



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 21 448.867	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
587.197	13-6-75	29 ABR. 1977 U.S.A.

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"METODO DE OBTENCION DE NUEVAS VENOPIRANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS".

71 SOLICITANTE (S)

WARNER-LAMBERT COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

201 Tabor Road - MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U.S.A.).

72 INVENTOR (ES)

1.- D. Richard E. Brown.	} norteamericanos.
2.- D. Chester Fuchalski.	
3.- D. John Shavel, Jr.	

73 TITULAR (ES)

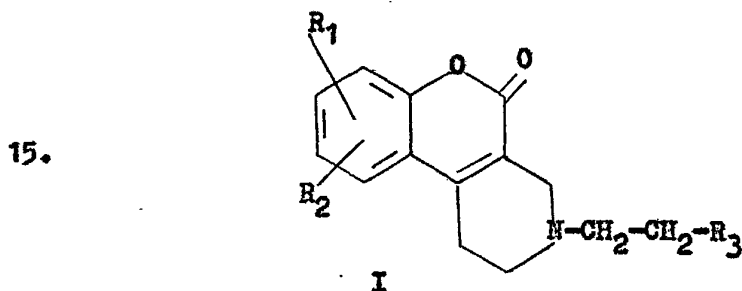
74 REPRESENTANTE

D. Francisco GARCIA CARRERIZO.

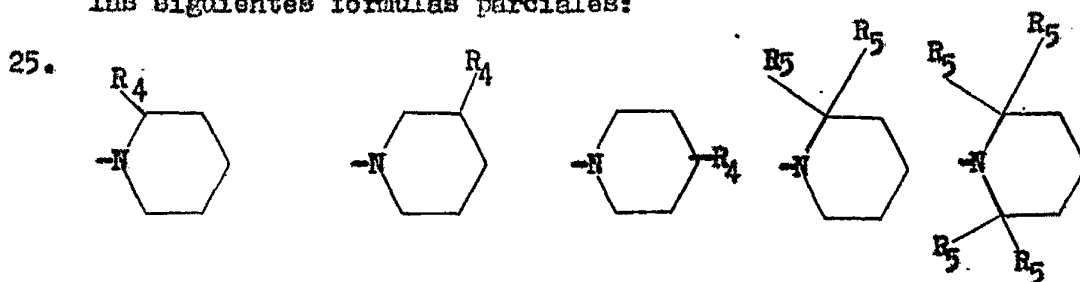
"METODO DE OBTENCION DE NUEVAS BENZOPIRANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS"

Esta solicitud es una continuaci3n en parte de nuestra solicitud n3mero seriado 534.502, depositada el 19 de diciembre de 1974, cuya descripci3n se incorpora aqu3 como referencia, y que a su vez es una continuaci3n en parte de nuestra solicitud n3mero seriado 343.613, depositada el 21 de marzo de 1973, cuya descripci3n se incorpora aqu3 como referencia y que a su vez es una continuaci3n en parte de nuestra solicitud n3mero seriado 122.498, depositada el 9 de marzo de 1971, y ahora abandonada.

Esta invenci3n se relaciona con nuevas benzopiranopiridinas sustituidas de f3rmula I:

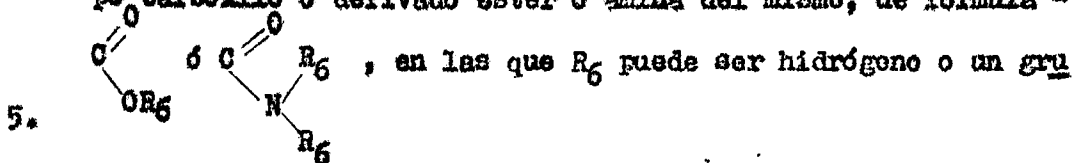


En la anterior f3rmula, R₁ y R₂ pueden ser hidr3genos, hidroxilos, alcoxilos inferiores o alquilos inferiores de 1 a 6 3tomos de carbono o bien pueden considerarse conjuntamente formando un grupo metilenodioxilo, y R₃ es un anillo piperidino sustituido seleccionado entre la clase que incluye las siguientes f3rmulas parciales:



