



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES 11 21 22

NUMERO	457.417
FECHA DE PRESENTACION	31-3-77

10 A1

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
13536/76	2-4-1.976	Gran Bretaña
33178/76	10-8-1.976	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOCROMANOLES.

71 SOLICITANTE (ES)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex -
Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

John Morris Evans, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

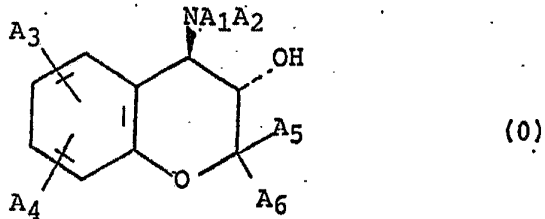
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JAN 1978

1 Esta invención se refiere a nuevos aminocromanoles, a su preparación y a composiciones anti-hipertensoras que los contienen.

5 La patente belga n° 829.611 describe un grupo de agentes hipotensores de fórmula (0):

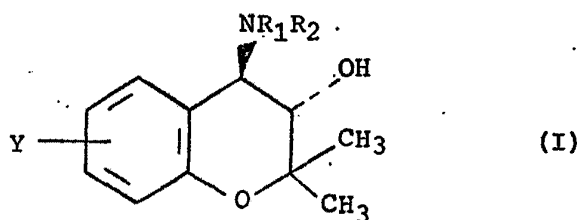


10 y sus sales de adición de ácidos, donde A₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₉ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; A₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o bien NA₁A₂ es un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; A₃ es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, nitro, trifluormetilo, acilamino C₂₋₇, alcoxisulfonilamino C₁₋₆, carboxilo, nitrilo o XOA₇, XSA₇, XSO₂A₇, XNHA₇, XNA₇COA₈, XNA₇SO₂A₈ o XNA₇CO₂A₈, donde X es un grupo alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, A₇ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y A₈ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y A₄ es un átomo de hidrógeno o de halógeno o A₃ junto con A₄ forma un grupo -CH=CH-CH=CH-, -NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CO; A₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o fenilo y A₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o fenilo.

30 Ahora se ha descubierto que un grupo distinto de ami-

1 nocromanoles presenta útil actividad antihipertensora.

En consecuencia, esta invención proporciona compues-
tos de fórmula (I):



10 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un átomo de cloro o bromo o con un grupo hidroxilo, alcoxi de hasta 4 átomos de carbono o aciloxi de hasta 4 átomos de carbono y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o bien R_1 está unido a R_2 de manera que junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heteroalíclico de 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con metilo; Y es un grupo COR_3 , CO_2R_3 , SOR_3 , SO_2R_3 , $SOOR_3$, SO_2OR_3 , $CH(OH)R_3$, $C(R_3)NOH$, $C(R_3)NNH_2$, $CONH_2$, $CONR_4R_5$, $SONR_4R_5$ o $SO_2NR_4R_5$, donde R_3 y R_4 son independientemente un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo inertemente sustituido con un átomo de cloro o bromo o con un grupo hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o aciloxi de hasta 4 átomos de carbono o con 3 átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono y R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; y sales y derivados O-acílicos de los mismos, donde el radical O-acilo contiene hasta 18 átomos de carbono.

15
20
25
30 Adecuadamente Y es un grupo COR_3 , CO_2R_3 , SOR_3 , SO_2R_3 , $SOOR_3$, SO_2OR_3 , $CONR_4R_5$, $CONR_4R_5$ o $SO_2NR_4R_5$.

1

Adecuadamente Y es un grupo $\text{CH}(\text{OH})\text{R}_3$, $\text{C}(\text{R}_3)\text{NOH}$ o $\text{C}(\text{R}_3)\text{NNH}_2$.

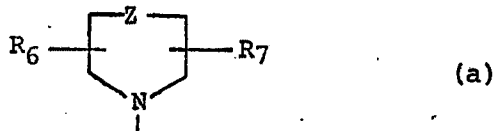
5

Adecuadamente los grupos R_1 comprenden el átomo de hidrógeno y los grupos metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, β -hidroxietilo, β -acetoxietilo, β -metoxietilo, γ -cloropropilo y similares.

10

Los grupos R_2 adecuados son los grupos metilo, etilo, isopropilo y t-butilo e hidrógeno.

