

2 MAR. 1978

ES

NUMERO

454.888

A1

FECHA DE PRESENTACION

7-1-77



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

454.888

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
03024/76 14239/76	27-1-76 8-4-76	INGLATERRA INGLATERRA

57 FECHA DE PUBLICIDAD	58 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS CROMANOS.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.

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

72 INVENTOR (ES)
JOHN MORRIS EVANS. Británico.

73 TITULAR (ES)

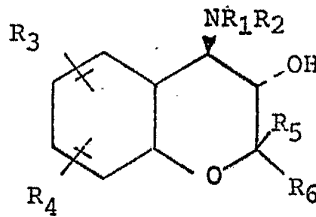
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

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

5

La patente belga n° 829.611 describe entre otros los compuestos de efecto antihipertensor de fórmula (I):



10

15

20

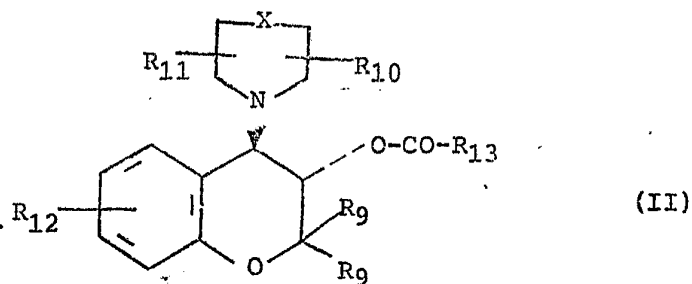
25

y sales de adición de ácido de los mismos, donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-9} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxilo C_{1-6} ; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o NR_1R_2 es un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; R_3 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , nitro, trifluorometilo, acilamino C_{2-7} , alcoxisulfonilamino C_{1-6} , carboxilo, nitrilo o AOR_7 , ASR_7 , ASO_2R_7 , $ANHR_7$, ANR_7COR_8 , $ANR_7SO_2R_8$ o $ANR_7CO_2R_8$, donde A es un grupo alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, R_7 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R_8 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

1 R₄ es un átomo de hidrógeno o halógeno o R₃ junto con R₄ forma un sistema -CH=CH-CH=CH-, -NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH- o -CH₂-CH₂-CH₂-CO-; R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o fenilo y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o fenilo.

5 Ahora se ha descubierto un grupo distinto de nuevos compuestos que presenta un alto grado de actividad antihipertensora.

10 En consecuencia, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (II):



15 y sales de los mismos, donde R₉ es un grupo metilo o etilo; R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₁₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₁₂ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquenoxilo C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, nitró, trifluormetilo, acilamino C₂₋₇ o nitrilo; R₁₃ es un grupo R₁₄ u OR₁₄, donde R₁₄ es un grupo hidrocarburo de hasta 18 átomos de carbono opcionalmente sustituido con halógeno y X es un enlace que une los dos átomos de carbono o

20

25

1 es un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ o un átomo de oxígeno.

Adecuadamente, R_{13} es hidrocarburo C_{1-18} opcionalmente sustituido con halógeno.

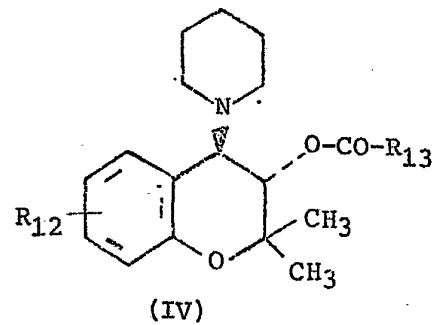
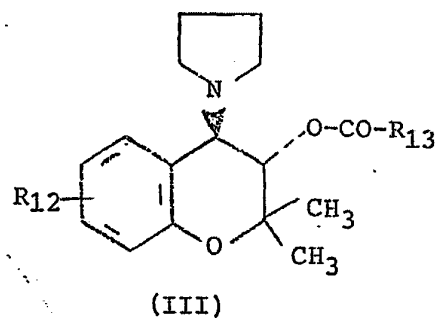
5 Más adecuadamente, R_9 es un grupo metilo. Más adecuadamente R_{10} es un átomo de hidrógeno. Más adecuadamente R_{11} es un átomo de hidrógeno.

