



ESPAÑA

20 NOV. 1978

11	10	ES	11	NUMERO	469961	10	A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION	9 mayo 1978				

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

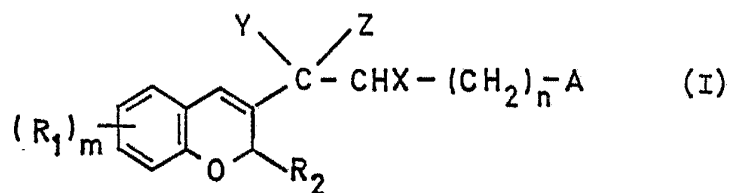
469961

PATENTE DE INVENCION

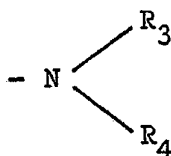
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
19351/77		9 mayo 1977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D 311/20 ; A61K 27/35	27/35	
54 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL CROMENO".			
71 SOLICITANTE (S)			
LAROCHE NAVARRON S. A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
92800 Puteaux (Francia) 20, Rue Jean Jaurès			
72 INVENTOR (ES)			
D. Serge BERANGER y D. Henri PINHAS			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
D. Ignacio PONTI GRAU			

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de cromeno.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general:

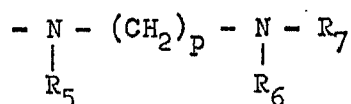


- 5 en la cual los radicales R_1 representan, independientemente, el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo lineal o ramificado en C_1-C_{12} , un radical cicloalquilo en C_3-C_7 , un radical alcoxi en C_1-C_7 , un radical cicloalquilo (C_3-C_7) oxi, un radical alquilo (10 C_2-C_4) dioxo, un radical hidroxilo o un átomo de halógeno, y $m = 1$ o 2 ; R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C_1-C_7 , en particular un metilo; n es igual a 0 o 1 ; X e Y representan átomos de hidrógeno, y Z es un radical hidroxilo, un radical alcoxi en C_1-C_{12} o un alca-
 15 nil (C_1-C_7) oxi, donde Y y Z , tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, o, cuando $n = 1$, X y Z pueden representar igualmente un enlace simple; A representa un radical aminado, elegido de entre el radical morfolino, los radicales de fórmula:

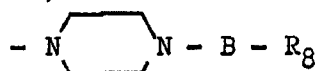


- 20 en la cual R_3 y R_4 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C_1-C_7

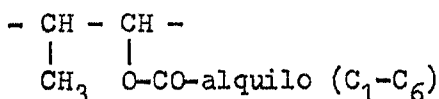
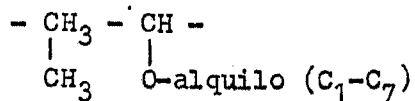
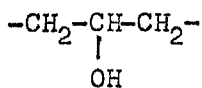
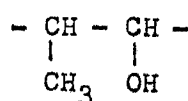
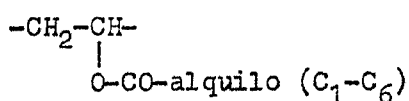
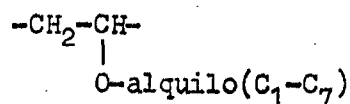
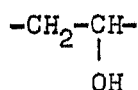
o cicloalquilo en C₃-C₇; o bien R₃ y R₄ forman, con el átomo de nitrógeno en el que se encuentran fijados, un radical piperidino eventualmente substituído por un grupo fenilo y un grupo ciano, o un radical tetrahidropiridilo eventualmente substituído por un grupo fenilo; los radicales de fórmula:



en la cual p es igual a 2, 3 o 4, R₅ y R₆ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₇ o cicloalquilo en C₃-C₇, y R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₇, cicloalquilo en C₃-C₇ o un radical ariloxialquilo (C₁-C₇) o ariltioalquilo (C₁-C₇); los radicales de fórmula:



en la cual B representa un enlace sencillo o un radical alquilenos en C₁-C₁₀ o hidroxialquilenos en C₂-C₃ eventualmente esterificado por un radical alquilo en C₁-C₇ o esterificado por un radical (alquil C₁-C₆) carbonilo, tales como, por ejemplo, los radicales