En las anteriores f3rmulas parciales, R₄ puede ser -

un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena o un grupo carboxilo o derivado éster o amida del mismo, de fórmula -



alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y R_5 puede ser un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de esta invención se preparan reaccionando una benzopirano piridina sustituida, de estructura II, con un adecuado agente alquilador seleccionado entre el grupo representado por las estructuras III a VII. Los materiales de partida de acuerdo con la estructura II se describen en nuestra solicitud número seriado 534.502. Los agente alquiladores de estructuras III a VII son compuestos conocidos y son comercialmente obtenibles o bien pueden prepararse por métodos comunes en la técnica.

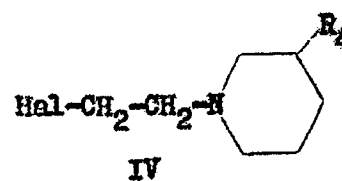
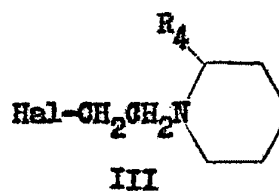
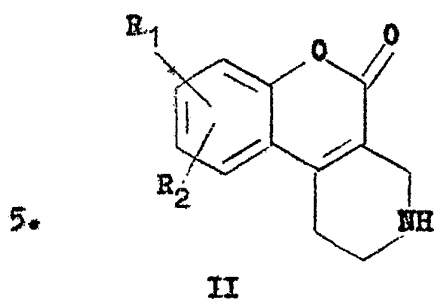
En las estructuras II, VII, R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son tal como quedan definidos en relación con la fórmula I. Hal. se refiere a halógeno y puede ser cloro, bromo o yodo.

20.

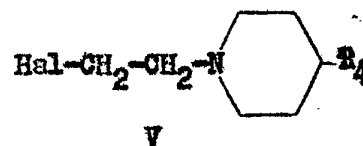
25.

30.

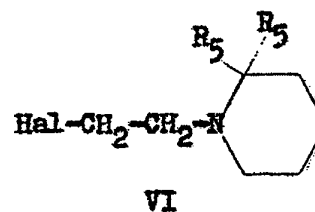
.../...



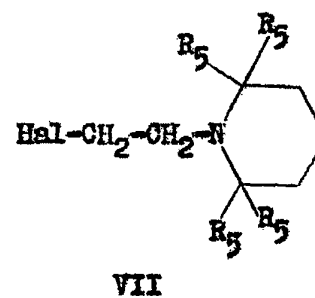
10.



15.



20.



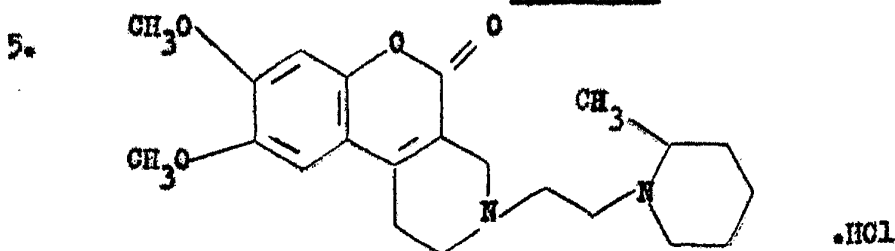
25. Las reacciones de alquilacion se llevan a cabo en un disolvente adecuado, en presencia de una base que sirva de aceptadora de protones. Entre los disolventes que pueden usarse, figuran los alcoholes de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol o alcohol amilo, disolventes apróticos polares como la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido y similares, tetrahidrofurano y dioxano. Bases adecuadas son el car

30.

bonato potásico, acetato sódico o trietilamina.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar --
adicionalmente la invención.

Ejemplo 1



Hidrocioruro de 1,2,3,4,-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-
[2-(2-metilpiperidino)etil]-5H-1/benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona.