Los grupos cíclicos NR_1R_2 adecuados son los grupos de subfórmula (a):

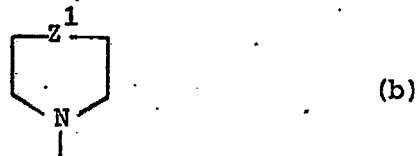


15

donde Z es un enlace que une los dos átomos de carbono o es un grupo CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CH}$, O, S o NCH_3 ; R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20

Los grupos NR_1R_2 especialmente adecuados son los grupos NHCH_3 , $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ y los de subfórmula (b):

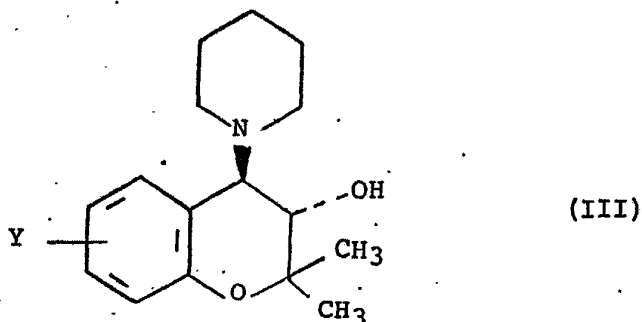
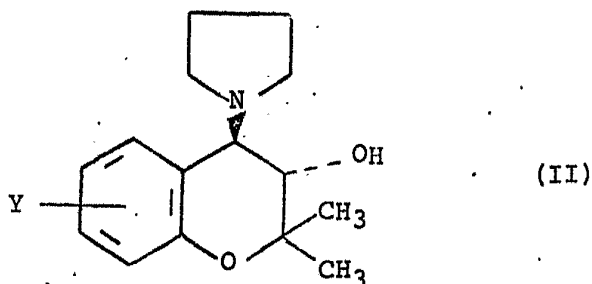


25

donde Z^1 es un enlace que une los dos átomos de carbono, 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. Los grupos NR_1R_2 preferidos son los grupos piperidino y pirrolidino.

30

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los de fórmulas (II) y (III):



15

y sus sales y derivados O-acíclicos, donde Y es el definido en relación con la fórmula (I).

Adecuadamente Y es un grupo COR_3 , CO_2R_3 , SOR_3 , SO_2R_3 , $SOOR_3$, SO_2OR_3 , $CONR_4R_5$, $SONR_4R_5$ o $SO_2NR_4R_5$, donde R_3 , R_4 y R_5 son los definidos en relación con la fórmula (I).

20

Adecuadamente Y es un grupo $CH(OH)R_3$, $C(R_3)NOH$ o $C(R_3)NNH_2$, donde R_3 es el definido en relación con la fórmula (I).

25

Son significados especialmente adecuados de Y en los compuestos de fórmulas (I)-(III) los grupos COR_3 , CO_2R_3 o $CONR_4R_5$, especialmente el grupo CO_2R_3 .

Otros significados especialmente adecuados de Y en los compuestos de fórmulas (I)-(III) son los grupos SO_2R_3 , SO_2OR_3 y $SO_2NR_4R_5$.

30

Otro significado especialmente adecuado de Y en los compuestos de fórmulas (I)-(III) es el grupo $CH(OH)R_3$.

Los significados preferidos de R_3 en los compuestos

1 de fórmulas (I)-(III) son los grupos metilo y etilo.

Un derivado O-acílico preferido de los compuestos de fórmulas (I)-(III) es el derivado O-acetílico.

5 Más adecuadamente, los derivados O-acílicos de los compuestos de fórmula (I)-(III) son aquéllos donde el radical acilo es de fórmula $-COR^1$, donde R^1 es un grupo n-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

10 En el caso más adecuado, el grupo Y en los compuestos de fórmulas (I)-(III) está unido a la posición 6 o 7 del núcleo de cromano.

Una posición preferida de unión del grupo Y en los compuestos de fórmulas (I)-(III) es la posición 6 del núcleo de cromano.

15 Los valores preferidos para Y son los grupos $6-CH(OH)R_3$, $6-CO_2R_3$, $6-C(R_3)NOH$, COR_3 , $6-CONH_2$ y $6-C(R_3)NNH_2$, más adecuadamente cuando R_3 es un grupo metilo o etilo y especialmente cuando R_3 es un grupo metilo.

20 Las sales de adición de ácidos de los compuestos amino de fórmulas (I)-(III) pueden prepararse con ácidos de forma convencional. Los ácidos formadores de sales adecuados son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, acético, propiónico, succínico, cítrico, tartárico, mandélico, láctico, glucónico
25 y otros ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de la invención se encuentran en formas ópticamente activas. Los expertos en química observarán que las mezclas racémicas de compuestos amínicos frecuentemente pueden separarse en los isómeros ópticos puros utilizando

1 técnicas como cristalización fraccionada con ácidos óptica-
mente activos y similares.