Más adecuadamente X es un enlace o un grupo CH_2 .

10 Más adecuadamente R_{14} es un grupo hidrocarburo conteniendo hasta 12 átomos de carbono y preferiblemente es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

Más adecuadamente R_{12} es un grupo nitro.

15 Son compuestos especialmente adecuados de esta invención los de fórmulas (III) y (IV):



25 y sales de los mismos, donde R_{12} y R_{13} son los definidos en relación con la fórmula (II).

1 Los grupos R_{13} adecuados para uso en los com-
puestos de fórmulas (II), (III) y (IV) son alquilo C_{1-10} ,
alcoxilo C_{1-10} , fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi y grupos
similares. Son grupos R_{13} especialmente adecuados los grupos
5 metilo, etilo, propilo, t-butilo, fenilo, metoxi y etoxi.
Un grupo R_{13} preferido es el grupo metilo. Otro grupo R_{13}
preferido es el grupo fenilo.

Un grupo R_{12} preferido para su inclusión en los
compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) es el grupo 6-nitro.

10 Las sales de adición de ácidos de los compuestos
amínicos de fórmulas (II)-(IV) pueden prepararse con ácidos
por métodos convencionales. Los ácidos formadores de sales
adecuados son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfóri-
co, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, propiónico,
15 succínico, cítrico, tartárico, mandélico, láctico, glucóni-
co u otros ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente
aceptables.

Los compuestos de la invención se presentan en
forma ópticamente activa. Los expertos en química observa-
rán que las mezclas racémicas de los compuestos amínicos puc-
den separarse frecuentemente en los isómeros ópticos puros
20 utilizando técnicas como cristalización fraccionada con áci-
dos ópticamente activos y similares.

Otro aspecto de esta invención proporciona com-
25 posiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la

1 misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas com-
posiciones pueden ser adecuadas para administración parente-
ral u oral pero, en general, se prefieren las composiciones
orales debido a la comodidad de administración. Frecuente-
5 mente es ventajoso administrar compuestos de la invención
junto con un agente de β -bloqueo adrenérgico y/o un diu- e
rético.

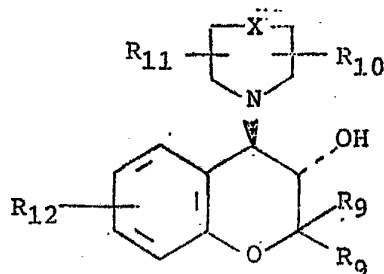
Las composiciones de esta invención se encuen-
tran preferiblemente en forma de dosis unitarias como table-
10 tas o cápsulas. Estas dosis unitarias habitualmente contie-
nen de 0,5 a 250 mg, por ejemplo 1 a 100 mg y normalmente
son administradas de 1 a 6 veces al día de manera que la do-
sis diaria para un adulto de 70 kg es de 1 a 250 mg, por
ejemplo de 2 a 100 mg.

15 Las composiciones de esta invención pueden ser
formuladas de manera convencional, por ejemplo de forma si-
milar a la utilizada para los agentes antihipertensores co-
nocidos como reserpina, α -metildopa, propanolol, guanetid-
na y similares. De forma convencional, las composiciones de
20 esta invención pueden contener otros agentes activos como
agentes antihipertensores adicionales, diuréticos y simi-
lares.

Esta invención también proporciona un procedi-
miento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)
25 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

1

5



(V)

10 o una sal del mismo, donde R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y X son los definidos en relación con la fórmula (II) con un ácido R₁₃CO₂H o un derivado acilante reactivo del mismo.

15 Los derivados acilantes reactivos adecuados son los haluros de ácido (como cloruro de ácido), los anhídridos y los derivados formados por reacción de ácidos carboxílicos con agentes deshidratantes como carbodiimidas, v.g. dicitclohexilcarbodiimida o sus equivalentes químicos.

20 La reacción de acilación de esta invención puede llevarse a cabo en condiciones convencionales, por ejemplo en solución en un disolvente inerte o un exceso del agente acilante si es líquido. Los disolventes adecuados son tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroforno, piridina o similares.