15.

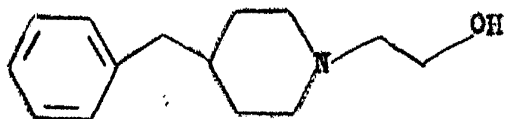
Se reflujoó durante 17 horas una solución de 0,03 m de
1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-1/benzo-pirano[3,4-c]piridin-
5-ona, 0,035 m de 1-(2-cloroetil)-2-metilpiperidina.ClH y 0,07 m
de trietilamina en 125 ml de EtOH, se trató con 0,005 m adicional
de 1-(2-cloroetil)-2-metilpiperidina.ClH y se calentó durante 7
horas más. Después de reposar durante toda la noche, se filtró
el precipitado y se cristalizó dos veces a partir de EtOH al 95%,
20. proporcionando 3,2 g de material, con p.f. de 209-120C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_4 \cdot ClH$: C, 62,48; --
H, 7,39; N, 6,62; Cl, 8,38.

Observado: C, 62,07; H, 7,39; N, 6,62; Cl, 8,39.

Ejemplo 2

25.



N-(2-hidroxietil)-4-bencilpiperidina.

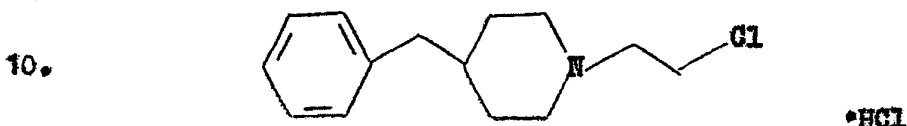
Se trató una solución de 0,2 m de 4-bencilpiperidi-

na en 100 ml de EtOH con una corriente de 0,39 m de óxido etilénico en 45 minutos. Se reflujo la reacción durante una hora y se evaporo en vacio. La destilación del residuo, produjo 32 g de material, con p.e. de 123-362/0,05-0,01 mm.

5. Análisis calculado para $C_{14}H_{21}NO$: C, 76,66; H, 9,65; N, 6,39.

Observado: C, 76,60; H, 9,76; N, 6,66

Ejemplo 3

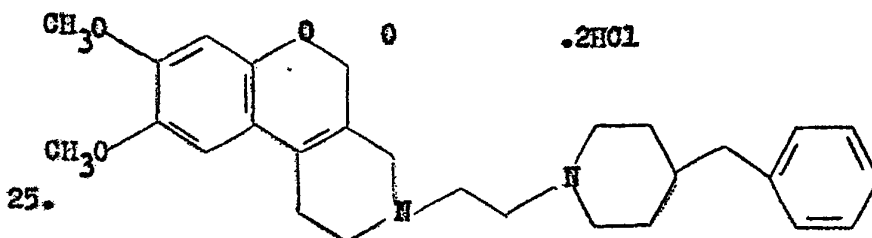


Hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-4-bencilpiperidina.

Se trató una solución de 0,046 m de N-(2-hidroxi-etil)-4-bencilpiperidina en 100 ml de Cl_3CH con 0,1 m de $SOCl_2$ y se reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación, el residuo fue cristalizado a partir de CH_3CN , produciendo 6,5 g de material, con p.f. de 229-312C.

15. Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN ClH$: C, 61,32; H, 7,72; N, 5,11; Cl, 25,86; Observado: C, 61,61; H, 7,80; N, 5,16; Cl, 25,78.

Ejemplo 4



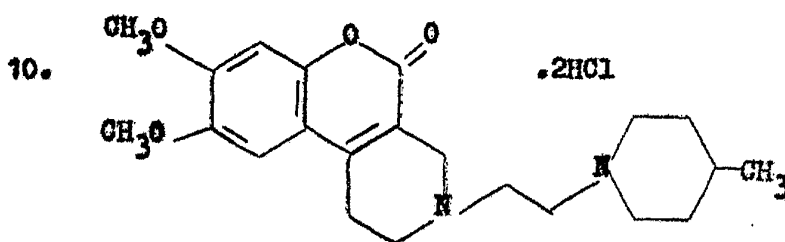
Dihidrocloreuro de 3-(2-(4-bencilpiperidino)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-benzopirano [3,4-c]piridin-5-ona

30. De manera similar al Ejemplo 1, se alquiló 0,02 m de

1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-[1]benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona con 0,022 m de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-4-bencilpiperidina para dar, después de una cristalización a partir de MeOH, 5,0 g de material, con p.f. de 240-300.