Entre los compuestos especialmente adecuados de esta
invención citaremos los siguientes:

5 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-ben-
zo{b}piran-3-ol,

6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-pirrolidino-2H-
benzo{b}piran-3-ol,

10 6-carbometoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-
benzo{b}piran-3-ol,

6-carbometoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-pirrolidino-
2H-benzo{b}piran-3-ol,

oxima de 1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-piperidinocroman-
6-il)etanona,

15 oxima de 1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-pirrolidinocroman-
6-il)etanona,

6-carboxamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-
2H-benzo{b}piran-3-ol y

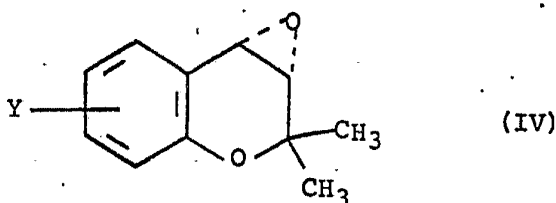
20 6-carboxamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-pirrolidino-
2H-benzo{b}piran-3-ol y sus sales farmacéuticamente acep-
tables y sus derivados O-acílicos tales como los deriva-
dos O-acetílicos.

25 Otro aspecto de esta invención proporciona composicio-
nes farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de la hiper-
tensión. Estas composiciones pueden ser adecuadas para admi-
nistración parenteral u oral, pero en general se prefieren
las composiciones orales debido a su comodidad de adminis-
tración. Frecuentemente es ventajoso administrar los com-
30 puestos de la invención junto con un agente de bloqueo
β-adrenérgico.

1 Las composiciones de esta invención se utilizan pre-
feriblemente en forma de dosis unitarias como tabletas o
cápsulas. Estas dosis unitarias habitualmente contienen de
5 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 2 a 50 mg y normalmente son
administradas de 1 a 6 veces al día de manera que la dosis
diaria para un ser humano de 70 kg es de 2 a 150 mg, por
ejemplo 10 a 100 mg.

Las composiciones de esta invención pueden ser formu-
ladas de forma convencional, por ejemplo de forma similar
10 a la utilizada para los agentes antihipertensores conocidos,
tales como α -metildopa, propanolol, guanetidina y similares.
Como es corriente, las composiciones de esta invención pue-
den contener también otros agentes activos tales como agen-
tes antihipertensores adicionales, diuréticos y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados
por reacción de una amina de fórmula NHR_1R_2 con un epóxido
de fórmula (IV):



donde Y es el definido en relación con la fórmula (I).

25 La reacción de la amina y el epóxido puede llevarse
a cabo a cualquier temperatura no extrema, baja, media o
alta (por ejemplo entre -10°C y 200°C), pero en general la
temperatura ambiente o temperaturas ligeramente elevadas son
las más adecuadas (por ejemplo 12 a 100°C). Normalmente la
reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente tal
30 como un disolvente alcohólico o cetónico (por ejemplo meta-
nol, etanol, propanol, acetona o metiletilcetona).

1 Se ha encontrado que la reacción frecuentemente trans-
curre con suavidad y suficientemente si se lleva a cabo en
etanol caliente o a reflujo.

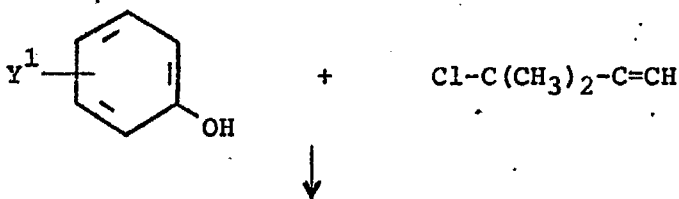
5 Se ha encontrado que la reacción anterior forma un
producto trans esencialmente exento del isómero cis.

10 Las oximas e hidrazinas de fórmula (I) también pueden
prepararse a partir de la correspondiente cetona por reac-
ción con hidroxilamina o hidrazina, de forma convencional,
por ejemplo en un disolvente alcohólico como metanol o eta-
nol, a una temperatura no extrema, por ejemplo cualquier
temperatura conveniente entre 0 y 100°C, tal como la tempe-
ratura de reflujo de la solución.

15 Los compuestos de fórmula (I) donde Y es un grupo
CH(OH)R₃ también pueden ser preparados por reducción del co-
rrespondiente compuesto de fórmula (I) donde Y es un grupo
COR₃ en condiciones convencionales, por ejemplo en un disol-
vente alcohólico como metanol o etanol acuosos, a una tempera-
tura no extrema, por ejemplo 0-50°C, empleando un agente re-
ductor convencional como borohidruro sódico, hidruro de li-
tio y aluminio, hidrógeno en presencia de un catalizador
de metal de transición o una reacción similar.

20 Los intermediarios útiles de fórmula (IV) pueden ser
preparados por procedimientos análogos a los descritos en
la patente belga n° 829.611.