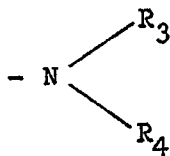


o el radical $\text{CH}_2\text{-CO-}$; R_8 representa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, fenoxi, feniltio, furilo, tienilo, piridilo o cromenilo, pudiendo estos radicales ser mono-, di- o tri-substituidos por un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un radical hidroxilo, un radical alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$, un radical alcoxi en $\text{C}_1\text{-C}_7$, un radical CH_2OH , un átomo de halógeno, un radical alcanil ($\text{C}_1\text{-C}_7$) oxi, un radical COO alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$), un radical CH_2O alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$), un radical CH_2OCO alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un radical COO-CO alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un radical alquilenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$) dioxi, y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

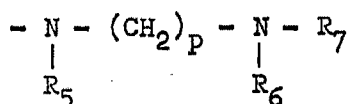
Las sales de adición pueden ser, principalmente, las formadas con los ácidos halohídricos, sulfúrico, nítrico, maleico, fumárico, metan sulfónico, láctico, succínico, tartárico y con sales metálicas ácidas, tales como el ortofosfato disódico y el sulfato monopotásico.

Además, las bases libres pueden estar bajo forma hidratada o prácticamente anhidra.

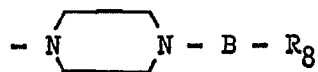
Una clase particular de compuestos de fórmula I es la constituida por los compuestos de esta fórmula y en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi en $\text{C}_1\text{-C}_7$; R_2 representa un átomo de hidrógeno; n es igual a 0 o 1; X e Y representan átomos de hidrógeno, y Z representa un radical hidroxilo; donde Y y Z , tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, o, cuando $n = 1$, X y Z , tomados conjuntamente, pueden representar un enlace sencillo; A representa un radical aminado, elegido de entre los radicales de fórmula:



en la cual R_3 y R_4 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$, o bien R_3 y R_4 forman, con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un radical piperidino eventualmente
 5 substituído por un grupo fenilo, o por un grupo fenilo y por un grupo ciano, o un radical tetrahidropiridilo eventualmente substituído por un grupo fenilo, los radicales de fórmula



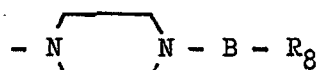
en la cual p es igual a 2, 3 o 4; R_5 y R_6 son radicales al-
 10 quilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$, y R_7 representa un radical fenoxi(alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$) o feniltio(alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$), y los radicales de fórmula:



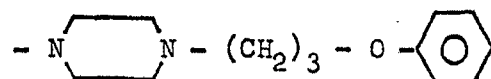
en la cual B representa un enlace sencillo, un radical al-
 15 quileno en $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o hidroxialquileno en $\text{C}_2\text{-C}_3$, y R_8 representa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, un radical alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_7$) fenilo, un radical alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_7$) fenilo, un radical fenoxi eventualmente mono- di- o tri-substituído por un radical alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_7$ o alcoxi en $\text{C}_1\text{-C}_7$, un radical feniltio, piridilo o cromenilo, así como sus sales de
 20 adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre esta clase, una clase particularmente preferida de compuestos es aquélla de los compuestos de fórmu-

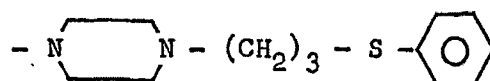
la I en la que Z es un radical hidroxilo o X y Z, tomados conjuntamente, forman un enlace sencillo, y especialmente aquellos en los que A es un radical de fórmula:



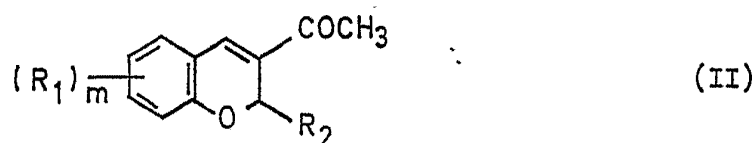
y muy particularmente un radical



5 o un radical



Los compuestos de fórmula I son preparados a partir de compuestos de fórmula:



en la cual R_1 , m y R_2 tienen las significaciones dadas antes.