5. Análisis calculado para $C_{28}H_{34}N_2O_4 \cdot 2HCl$: C, 62,80; H, 6,78; N, 5,23; Cl, 13,24. Observado: C, 62,29; H, 6,75; N, 5,19; Cl, 13,34.

Ejemplo 5

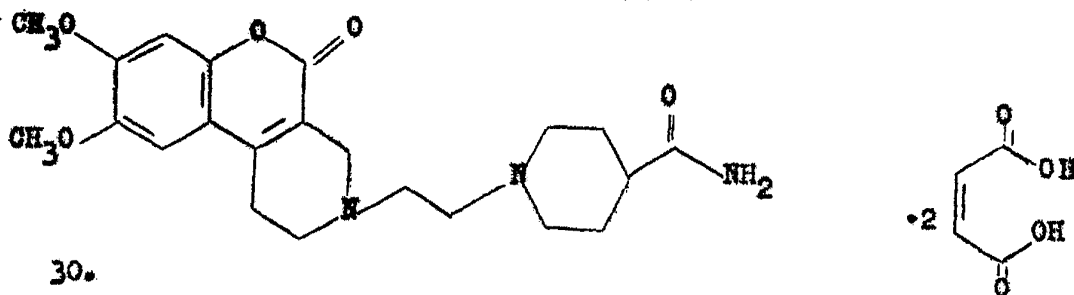


15. Dihidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-(2-(4-metilpiperidino)etil)-5H-[1]benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona.

De manera similar a la del ejemplo 1, se alquiló 0,02 m de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-[1]benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona con hidrocloreto de N-(2-cloroetil)-4-metilpiperidina. La recristalización a partir de MeOH produjo 3,3 g de material, con p.f. de 253-700.

20. Análisis calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_4 \cdot 2HCl$: C, 57,52; H, 7,02; N, 6,10; Cl, 15,43. Observado: C, 57,67; H, 7,16; N, 5,93; Cl, 15,29.

Ejemplo 6

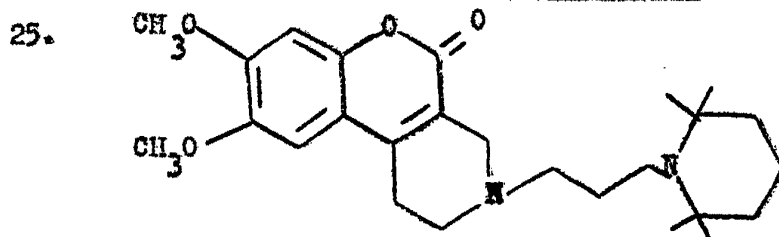


Dimalato de 1/2-(1,2,3,4-tetrahydro-8,9-dimetoxi-5-oxo-5H-[1]benzopirano [3,4-c]piridin-3-il)etil-4-piperidina-carboxamida.