25 Un método adecuado de preparación de los compuestos
es el siguiente:



1

5

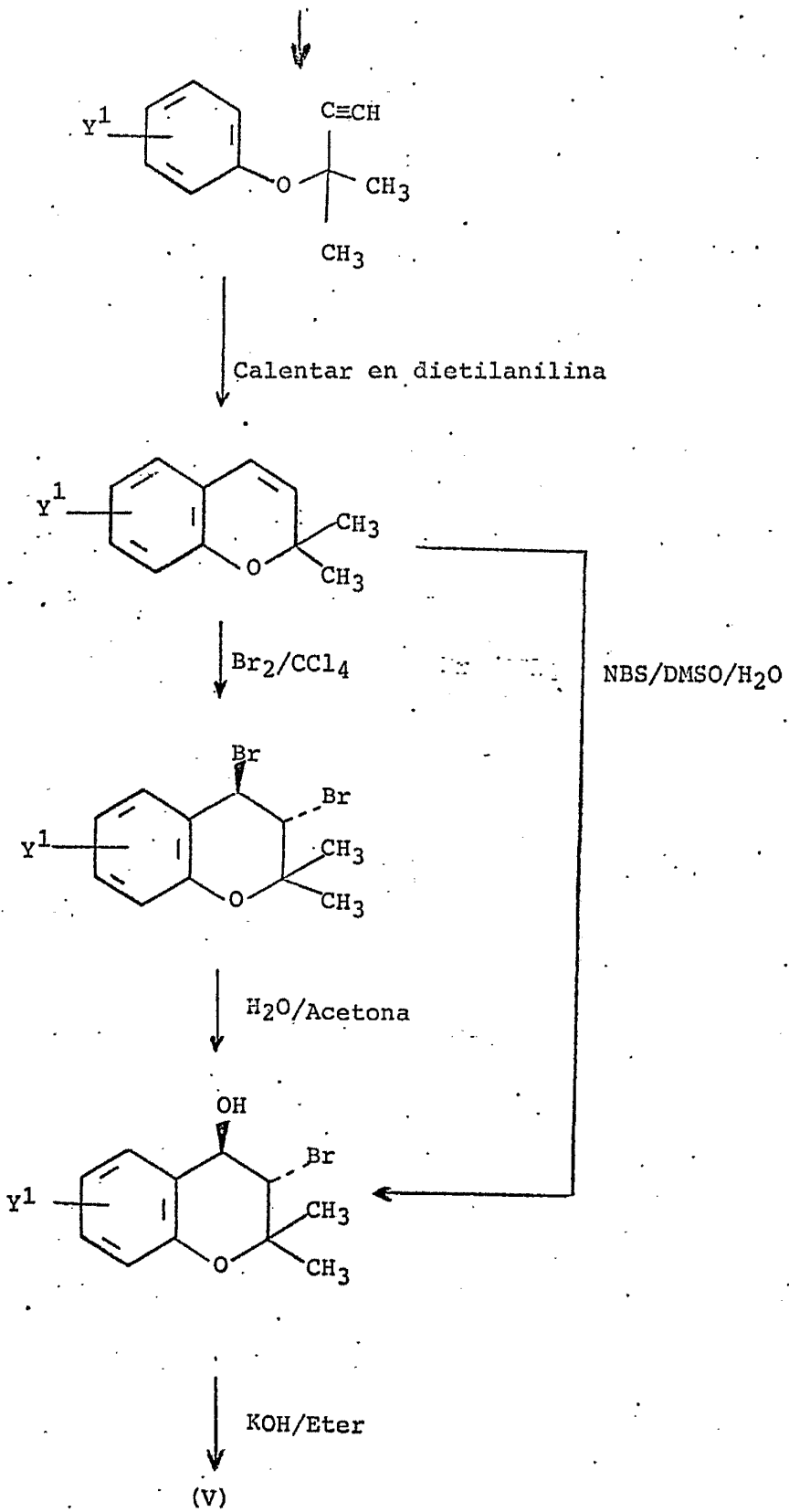
10

15

20

25

30



1

En el esquema anterior, Y¹ es un grupo inerte comprendido dentro de la definición de Y. Los grupos químicamente reactivos dentro de la definición de Y, como los grupos oxima, hidrazina o alcanólicos, pueden prepararse a partir de las correspondientes cetonas como se ha indicado anteriormente.

5

Las condiciones de reacción para las conversiones indicadas en el esquema son convencionales y pueden ser encontradas en la bibliografía existente, por ejemplo en la patente belga n° 829.611.

10

Otros grupos Y pueden prepararse a partir de radicales análogos de forma conocida, por ejemplo un nitrilo puede ser hidrolizado para formar un grupo carboxamido.