Así, los compuestos de fórmula I en la que Y y Z representan conjuntamente un átomo de oxígeno y en la que $n = 1$, son obtenidos por reacción de un compuesto de fórmula II con una amina de fórmula HA, en presencia de una fuente de formaldehído, tal como el formaldehído o el trioximetileno.

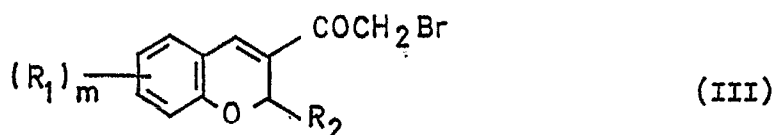
15 En general, se efectúa la reacción de Mannich de la manera siguiente:

Se calienta a reflujo en 1 litro de disolvente, por ejemplo etanol, 1 mol de acetyl cromeno de fórmula II y 0,8 mol de amina HA bajo forma de clorhidrato. A menudo es ventajoso reañadir 1 a 2 ml de ácido clorhídrico concentra-

5 do. En general se añade, en 2 a 4 horas y a pequeñas porciones, 3 a 6 moles de trioximetileno. Se mantiene la reacción a reflujo entre 6 y 20 horas. Dejando enfriar, se forma un precipitado que es escurrido y cristalizado. En ciertos casos es necesario eliminar un poco de disolvente para

10 obtener este precipitado, o reañadir éter sulfúrico.

Los compuestos de fórmula I en la que Y y Z representan conjuntamente un átomo de oxígeno, y en la cual $n = 0$ son obtenidos por bromación de un compuesto de fórmula II y reacción del compuesto bromado obtenido, de fórmula:



15 con una amina de fórmula HA.

El derivado bromado III puede ser preparado haciendo reaccionar a unos 0°C , 1 mol de bromo sobre un mol de compuesto de fórmula II disuelto en un disolvente, generalmente éter sulfúrico, o incluso por reacción del bromuro

20 cúprico sobre un compuesto de fórmula II, en reflujo en un disolvente inerte.

La reacción de este derivado bromado sobre la amina se efectúa, en general y ventajosamente, haciéndolos reaccionar mol a mol, en presencia de 2 moles de agente al-

25 calino tal como el carbonato de potasio y en un disolvente

clorhídrico concentrado. Se añade, en 2 horas y a pequeñas porciones, 3 moles de trioximetileno, y se mantiene en reflujo durante una noche. Se forma poco a poco un precipitado amarillo pálido. Se deja enfriar y se filtra. Se lava el precipitado con etanol, después con éter. Se seca en el desecador a 90°C. Se recristaliza en el mínimo de agua.

F = 228°C.

EJEMPLO 2

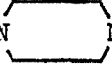
Clorhidrato de (2H cromenil-3)-1 (N-metil piperacino)-3 propanol-1.

Se disuelve 0,1 mol del clorhidrato obtenido en el ejemplo 1, en 400 ml de metanol. Se añade 0,22 mol de metilato de sodio en solución metanólica. Se enfría a unos 0 a 5°C y se añade 0,4 mol de borhidruro de potasio. Se deja bajo agitación durante una noche. Se evapora en vacío sin calentar y se recoge con una mezcla éter/H₂O.

Se lava la fase etérea con agua, se seca y evapora. Se obtiene un aceite amarillo pálido, del que se prepara el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico. F = 220°C.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de (2H cromenil-3)-1 (N-fenil piperacino)-2 etanona-1.

$R_1 = R_2 = H$; $n = 0$; Y y $Z = 0$; $A = -N$  $N-Ph$

a) Preparación de la bromo-2 (2H cromenil-3)-1 etanona-1.

Se disuelve 0,2 mol de acetyl-3 2H cromeno en 250 ml de éter etílico y 10 ml de metanol. La solución es refrigerada a entre 0 y 5°C. Se añade bajo agitación 0,21 mol de bromo, gota a gota. Se deja durante 2 horas a temperatura

ordinaria. Se añade 25 g de carbonato de potasio anhidro y se evapora a sequedad. El residuo pastoso es colocado dentro de un balón con 600 ml de hexano y llevado a reflujo durante 1 hora. Se decanta en caliente, deja enfriar, se coloca en el congelador la solución orgánica. Se depositan cristales de amarillo moreno, de una pureza suficiente para lo que sigue. Una muestra recristalizada dos veces de hexano da largas agujas amarillo pálido. F = 87°C.