- Se trató una solución de 0,2 m de isonipecotamida en
5. 100 ml. de EtOH con 0,66 m. de óxido etilénico en 1 hora. Se reflujo la mezcla durante 1 hora y luego se evaporó en vacío. Sin purificación, se agitó una suspensión de 0,08 m de N-(hidroxi-etil)isonipecotamida cruda y 100 ml. de CHCl_3 , se trató con 0,13 m de SOCl_2 y se reflujo durante 4 horas. Después de
- 10 la evaporación se trató sal cruda con 0,04 m de 1,2,3,4-tetrahydro-8,9-dimetoxi-5H-[1]benzopirano-[3,4-c]piridin-5-ona 0,2 m de trietilamina y 250 ml de EtOH y se reflujo durante 24 horas. Se evaporó la mezcla de reacción en vacío, se disolvió el residuo en 100 ml de agua, se basificó fuertemente mediante
15. adición de NH_4OH concentrado y se extrajo con CHCl_3 . La solución de CHCl_3 se secó (SO_4Na_2) y se evaporó. El residuo fue cristalizado a partir de 300 ml de CH_3CN , produciendo 2,5 g de base cruda. Se trató una suspensión de 2,4 g de base en
20. 100 ml de acetona con 1 g de ácido málico en 50 ml. de acetona y se agitó durante toda la noche. La filtración produjo 2,8 g de sal de ácido dimálico, con p.f. de 90-109°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ $2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 55,64; H, 5,76; N, 6,49. Observado: C, 55,34; H, 5,85; N, 6,51.

Ejemplo 7



30. 1,2,3,4-tetrahydro-8,9-dimetoxi-3-2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etil-5H-1-benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona.

- Se reflujo durante 20 horas una solución de 0,02 m de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-1benzopirano 3,4-e - piridin-5-ona, 0,024 m de hidrocioruro de 1-(2-cloroetil)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (Robertson, J.E., y colaboradores J. Med. Chem., 6 (4) 381 (1963) y 0,05 m de trietilamina en 125 ml de EtOH, se trató con 0,0083 m adicional de hidrocioruro de 1-(2-cloroetil)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina y 0,02 m de trietilamina y se reflujo durante 23 horas más. Después de la evaporación, se dividió el residuo entre solución diluida de NH₄OH y CHCl₃. Se recuperó material CHCl₃ soluble y se cristalizó dos veces a partir de MeOH, dando 4,3 g de producto, con p.f. de 154-62C.

- Análisis calculado para C₂₅H₃₆N₂O₄: C, 70,06; H, 8,47; N, 6,54.
15. Observado: C, 70,13; H, 8,44; N, 6,80.

Ejemplo 8

Animal de ensayo: cobayas albinos machos (250-350 g)
Vía de administración: Intraperitoneal.
Dosis: Cloruro de acetilcolina, 0,3%.

20. Histamina, 0,1% (la más frecuentemente usada)
Cloruro de metacolina (Mechoyl), 0,1%
Sulfato de serotonina y creatinina, 1,25%
25. Procedimiento: Se expusieron las cobayas continuamente a un espasmógeno durante 10 minutos; el suministro se efectuó por medio de dos nebulizadores (cada nebulizador suministraba 0,2 cm³/minuto) situados en la parte posterior de una cámara de plexiglas cerrada, de seis unidades (482,6 x 317,5 x 228,6 mm) y accionados por una presión de aire de 0,7031 Kg/cm². El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento con aerosol hasta el colapso de cada animal fue anotado
- 30.

do; se compararon los valores medios para los animales tratados con droga con los correspondientes a los animales tratados con vehículo. Las cobayas que no sufrieron colapso durante el período de 10 minutos se retiraron de la cámara, anotándose una cifra máxima de 10. Los compuestos de ensayo (25 mg/kg i.p.) se aplicaron 15 minutos antes de la exposición al espasmógeno.

(Véase Siegmund, O.H. y colaboradores: J. Pharmacol. and Exptl. Therapeutics, 90:254, 1949).

10. Siguiendo el plan del Ejemplo 8, se realizó una serie de ensayos en los que los compuestos de los ejemplos fueron comparados en animales que recibieron solamente el espasmógeno, histamina. Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla:

15.

Tabla I

<u>Dosis</u>	<u>nº animales</u>	<u>Tiempo hasta colapso.</u>
Control	3	1.8
25 mg (Ejemplo 1)	3	8.2
20. Control	3	1.9
25 mg (Ejemplo 4)	3	10.0
Control	3	1.9
25 mg (Ejemplo 5)	3	10.0
Control	3	2.3
25. 25 mg (Ejemplo 6)	3	10.0

En cada caso y bajo idénticas situaciones de ensayo, los compuestos de la presente invención mostraron una marcada capacidad de protección de los animales contra espasmos bronquiales.

