróleo se ob-
tiene la sal cuaternaria.

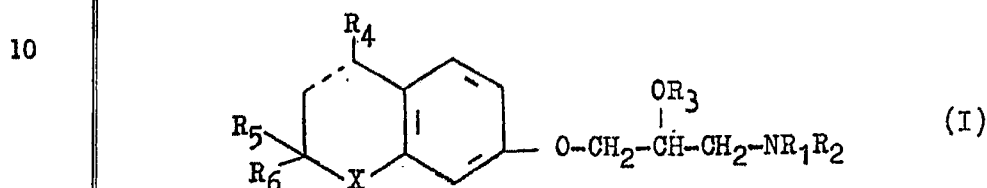
20 A 1,5 g de esta sal en 20 ml de diclorometano se aña-
den 5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % se-
guido de 1,2 ml de sulfato de dimetilo. Esta mezcla se agita
durante 2 horas y se añade 1 ml de solución concentrada de
amoniaco. La mezcla se acidula con HCl 2N, se extrae con clo-
roformo y se seca la capa orgánica. Por separación del disol-
vente a presión reducida se obtiene un aceite que se disuelve
25 en etanol y se hidrogena empleando paladio al 10 % en carbón
como catalizador. Por filtración de la mezcla a través de
Celite y separación del disolvente a presión reducida se ob-
tiene un aceite que, cuando se alcaliniza (NaOH 2N) y se ex-
trae con éter tiene unas propiedades espectroscópicas que con-
30 cuerden con las del compuesto del título.

1 γ (CDCl_3): 8,67 (3H, s), 8,59 (3H, s), 8,15-7,95
(2H, m), 7,7 (6H, s), 7,5 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$), 6,51 (3H, s),
6,4-5,7 (4H, m), 3,7-3,3 (3H, m), 2,9-2,3 (4H, m).

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

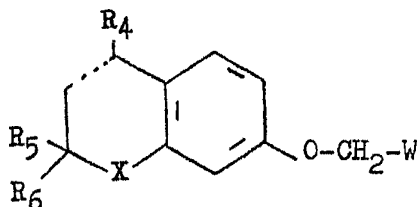
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de cromano de fórmula (I):



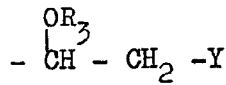
15 o una sal del mismo, donde R_1 es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo C_{1-4} o bencilo, R_2 es un átomo de hidróge-
no o un grupo alquilo C_{1-4} , o está unido a R_1 de manera que
el radical NR_1R_2 es un grupo heterocíclico saturado de 5,
6 ó 7 miembros; R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} o
acilo C_{1-4} ; R_4 es un grupo aromático, R_5 es un átomo de hi-
20 drógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; R_6 es un átomo de hidróge-
no o un grupo alquilo C_{1-4} ; X es $-\text{CH}_2-$ o un átomo de oxí-
geno y la línea de puntos representa un enlace sencillo o
doble, cuyo procedimiento consiste en:

25 a) hacer reaccionar una amina HNR_1R_2 con un com-
puesto de fórmula:



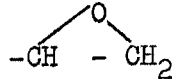
30 donde W representa un radical de fórmula:

1



donde Y es un grupo desplazable por un centro nucleofilico, o un radical de fórmula:

5



y después si se desea, cuando R₃ es un átomo de hidrógeno, convertirlo en un grupo alquilo C₁-C₄ o acilo C₁-C₄ y/o cuando R₁ y/o R₂ son átomos de hidrógeno, convertirlos en grupos alquilo C₁-C₄;

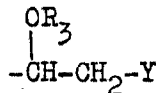
10

b) opcionalmente reducir el correspondiente compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior, donde la línea de puntos representa un doble enlace, mediante un agente reductor capaz de reducir el doble enlace vinílico, para obtener un compuesto de fórmula (I) donde la línea de puntos representa un enlace sencillo. ;

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde W representa un radical de fórmula:

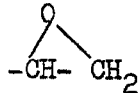
20



donde Y tiene el significado dado en la reivindicación 1.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde W representa un radical de fórmula:

25



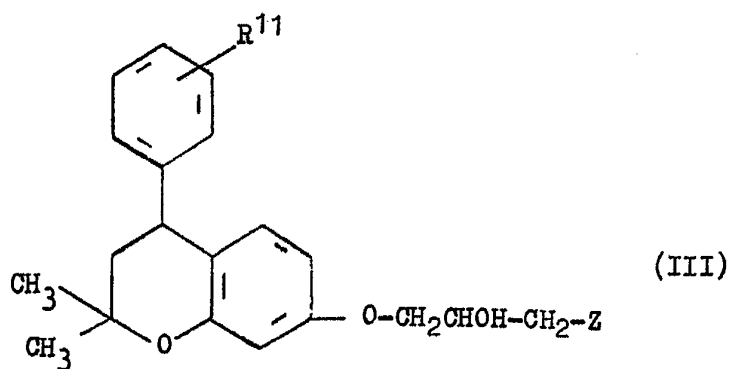
4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

30



1

5



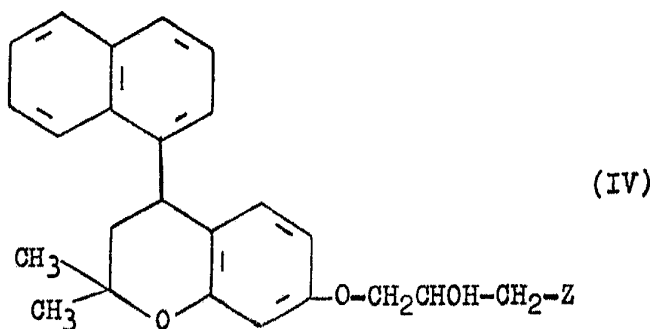
10

o una sal del mismo, donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo metilo, metoxi o trifluormetilo y Z es metilamino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino o N-metilpiperazino.

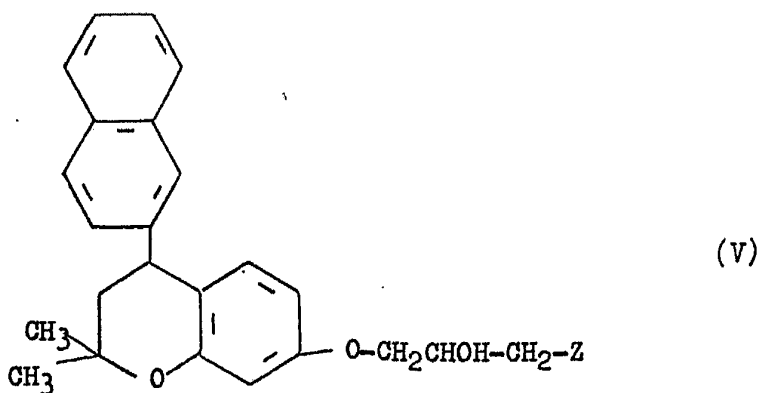
15

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) ó (V):

20



25



30

1 donde Z es un grupo metilamino, dimetilamino, morfolino,
piperidino, pirrolidino o N-metilpiperazino.

5 6.- 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 DERIVADOS DE
CROMANO.

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

Madrid, 2 junio 1.976
BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25

30