R.M.N.	δ : $\underline{\text{CH}_2}$ -Br	S	4	ppm	2H
	δ : $\underline{\text{CH}_2}$ -O	S	4,8	ppm	2H

b) Clorhidrato de (2H cromenil-3)-1 (N-fenil piperacino)-2 etanona-1.

Se disuelve 0,02 mol de N-fenilpiperacina en 100 ml de acetona anhidra. Se añade 0,04 mol de carbonato de potasio seco y se enfría la solución a entre 0 y 5°C. Se añade lentamente una solución de 0,02 mol del derivado bromado obtenido en (a) en 60 ml de acetona. Se deja revenir a la temperatura ambiente y se deja durante una noche bajo agitación. Se vierte en agua, se filtra el precipitado y seca. Se disuelve en isopropanol y prepara el clorhidrato por adición de éter clorhídrico. F = 260°C.


Una muestra de la base es recristalizada en éter isopropílico. F : 165°C.

R.M.N.	(CCl ₄)	característica			
	δ : $\underline{-\text{CH}_2}$ -O	S	5	ppm	2H
	δ : $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}$ -	S	3,5	ppm	2H

EJEMPLO 4

Clorhidrato de (2H cromenil-3)-1 (N-fenil piperacino)-2 etanona-1

cino)-2 etanol-1.

$R_1 = R_2 = H$; $n = 0$; $Y = H$; $Z = OH$; $A = -N$  $N-Ph$

Se disuelve 0,01 mol del clorhidrato obtenido en el ejemplo 3, en 200 ml de metanol. Se añade 40 ml de una solución 0,5 N de metilato de sodio en metanol. Se refrige-
 5 ra a entre 0 y 5°C. Se añade, a pequeñas porciones, 0,03 mol de borhidruro de potasio. Se deja revenir a temperatura ordinaria y se agita durante una noche. Se evapora en vacío a baja temperatura, recoge en éter, lava con agua, seca la
 10 fase etérea y evapora en vacío. Se recristaliza en metanol el aceite obtenido. Se obtiene cristales blancos. $F = 175^{\circ}C$.

R.M.N. ($CDCl_3$) δ características

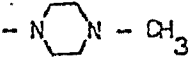
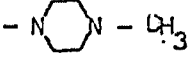
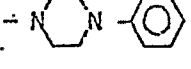
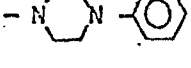
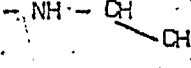
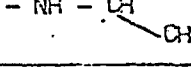
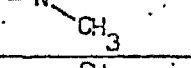
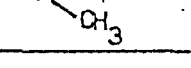
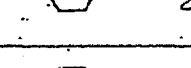
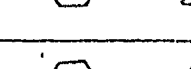

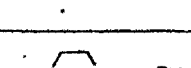
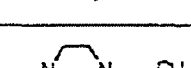
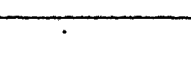
: $\underline{-O-CH_2-}$ (cromeno) S 4,8 ppm 2H

: H-C-OH T 4 ppm 1H

: \underline{OH} S 3,9 ppm

intercambiable D_2O 1H

En la tabla siguiente se ha reunido las características de los diclorhidratos o de los monoclorhidratos de los compuestos de los ejemplos 1 a 4, así como las de otros
 15 clorhidratos de compuestos de fórmula I (en la cual $R_2 = H$), preparados de manera análoga.

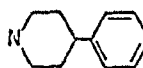
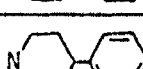
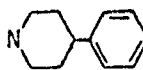
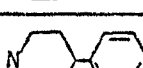
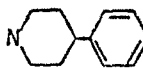
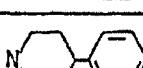