30. Los compuestos de esta invención son activos como -

- broncodilatadores para todos los espasmógenos enumerados en el Ejemplo 8, protegiendo a las cobayas contra broncoespasmos durante un tiempo de hasta 4 horas, a una dosis oral de 10 mg/kg. Así, es más efectivo contra el broncoespasmo que la aminofilina, producto comercial usado en el tratamiento del asma bronquial y edema pulmonar, que protege a la cobaya contra un broncoespasmo idéntico durante menos de dos horas a una dosis de 100 mg/kg. Además, los compuestos expuestos en esta invención invierten la broncoconstricción por pilocarpina o histamina en el perro durante un tiempo de hasta 1 hora, a una dosis oral de 10 mg/kg. La actividad broncodilatadora exhibida por las benzopirano- Δ 3,4- π piridinas N-sustituídas, descritas en esta invención es resultado de un efecto directo de relajación de músculos lisos en el árbol bronquial, como se muestra mediante experimentos in vitro sobre la tráquea de cobayas. En estos experimentos, las benzopirano- Δ 3,4- π piridinas N-sustituídas son aproximadamente 75 veces más activas que la aminofilina en la relajación del músculo liso traqueal.

- Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento del asma bronquial. En términos generales, se recomienda una dosis de 500 a 1000 mg aproximadamente varias veces al día para mamíferos que pesen unos 70 kg. Los compuestos pueden administrarse oral o parentéricamente.

- Para usar estos compuestos, se formulan con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, fécula azúcar en polvo, etc., y las formas de dosificación pueden ser en tabletas, cápsulas y similares. El régimen de dosificación puede variarse de acuerdo con la condición tratada por métodos bien conocidos en las técnicas de curación.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, debe recaer sobre: "METODO DE OBTENCION DE NUEVAS BENZOPIRANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS", con Prioridad de la solicitud de Patente

5. en U.S.A. nº 587.197, de fecha 13 de Junio de 1975, según las características esenciales de las siguientes:

10.

15.

20.

25.

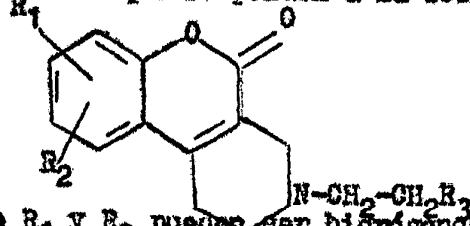
30.

***/*

REIVINDICACIONES

12.- Método de obtención de nuevas benzopirano piridinas sustituidas que responden a la fórmula I:

5.

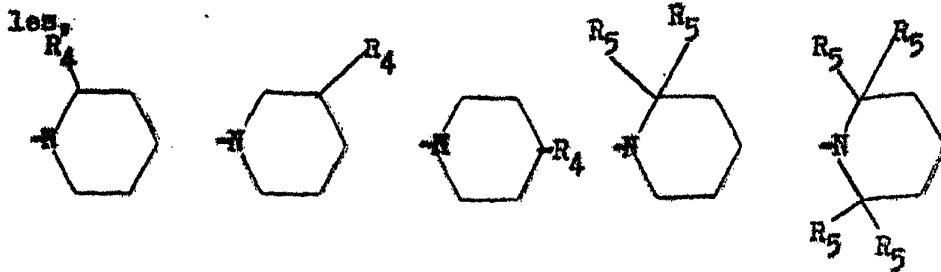


en el que R_1 y R_2 pueden ser hidrógenos, hidroxilos, alcoxilos inferiores o alquiles inferiores de 1 a 6 átomos de carbono o bien pueden considerarse conjuntamente formando un grupo metil

10.

enedioxilo y R_3 es un anillo piperidino sustituido seleccionado entre la clase que incluye las siguientes fórmulas parcia

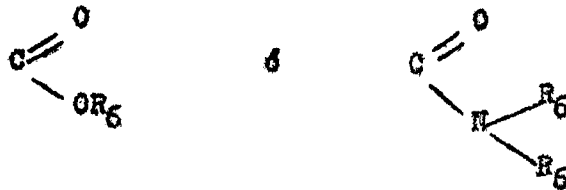
15.



en las que R_4 puede ser un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena o un grupo carboxilo o derivado éster o amida del

20.