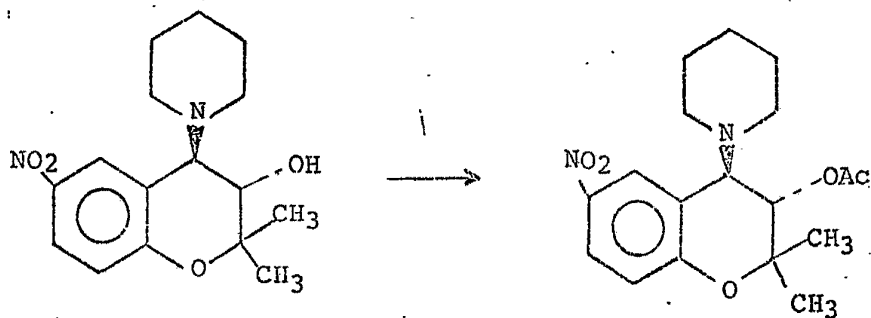
25 La acilación puede tener lugar a cualquier temperatura conveniente no extrema, como 10-250°C, por ejemplo 15-150°C.

1 El trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-
7-nitro-2H-benzo[b]piran-3-ol y sus sales de adición de
ácido (especialmente las que son farmacéuticamente acepta-
bles) son intermediarios útiles que forman parte de esta in-
5 vención. Además, estos compuestos ejercen un efecto antihi-
pertensor especialmente ventajoso (v.g. buena potencia uni-
da a pocos efectos secundarios sobre el corazón) y por lo
tanto puede ser utilizado en composiciones farmacéuticas
del tipo antes descrito y empleado para el tratamiento de
10 la hipertensión como ya se ha indicado al tratar de los com-
puestos acilados de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Acetato de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ni-
15 tro-2H-benzo[b]piran-3-ilo



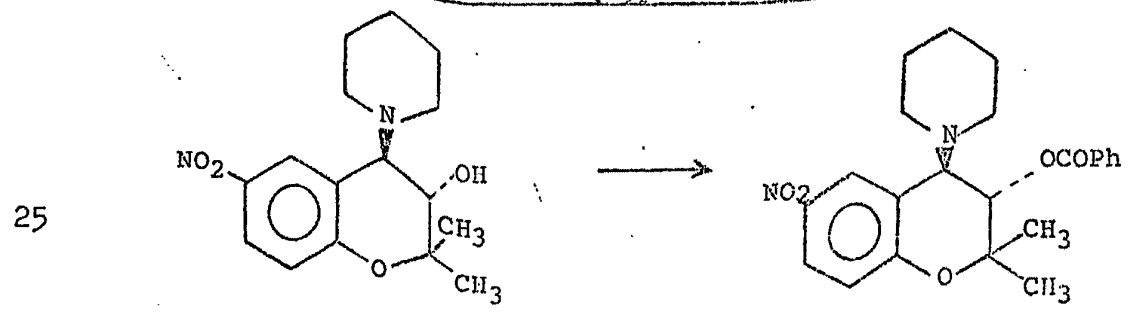
25 Se calientan a reflujo durante 2 horas 100 mg de
trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-ben-
zo[b]piran-3-ol, 50 mg de acetato sódico anhidro y 1 ml de

1 anhídrido scético. Después la mezcla se vierte en 25 ml de
 agua de hielo y la solución se alcaliniza por adición de so-
 lución saturada de hidrógeno-carbonato sódico. El sólido
 amarillo que se separa se filtra, se lava con agua y se
 5 seca en un desecador a vacío. Se recrystalizan 100 mg de
 este éster crudo en éter de petróleo (p.e. 60-80°) para
 dar el compuesto del título en forma de placas de color
 amarillo pálido, p.f. 124-125° (después de ablandar a
 117°).