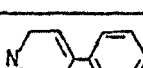
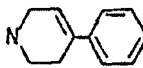
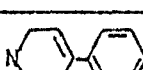
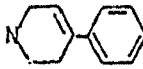
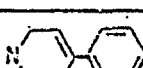
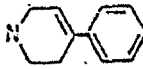
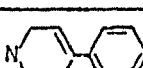
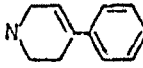
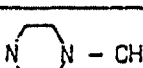
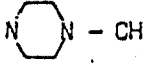
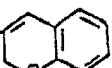
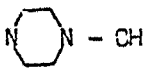
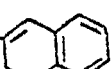
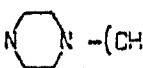

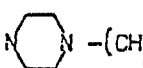

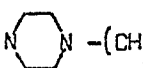

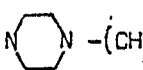

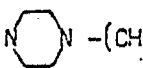

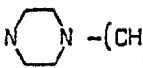

Ex.	R ₁	n	Y	Z	A	F.
1	H	1		O		228°C
2	H	1	H	OH		222°C
3	H	0		O		260°C
4	H	0	H	OH		210°C
5	H	1		O		214°C
6	H	1	H	OH		122°C
7	H	1		O		175°C
8	H	1	H	OH		156°C
9	H	1		O		236°C
10	H	1	H	OH		204°C
11	H	1		O		225°C
12	H	1	H	OH		208°C
13	H	1		O		232°C
14	H	1	H	OH		220°C

Ex R ₁	n	y	z	A	F.
15	H	1	0		216°C
16	H	1	H		222°C
17	H	1	0		230°C
18	H	1	H		232°C
19	H	0	0		258°C
20	H	0	H		255°C
21	H	0	0		225°C
22	H	0	H		232°C
23	H	0	0		248°C
24	H	0	H		218°C
25	H	0	0		218°C
26	H	0	H		248°C

Ex.	R ₁	n	X	Y	A	F.
27	H	0	H	OH	-NH-CH(CH ₃) ₂	185°C
28	H	0	H	OH	-NH-C(CH ₃) ₃	198°C
29	H	1		0	-N ₇	218°C
30	H	1	H	OH	-N ₇	146°C
31	H	0		0	-N ₈ -octyl	252°C
32	H	0	H	OH	-N ₈ -octyl	240°C
33	H	0		0	-N ₇ -C ₆ H ₄ (CH ₃)	231°C
34	H	0	H	OH	-N ₇ -C ₆ H ₄ (CH ₃)	212°C
35	H	0		0	-N ₇ -C ₆ H ₄ (OCH ₃)	232°C
35	H	0	H	OH	-N ₇ -C ₆ H ₄ (OCH ₃)	204°C
37	H	0		0	-N ₇ -C ₆ H ₄ (OCH ₃)	245°C
38	H	0	H	OH	-N ₇ -C ₆ H ₄ (OCH ₃)	204°C
39	H	0		0	-N ₇ -C ₅ H ₄ N	220°C
40	H	0	H	OH	-N ₇ -C ₅ H ₄ N	204°C
41	H	1		0	-N ₇ -CH ₂ -C ₆ H ₅	242°C
42	H	1	H	OH	-N ₇ -CH ₂ -C ₆ H ₅	220°C

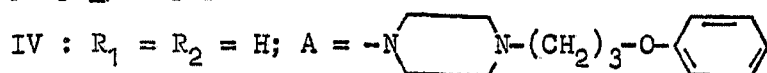
Ex.	R ₁	n	X	Y	A	F.
43	H	0	O			235°C
44	H	0	H	OH		220°C
45	H	1	O			240°C
46	H	1	H	OH		215°C
47	H	0	O			278°C
48	H	0	H	OH		270°C
49	H	1	O			246°C
50	H	1	H	OH		218°C
51	H	0	O			220°C
52	H	0	H	OH		206°C
53	H	0	O			200°C
54	H	0	H	OH		198°C
55	H	1	O			265°C
56	H	1	H	OH		240°C

Ex.	R ₁	n	X	Y	A	F.
57	H	0		O	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	276°
58	H	0	H	OH	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	255°C
59	H	1		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	228°C
60	H	1	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	192°C
61	H	1		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	244°C
62	H	1	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	222°C
63	H	0		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	250°C
64	H	0	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	225°C
65	H	1		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	245°C
66	H	1	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	238°C
67	H	0		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	222°C
68	H	0	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	210°C
69	H	1		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_9)-\text{CN}$	248°C
70	H	1	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_9)-\text{CN}$	185°C
71	H	0		O	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_9)-\text{CN}$	210°C
72	H	0	H	OH	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_9)-\text{CN}$	240°C