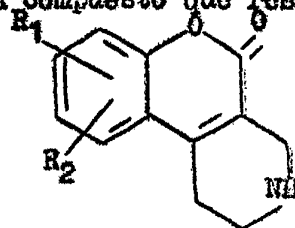
mismo, de fórmula



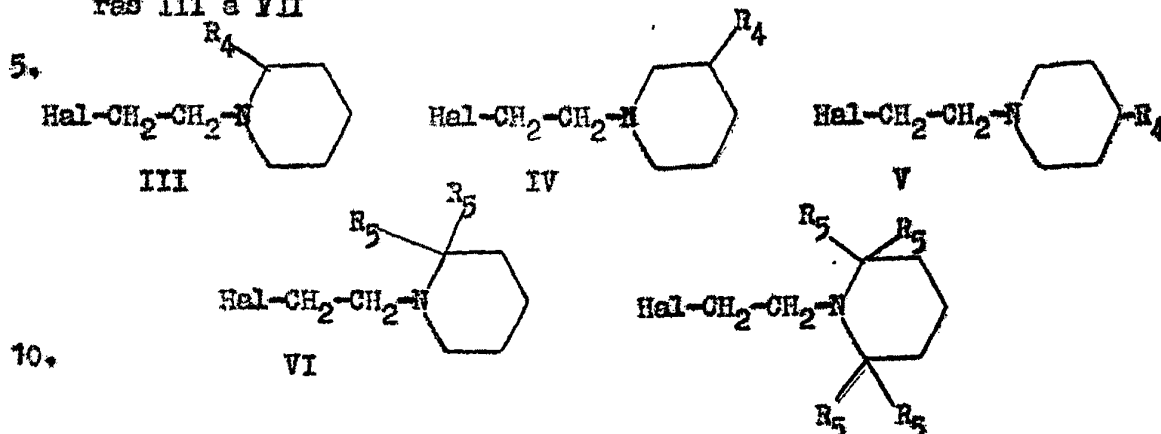
25.

en las que R_6 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y R_5 puede ser un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo método comprende la reacción de un compuesto que responde a la estructura II

30.



en la que R_1 y R_2 , son tales como han sido definidos en relación con la fórmula I, con un adecuado agente alquilador seleccionado entre el grupo que responde a las siguientes estructuras III a VII



en las que R_4 y R_5 , son tales como se han definido en relación con la fórmula I, y Hal. (halógeno), puede ser cloro, bromo o yodo, siendo llevada a cabo dicha reacción en un disolvente adecuado en presencia de una base que sirva de aceptadora de protones, pudiendo usarse como disolventes los alcoholes de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el metanol, etanol o alcohol amilo, disolventes apróticos polares como la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido y similares, tetrahidrofurano y dioxano, siendo las bases adecuadas al carbón to potásico, acetato sódico o trietilamina.

15.

20.

26.- "METODO DE OBTENCION DE NUEVAS BENZOPIRANOPIDINAS SUSTITUIDAS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente

25.

.../...

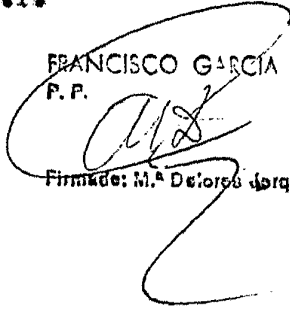
memoria que consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

MADRID, 15 JUN. 1976

WARNER-LAMBERT COMPANY

P.P.

FRANCISCO GARCÍA CABRERIZO
P. P.


Firmado: M.ª Dolores Jorquera