15

Los derivados O-acílicos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por métodos convencionales de acilación, por ejemplo por reacción con un anhídrido, un haluro de ácido o similares.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

20

Hidrocioruros de

(a) 6-Acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-benzo(b)piran-3-ol y

(b) 6-Acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-isopropilamino-2H-benzo(b)piran-3-ol

25

Se agitan durante 4 días a la temperatura ambiente 33,66 g de p-hidroxiacetofenona, 14,80 g de lentejas de hidróxido sódico, 51,75 g de hidróxido de benciltrimetilamnio al 40 % en metanol y 61,25 g de 3-metil-3-clorobutino en 225 ml de agua y 225 ml de dicbrometano. Después de separar las capas formadas, la capa acuosa se extrae dos ve-

30

1 ces con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se
evaporan dando un líquido viscoso que se recoge en éter y se
lava tres veces con solución de hidróxido sódico al 10 %
y una vez con agua antes de secar sobre sulfato sódico. Por
5 separación del agente de secado y del disolvente y destila-
ción a 1,0 mm Hg; se obtienen 55,31 g de un aceite que se
disuelve en 275 ml de N,N-dietilanilina y se calienta a
210-220°C durante 8 horas, bajo nitrógeno. La mayor parte
del disolvente se separa por destilación y tratando una so-
lución etérea del residuo con una solución etérea anhidra de
10 cloruro de hidrógeno precipita el resto, quedando un aceite
después de evaporar el disolvente que se destila dando 40,02g
de 6-acetil-2,2-dimetil-2H-benzo(b)pirano, p.e. 100-102°/
0,2 mm Hg.

15 Por adición de 69,00 g de N-bromosuccinimida a 39,07 g
de este cromeno disueltos en 390 ml de dimetilsulfóxido con-
teniendo 7,00 ml de agua, con intensa agitación y enfria-
miento, seguido de dilución con agua y extracción con aceta-
to de etilo, se obtienen 44,65 g de cristales de color rosa
20 pálido de 6-acetil-trans-3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-
benzo(b)piran-4-ol, p.f. 109-113°C de acetato de etilo. Se
agitan fuertemente 39,35 g de la bromohidrina en 3,9 litros
de éter seco conteniendo 39,00 g de lentejas de hidróxido
potásico, durante 4 días, a la temperatura ambiente. Por fil-
25 tración y evaporación seguidas de recristalización en éter
de petróleo (60-80°), se obtienen 22,00 g de cristales de
color crema de 6-acetil-3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-
benzo(b)pirano, p.f. 75-76°C.

30 Se calientan a reflujo 10,00 g de este epóxido y 3,5 ml
de piperidina en 100 ml de etanol, durante 24 horas. Por se-

1 paración del disolvente, adición de éter, lavado con agua
antes de secar, seguido de filtración y tratamiento de la
solución etérea con cloruro de hidrógeno etéreo, se obtiene
5 un precipitado que se recoge y lava con éter seco dando
12,33 g de hidrocioruro de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dime-
til-trans-4-piperidino-2H-benzo{b}piran-3-ol en forma de
sólido blanco, p.f. 233-236°C.

De forma similar se prepara a partir del epóxido el
hidrocioruro de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-
10 isopropilamino-2H-benzo{b}piran-3-ol en forma de sólido blan-
co, p.f. 250-253°C.

EJEMPLO 2

Metanosulfonato de oxima de 1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxil-
4-piperidinocroman-6-il)etanona

15 Se calientan a reflujo durante 50 horas 3,00 g de 6-
acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-benzo
{b}piran-3-ol, 0,83 g de hidrocioruro de hidroxilamina y
0,50 g de lentejas de hidróxido sódico en 150 ml de metanol.
Después de enfriar, se evapora el disolvente y el residuo
20 se recoge en éter y se lava con agua hasta que las aguas
de lavado son neutras, quedando 2,95 g de un sólido blanco
que se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice, utilizan-
do una técnica de elución con gradiente, con acetato de etil-
lo/éter de petróleo 60/80. Después de eluir el material de
25 partida, se obtienen 1,37 g del anti-epímero puro por cro-
matografía en capa fina y por análisis de resonancia magné-
tica nuclear.

30 Se disuelven 0,77 g de la oxima en 20 ml de éter "se-
cado sobre sodio" y se tratan con 0,16 ml de ácido metanosul-
fónico. Se forma un precipitado que se recoge (0,93 g) y se

1 recristaliza en etanol-éter dando 0,70 g de metanosulfonato
de la oxima de la 1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-piperidi
nocroman-6-il)etanona en forma de sólido blanco, p.f.
208,5-210°C. De forma similar se prepara el metanosulfonato
5 de la oxima de 1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-isopropil-
amino-croman-6-il)etanona, p.f. 215,5-217°C.

EJEMPLO 3

Hidrocloruro de 1-hidroxi-1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-
piperidino-croman-6-il)etano

10 Se disuelven 1,00 g de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dime-
til-trans-4-piperidino-2H-benzo(b)piran-3-ol en 10 ml de
metanol y 2 ml de agua y se tratan con 0,10 g de borohidru-
ro sódico, agitando a la temperatura ambiente durante 5 mi-
15 nutos. Después de 2 horas más de agitación, la mezcla de
reacción se diluye con 100 ml de agua. Por extracción utili-
zando éter dietílico se obtienen 1,00 g de 1-hidroxi-1-(trans-
2,2-dimetil-3-hidroxi-4-piperidinocroman-6-il)etano, que se
disuelve en éter seco y se trata con cloruro de hidrógeno
etéreo dando 0,90 g del hidrocloruro, p.f. 179-181°C, en for-
20 ma de polvo blanco recristalizado de etanol-éter.