10 Este material se ensaya por administración
 oral a grupos de 6 ratas hipertensas con DOCA-sal y los
 resultados son los siguientes:

Dosis	Porcentaje de reducción de la presión sanguínea sistólica				
	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	post-dosis
3 mg/kg de peso corporal	11	21	12	7	
10 mg/kg de peso corporal	27	40	32	22	

20 EJEMPLO 2
Benzoato de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ni-
tro-2H-benzo(b)piran-3-ilo



1

EJEMPLO 3

Trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-ben-
zo{b}pirano-3-ol

5

10

15

20

25

Se disuelven 42 g de 2,2-dimetil-6-nitro-2H-benzo{b}pirano (preparado por ciclación de 3-(p-nitrofenoxi)-3-metilbutino) en 40 ml de etanol, se tratan con 10,5 ml de HCl concentrado y se agregan poco a poco 114 g de hierro en polvo electrolítico, con agitación. Se observa una reacción exotérmica. Al cabo de una hora de agitación, la mezcla se destila por arrastre de vapor y los destilados combinados se extraen en éter. Se agrega un exceso de anhídrido acético al éter y el disolvente se evapora dando gomas pardas que se cristalizan en etanol acuoso para dar 6-acetamido-2,2-dimetil-2H-benzo{b}pirano en forma de placas blanquecinas, p.f. 118-125° (19,2 g).

A 8,48 g de este acetamido-benzo{b}pirano en 40 ml de ácido acético glacial, agitado a 0-10°C en un baño de hielo y sal, se añade gota a gota una solución de ácido nítrico fumante. (d = 1,5, 4,8 ml) en 16 ml de ácido acético glacial. Después de la adición, se continúa agitando durante 45 minutos mientras se deja que la temperatura ascienda hasta la ambiente. La solución se vierte sobre hielo machacado y el precipitado se filtra y lava con agua dando 6-acetamido-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}pirano en forma de sólido amarillo anaranjado (8,40 g). Una pequeña cantidad recris

1 talizada en etanol como agujas amarillas tiene un punto de
fusión de 127-128°.

5 Se suspenden 8,10 g de este nitro-acetamidobenzo{b}
pirano en 90 ml de HCl 5N y se calienta a reflujo durante
2,5 horas. Al cabo de unos 30 minutos se ha producido la
disolución, aunque queda cierto residuo negro en las paredes
de la vasija de reflujo. Después de enfriar, la solución ro-
ja se vierte en agua y se forma una mezcla de goma y crista-
les. Como la goma se adhiere a las paredes de la vasija, es
10 posible separar el material cristalino (3,68 g), p.f. 134-
136°, de la goma (2,93 g). El análisis RMN indica que son
productos esencialmente iguales. Una pequeña parte del mate-
rial cristalino se recristaliza en etanol para dar 6-amino-
2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}pirano en forma de agujas
15 rojas de punto de fusión 137-138°.

Se disuelven 3,68 g del aminonitrobenzo{b}pirano
cristalino en una mezcla de 75 ml de agua y 30 ml de áci-
do sulfúrico concentrado con calefacción y después se en-
fría a 0° en un baño de hielo y se trata gota a gota, con
20 agitación, con una solución de 1,27 g de nitrito sódico en
5 ml de agua. Se continúa agitando durante una hora después
de la adición. La solución fría se mantiene a 0°C durante la
noche después de tratamiento con 75 ml de ácido hipofosforoso
acuoso al 50 %. La solución se deja llegar a la temperatura
25 ambiente y se observa desprendimiento de gas y formación de

1 un sólido amarillo. Por extracción del sólido con éter al
cabo de 2 días se obtienen 1,30 g de una goma parda.

5 El aminonitrobenzo{b}pirano gomoso obtenido en el
experimento anterior se trata de forma similar (aunque se
realiza una filtración en caliente para eliminar el mate-
rial polimérico negro después de disolver en ácido sulfú-
rico), dando 0,93 g de una goma parda.

10 Estas gomas, con espectros de RMN y cromatografía
en capa fina similares, se combinan y recristalizan en éter
de petróleo (60-80°) dando 2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}
pirano en forma de material cristalino amarillo (1,63 g).

15 Como parece que no ha cesado la descomposición del
diazonio, las porciones acuosas procedentes de esta reac-
ción se combinan y se extraen continuamente con acetato de
etilo durante 3 días hasta que cesa el desprendimiento de
gases, dando 2,96 g de una goma que, por recristalización,
da 2,47 g de un sólido cristalino que se combina con el
obtenido anteriormente. Este material presenta en cromato-
grafía en capa fina y en el espectro de RMN un comporta-
20 miento idéntico al de una muestra auténtica preparada como
componente minoritario en la ciclación térmica del éter
m-nitro-propargílico apropiado.