Ex.	R ₁	n	X	Y	A	F.
73	H	1	O		- N  - 	218°C
74	H	1	H	OH	- N  - 	204°C
75	H	0	O		- N  - 	230°C
76	H	0	H	OH	- N  - 	254°C
77	H	1	O		- N  - 	205°C
78	H	1	H	OH	- N  - 	216°C
79	H	0	O		- N  - 	214°C
80	H	0	H	OH	- N  - 	230°C
81	H	0	O		- N  - CH ₂ - CO - 	262°C
82	H	0	H	OH	- N  - CH ₂ - CH(OH) - 	238°C
83	6-Ome	1	O		- N  - (CH ₂) ₃ - O - 	206°C
84	6-Ome	1	H	OH	- N  - (CH ₂) ₃ - O - 	210°C
85	7-Ome	1	O		- N  - (CH ₂) ₃ - O - 	235°C
86	7-Ome	1	H	OH	- N  - (CH ₂) ₃ - O - 	240°C
87	6-Ome	1	O		- N  - (CH ₂) ₃ - S - 	199°C
88	6-Ome	1	H	OH	- N  - (CH ₂) ₃ - S - 	198°C

EJEMPLO 89

[(2H-cromenil-3)-3 propeno-2il]-1-[(fenoxi)-3 propil]-4 piperacina diclorhidrato.



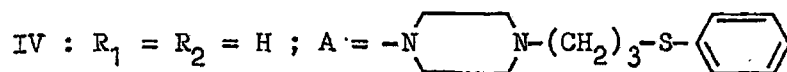
Se disuelve 20 g de clorhidrato del aminoalcohol correspondiente al ejemplo 18, en la mezcla etanol/agua a 50%. Se añade 20 ml de ácido clorhídrico 6 N y se lleva a reflujo durante 2 horas. Por enfriamiento se precipitan escamas nacaradas, que son escurridas y recristalizadas de la mezcla etanol/agua 60/40. Punto de fusión: 270-275°C (descomposición, 210°C).

Espectro R.M.N. sobre la base (CDCl₃) : 3 características :

- CH = CH - CH₂ - N < 2H 3,3 ppm (d)
- CH = CH - CH₂ - N < 1H centrado hacia 5,8 ppm
- CH = CH - CH₂ - N < 1H 6,4 ppm (s)

15 EJEMPLO 90

[(2H-cromenil-3)-3 propeno-2il]-1-[(feniltio)-3 propil]-4 piperacina diclorhidrato.



Es preparado operando como en el ejemplo 89. Punto de fusión 275°C.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades broncodilatadoras y una actividad correctora de las anomalías del ritmo cardiaco, y pueden ser utilizados en terapéutica como broncodilatadores y antiarritmizantes.

A continuación se darán resultados de los estudios farmacológicos que ponen de evidencia estas propiedades.

a) Actividad broncodilatadora.

Se investiga una actividad broncodilatadora en el
5 cobaya, por i.v. sobre el broncoespasmo inducido con histamina, según la técnica de H. Konzett y R. Rössler (Arch. Exp. Path. pharmacol. 1949 78 210-224).

Los compuestos de fórmula I, administrados a dosis única de 0,5 a 3 mg/kg por vía i.v., conducen a una dis-
10 minución del broncoespasmo, de 25 a 85%. Estos resultados están expresados en porcentaje de variación con respecto a la amplitud del broncoespasmo testigo.

A título de ejemplo:

Productos	Dosis	% de disminución del broncoespasmo
Ejemplo 4	1 mg	-83%
" 10	1 mg	-71%
" 12	1 mg	-60%
" 18	1 mg	-70%
" 42	0,5 mg	-26%
" 60	1 mg	-55%
" 62	0,5 mg	-81%
" 66	0,5 mg	-30%
" 70	0,5 mg	-72%
" 81	0,5 mg	-81%
" 86	0,5 mg	-49%
" 89	1 mg	-63%

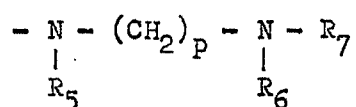
b) Actividad correctora de las anomalías del ritmo cardiaco.