De forma similar se prepara el hidrocloruro de 1-hidro-
xi-1-(trans-2,2-dimetil-3-hidroxi-4-pirrolidino-croman-6-il)
etano, p.f. 203°C.

EJEMPLO 4

25 Metanosulfonato de 6-carbometoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-
4-pirrolidino-2H-benzo(b)piran-3-ol

30 A una suspensión agitada de 50,0 g de p-hidroxibenzoato
de metilo, 60,8g de carbonato potásico anhidro y 3,0 g de yo-
duro potásico en 500 ml de acetona, bajo nitrógeno, se añaden
85,4 g de 3-metil-3-clorobutino en 100 ml de acetona. La sus-

1 pensión se agita y se calienta a la temperatura de reflujo
durante 42 horas más, antes de enfriar y filtrar. Por sepa-
ración del disolvente se obtiene una goma que se recoge en
éter dietílico y se lava tres veces con solución de hidró-
5 xido sódico 1N y una vez con agua, antes de secar sobre sul-
fato sódico. Por separación del agente desecante y del di-
solvente se obtienen 74,06 g de una goma que por RMN se de-
muestra que es una mezcla del éter propargílico y dimetil-
cromeno.

10 La ciclación se completa calentando 74,00 g de esta
mezcla en 150 ml de o-diclorobenceno durante 3,5 horas. Por
separación del disolvente y destilación a 0,15 mm Hg, se ob-
tienen 60,45 g de una muestra analítica que hierve a 114-
120°, presenta un espectro de RMN de acuerdo con el registra-
15 do para el 6-carbometoxi-2,2-dimetil-cromeno por K. Shima,
S. Hisada e I. Inagaki, Yakugaku Zass., 1124 (1971).

Por adición de 99,00 g de N-bromosuccinimida a 60,40 g
de este cromeno disueltos en 250 ml de dimetilsulfóxido con-
teniendo 10 ml de agua, con intensa agitación y enfriamiento,
20 seguida de dilución con agua y extracción con acetato de
etilo y recristalización en éter de petróleo (60-80°), se
obtienen 63,02 g de 6-carbometil-trans-3-bromo-3,4-dihidro-
2,2-dimetil-2H-benzo[b]piran-4-ol, p.f. 88-90°C.
Se agitan fuertemente 36,00 g de la bromohidrina en 2,5 litros
25 de éter seco conteniendo 36,00 g del lentejas de hidróxido
potásico, durante 3,75 días, a la temperatura ambiente. Por
filtración y evaporación seguida de recristalización en éter
de petróleo 60-80°, se obtienen 19,55 g de 6-carbometoxi-
trans-3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-benzo[b]pirano
30 en forma de agujas blancas, p.f. 51-52°C.

1

Se calientan a reflujo durante 22 horas 19,55 g de este epóxido y 8,35 ml de pirrolidina en 350 ml de etanol. Por separación del disolvente se obtienen 25,34 g de un sólido crudo del que 1 parte (15,27 g) se disuelve en 80 ml de etanol y se trata con 3,40 ml de ácido metanosulfónico. Por adición de 200 ml de éter se obtiene un material cristalino que se recristaliza en etanol-éter dietílico en forma de agujas blancas de metanosulfonato de 6-carbometoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-pirrolidino-2H-benzo{b}piran-3-ol (16,30 g), p.f. 138-140°C.

5

10

EJEMPLO 5

Metanosulfonatos de 6-carbamoil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-benzo{b}piran-3-ol y 6-carbamoil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-isopropilamino-2H-benzo{b}piran-3-ol

15

A 0,70 g de hidrocioruro de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo{b}piran-3-ol en 10 ml de t-butanol se añaden con agitación 1,5 g de hidróxido potásico finamente pulverizado. La mezcla se calienta a reflujo durante 50 minutos y, después de enfriar, se vierte en 25 ml de salmuera y la solución se extrae tres veces con 10 ml de cloroformo cada vez. Se secan los extractos combinados y separando el agente desecante y el disolvente se obtienen 0,32 g de un sólido amarillo pálido, p.f. 229-230°C. Parte de este sólido (0,25 g) se disuelve en etanol y se trata con 0,06 ml de ácido metanosulfónico y éter. Se forma una goma que solidifica después de separar el disolvente por decantación y agregar éter seco. Mediante tres recristalizaciones en etanol-éter se obtienen 0,22 g de metanosulfonato de 6-carbamoil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-piperidino-2H-benzo{b}piran-3-ol en forma de sólido blanco, p.f. 229-

20

25

30

1 230°C. Análogamente, a partir de 0,70 g de hidrocloreuro de
trans-4-isopropilamino-3,4-dihidro-2,3-dimetil-6-ciano-2H-
benzo(b)piran-3-ol se preparan 0,27 g de metanosulfonato
5 de 6-carbamoil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-isopropilami-
no-2H-benzo(b)piran-3-ol en forma de sólido blanco, p.f.
176-177°C cristalizado de etanol-éter.