25 Una muestra más pura de 2,2-dimetil-7-nitro-2H-ben-
zo{b}pirano, preparada por sublimación, tiene un punto de
fusión de 83-85°.

1 A 4,10 g de este 7-nitrobenzo{b}pirano en 40 ml
de dimetilsulfóxido se añaden 0,7 ml de agua seguido de
7,12 g de N-bromosuccinimida recién recristalizada, en una
5 sola vez, con intensa agitación. La temperatura de reac-
ción asciende hasta unos 50° y la mezcla de reacción se en-
fría en agua de hielo. Después de agitar durante 25 minutos
más a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte en unos
200 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml cada vez
de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con
10 agua y salmuera y, después de secar sobre sulfato sódico
anhidro, se evaporan para dar 5,93 g de trans-3-bromo-3,4-
dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}piran-4-ol como goma
parda.

15 Una pequeña muestra cristalizada en éter de petró-
leo (60-80°) da cristales de p.f. 105-106°.

Se agitan 5,93 g de la bromohidrina cruda con 1,5 g
de hidróxido sódico en lentejas en 10 ml de agua y 100 ml
de dioxano, durante 3 horas a la temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se vierte en 400 ml de agua y se extrae
20 cuatro veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los
extractos orgánicos se lavan tres veces con 100 ml de agua
cada vez y 200 ml de salmuera antes de secar sobre sulfato
sódico anhidro. Por separación del agente secador y del di-
solvente se obtienen 4,10 g de 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-
25 dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}pirano en forma de goma de color

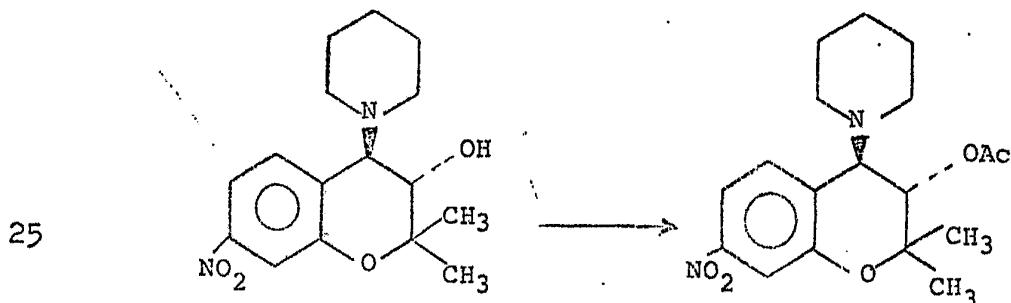
1 pardo pálido que solidifica al permanecer en reposo.

Una pequeña porción cristaliza en éter de petróleo (60-80°) para dar agujas de color amarillo pálido, p.f. 85-86°.

5 Se tratan 3,10 g del epóxido crudo con 1,40 ml de piperidina en 120 ml de etanol, a reflujo durante 5 horas. Por separación del disolvente se obtienen 4,27 g de una goma que se disuelve en acetato de etilo. Esta solución se lava bien con agua para separar la piperidina y después se extrae exhaustivamente con HCl 5N. Después los extractos ácidos se basifican y se extraen con acetato de etilo. Estos extractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 2,96 g de una goma. Se disuelven 2 g de esta base libre en una mezcla de etanol y éter y se tratan con 0,43 ml de ácido metano-
10 sulfónico para dar un precipitado cristalino amarillo de metanosulfonato de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}piran-3-ol-, p.f. 234-237°.

EJEMPLO 4

20 Acetato de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo{b}piran-3-ilo



1

De forma similar al Ejemplo 1, se prepara acetato de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzo(b)piran-3-ilo, utilizando piridina como catalizador en lugar de acetato sódico, en forma de cristales de color naranja amarillento de punto de fusión 139-140°, cristalizados en éter de petróleo (p.e. 60-80°).

5

Este material se ensaya por administración oral a un grupo de 6 ratas espontáneamente hipertensas.