EJEMPLO 6

Datos biológicos

10 Se obtuvieron los siguientes resultados por administra-
ción oral a ratas hipertensas tratadas con sal de DOCA (Método de I.M. Claxton, M.G. Palfreyman, R.H. Poyser y R.L. Whiting, European Journal of Pharmacology, 37, 179 (1976)) o a ratas espontáneamente hipertensas (REH) a las siguientes dosis:

15

<u>Compuesto del Ejemplo núm.</u>	<u>Tiempo después de la dosis (horas)</u>	<u>% de variación en la presión sanguínea sistólica</u>	<u>% de variación del ritmo cardíaco</u>
1 (a) a 100 mg/kg (DOCA)	1	-58	+58
	2	-47	+34
	4	-37	+17
	6	-49	+25
	24	-24	+13
2 a 100 mg/kg (DOCA)	48	-14	+ 1
	1	-33	+27
	2	-31	+24
	4	-37	+31
	6	-31	+27
4 a 10 mg/kg (REH)	24	- 7	- 4
	1	-27	+10
	2	-23	+ 5
30	4	-15	- 1

1

Compuesto del Ejemplo núm.	Tiempo después de la dosis (horas)	% de variación en la presión sangui- nea sistólica	% de variación del ritmo cardiaco
-------------------------------	---------------------------------------	--	---

5

4	6	-11	-1
a 10 mg/kg (REH)	24	+ 3	-10

10

5	1	-21	+ 2
a 100 mg/kg (REH)	2	-40	+ 2
	4	-20	- 3
	6	-20	- 3
	24	+ 1	- 9

15

3	1	-13	+ 3
a 100 mg/kg (DOCA)	2	-32	+ 3
	4	-24	+ 3
	6	-18	+ 4
	24	- 5	+ 9

20

Los compuestos ensayados no presentan un alto nivel de toxicidad aguda, por ejemplo no son de esperar unos valores de la DL₅₀ por vía oral superiores a 200 mg/kg.

EJEMPLO 7

Los compuestos ciano intermedios del Ejemplo 5 pueden ser preparados como sigue:

25

Se agitan a la temperatura ambiente, durante 4 días, 19,6 g de 4-cianofenol, 9,9 g de hidróxido sódico en lentejas, 40,83 g de 3-cloro-3-metilbut-1-ino y 34,5 g de hidróxido de benciltrimetilamonio (al 40 % en metanol) en 150 ml de cloruro de metileno y 150 ml de agua. Después de separar las capas, la capa acuosa se extrae dos veces con cloroformo. Se evaporan los extractos orgánicos combinados y el residuo se recoge en éter y se lava con agua y solución 2N de hidróxido sódico antes de secarlo sobre sulfato sódico anhí-

30

1 dro. Por separación del disolvente y del agente desecante se obtienen 15,72 g de un aceite. Por destilación a 0,5 mm Hg se obtiene el material analítico como fracción que hierve a 96-102°C (10,13 g).

5 La ciclación del 3-(p-cianofenoxi)-3-metilbut-1-ino (9,77 g) se realiza calentando en dietilanilina a 210-220°C, bajo nitrógeno. Purificando por destilación y extrayendo con ácido clorhídrico diluído, se obtienen 6,84 g de un aceite incoloro de 2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo[b]pirano que cristaliza lentamente al permanecer en reposo y presenta un espectro RMN con señales a δ 1,46, 6,25 (d, J = 10), 5,67 (d, J = 10), 6,74 (d, J = 8), 7,18 (d, J = 2), 7,34 (q, J = 8,2)

10 A una solución enfriada y agitada de 6,56 g de 2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo[b]pirano en 65 ml de dimetilsulfóxido y 1,30 ml de agua se añaden de una sola vez 12,63 g de N-bromosuccinimida recién cristalizada. Por dilución con agua, después de agitar durante una hora más, y aislamiento con acetato de etilo se obtienen 10,54 g de trans-3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo[b]piran-4-ol en forma de sólido cristalino blanco del que una pequeña parte se recristaliza en éter de petróleo (60-80°) y tiene un punto de fusión de 128-128,5°C.