10

Dosis	Porcentaje de reducción de la presión sanguínea sistólica				
	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	Post-dosis
30 mg/kg de peso corporal	-41	-34	-22	-21	

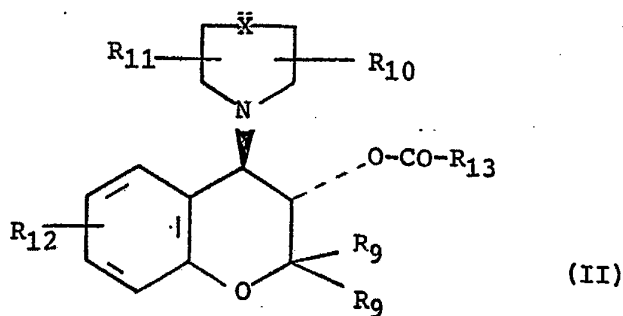
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos cromanos de fórmula (II):

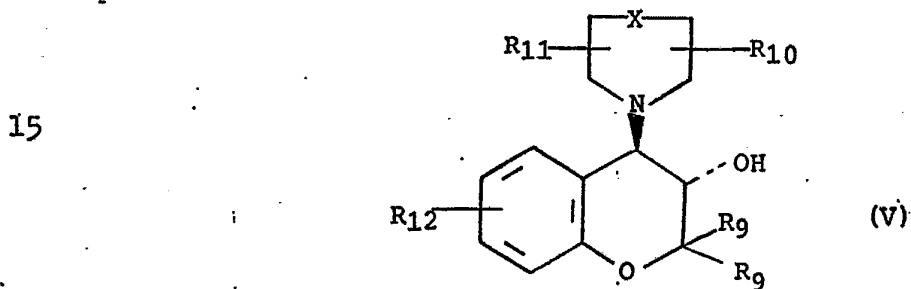
20



25

y sales de los mismos, donde R₉ es un grupo metilo o etilo;

1 R_{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_{11} es un
 átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_{12} es un átomo de
 hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenoilo
 C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquenoxilo C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , ni-
 5 tro, trifluormetilo, acilamino C_{2-7} o nitrilo; R_{13} es un
 grupo R_{14} u OR_{14} , donde R_{14} es un grupo hidrocarburo de
 hasta 18 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con
 halógeno y X es un enlace que uno los dos átomos de car-
 bono o es un grupo $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$
 10 o un átomo de oxígeno; cuyo procedimiento consiste en hacer
 reaccionar un compuesto de fórmula (V):



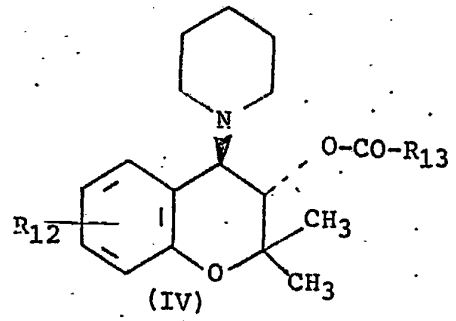
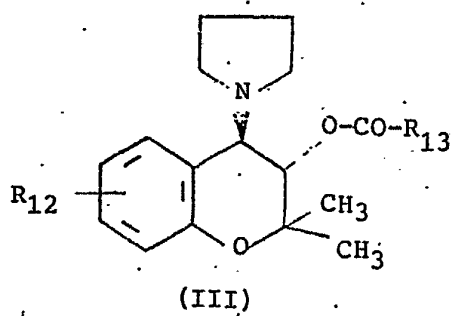
20 o una sal del mismo, donde R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y X son los
 definidos en relación con la fórmula (II) con un ácido
 $R_{13}CO_2H$ o un derivado acilante reactivo del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
 adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (III)
 o (IV):

25

1

5



y sales del mismo, donde R_{12} y R_{13} son los definidos en la Reivindicación 1.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R_{12} es un grupo 6-nitro.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde R_{12} es un grupo 7-nitro.

15

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde $-COR_{13}$ es un grupo acetilo o benzoxilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde el derivado acilante es un haluro de ácido, un anhídrido o un derivado formado por reacción del ácido carboxílico con una carbodiimida.

20

7. 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 CROMANOS.

25

1

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

5

Madrid 7 de enero de 1977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25