15 Se agitan 5,63 g de esta bromohidrina con 0,80 g de hidróxido sódico en 75 ml de dioxano y 18 ml de agua a la temperatura ambiente, durante 3 horas. Trabajando por dilución y extracción con acetato de etilo, se obtienen 4,35 g de 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo[b]pirano en forma de aceite incoloro que presenta señales a δ 1,26 y 1,54 (-CH₃), 3,80 (d, J = 4, H-4), 3,40 (d, J = 4, H-3), 6,77 (d, J = 8, H-8), 7,43 (q, J = 8,2, 4,7) y 7,58 (d, J = 2,

1 H-5) en su espectro de RMN.

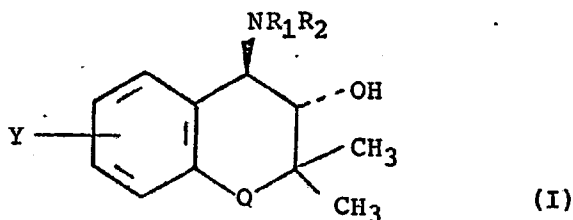
5 Por tratamiento de 2,09 g de 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-2H-benzo(b)pirano con 0,86 g de piperidina en 60 ml de etanol a reflujo durante 24 horas, seguido de evaporación del disolvente, se obtiene un aceite amarillo que se disuelve en la cantidad mínima de etanol y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar al permanecer en reposo 2,06 g de cristales de hidrocloreuro de trans-4-piperidino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo(b)piran-3-ol, p.f. 253-257°C.

10 De forma similar se prepara a partir del epóxido el hidrocloreuro de trans-4-isopropilamino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-ciano-2H-benzo(b)piran-3-ol, p.f. 251°C.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos aminocromanoles de fórmula (I):

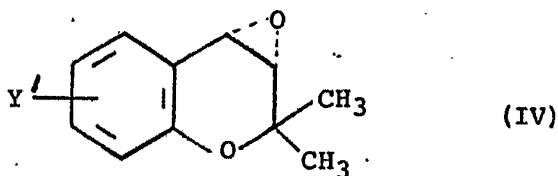


25 donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un átomo de cloro o bromo o con un grupo hidroxilo, alcoxilo de hasta 4 átomos de carbono o aciloxi de hasta 4 átomos de carbono y R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o bien R₁ está unido a R₂ de manera que junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados

30

1 forman un anillo heteroalifático que está opcionalmente
sustituido con metilo; y es un grupo COR_3 , CO_2R_3 , SOR_3 ,
5 SO_2R_3 , $SOOR_3$, SO_2OR_3 , $CH(OH)R_3$, $C(R_3)NOH$, $C(R_3)NNH_2$, $CONH_2$,
 $CONR_4R_5$, $SONR_4R_5$ o $SO_2NR_4R_5$, donde R_3 y R_4 son independien-
temente un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbo-
no o un grupo hidrocarburo inertemente sustituido con un
átomo de cloro o bromo a con un grupo hidroxilo, alcoxilo
de 1 a 4 átomos de carbono o aciloxi de hasta 4 átomos de
10 carbono o con 3 átomos de flúor unidos al mismo átomo de
carbono y R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de
hasta 4 átomos de carbono; y sales y derivados O-acílicos
del mismo, donde el radical O-acílico contiene hasta 10 áto-
mos de carbono; cuyo procedimiento consiste en:

15 a) hacer reaccionar una amina de fórmula HNR_1R_2 donde R_1 y
 R_2 son los definidos anteriormente con un epóxido de fór-
mula (IV):



20 donde Y' es un grupo Y como se ha definido en relación
con la fórmula (I) o un grupo CN,

b) opcionalmente, convertir el grupo Y' del compuesto de
fórmula (IV) procedente de la etapa anterior en otro gru-
25 po de fórmula Y antes definido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 HNR_3R_4 es isopropilamina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 HNR_3R_4 es piperidina o pirrolidina.

30 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindica-

1

ciones 1 a 3, donde Y en el compuesto de fórmula (IV) es un grupo COR_3 .

5

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la etapa b) comprende la conversión del grupo $\text{Y}=\text{COR}_3$ en el grupo $\text{Y}=\text{CH}(\text{OH})\text{R}_3$ por acción de un agente reductor; o la conversión del grupo $\text{Y}=\text{COR}_3$ en el grupo $\text{Y}=\text{C}(\text{R}_3)\text{NOH}$ por acción de la hidroxilamina; o la conversión del grupo $\text{Y}=\text{COR}_3$ en el grupo $\text{Y}=\text{C}(\text{R}_3)\text{NNH}_2$ por acción de la hidrazina.

10

6: Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y en el compuesto de fórmula (IV) es un grupo COCH_3 o CO_2CH_3 .

15

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Y está unido a la posición 6 del núcleo.

20

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa b) comprende la conversión del grupo $\text{Y}=\text{CN}$ en el grupo $\text{Y}=\text{CONH}_2$ por hidrólisis.

25

9. 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 AMINOCROMANOLES.

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

30

Madrid, 31 de Marzo de 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.