La actividad ha sido investigada en el perro anes-
tasiado con pentobarbital, que presenta arritmia y taquicar-
dia ventricular como consecuencia de la inyección de una do-
5 sis determinada (40 a 100 γ /kg) de ouabaina. Los compuestos
de fórmula I, y más particularmente los compuestos 12, 14,
20, 26, 67 y 84, administrados por vía venosa a dosis únicas
de 0,5 a 5 mg/kg, producen una protección frente a las arrit-
mias provocadas por la ouabaina.

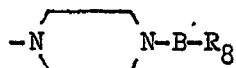
10 Por lo demás, los compuestos de fórmula I se han
mostrado poco tóxicos por vía oral y por vía intravenosa,
tanto durante el estudio de la toxicidad aguda como de la
toxicidad crónica.

- . -

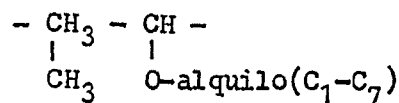
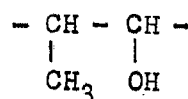
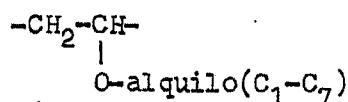
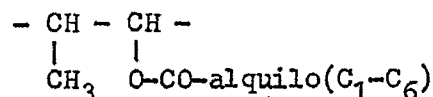
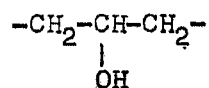
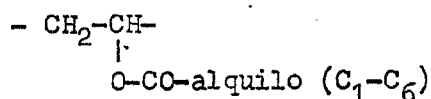
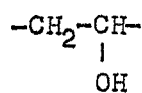
piperidino eventualmente substituído por un grupo fenilo, o por un grupo fenilo y un grupo ciano, o un radical tetrahidropiridilo eventualmente substituído por un grupo fenilo; los radicales de fórmula:



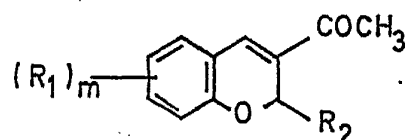
- 5 en la que p es igual a 2, 3 o 4, R₅ y R₆ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₇ o cicloalquilo en C₃-C₇, y R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₇, cicloalquilo en C₃-C₇ o un radical ariloxialquilo (C₁-C₇) o ariltioalquilo (C₁-C₇), los radicales de fórmula:



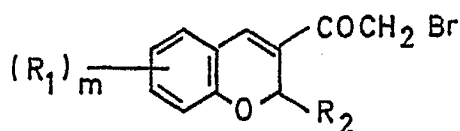
- 15 en la cual B representa un enlace sencillo, o un radical alquilenico en C₁-C₁₀ o hidroxialquilenico en C₂-C₃ eventualmente eterificado por un radical alquilo en C₁-C₇ o esterificado por un radical (alquil C₁-C₆) carbonilo tales como, por ejemplo, los radicales:



o el radical $-\text{CH}_2-\text{CO}-$; R_8 representa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, fenoxi, feniltio, furilo, tienilo, piridilo o cromenilo, los cuales pueden estar mono-, di- o trisubstituídos por un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un radical hidroxilo, un radical alquilo en C_1-C_7 , un radical alcoxi en C_1-C_7 , un radical CH_2OH , un átomo de halógeno, un radical alcanil (C_1-C_7) oxi, un radical COO alquilo (C_1-C_7), un radical CH_2O alquilo (C_1-C_7), un radical CH_2OCO alquilo (C_1-C_6), un radical COO-CO alquilo (C_1-C_6) o un radical alquileo (C_2-C_4) dioxo, y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II

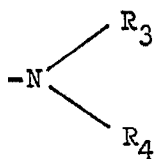


en la que R_1 , m y R_2 tienen las significaciones dadas anteriormente, ya sea con (a) una amina de fórmula HA , en la que A tiene la significación dada anteriormente, en presencia de una fuente de formaldehído, obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que Y y Z representan un átomo de oxígeno y en la que $n = 1$, ya sea con (b) un agente de bromación, y se hace reaccionar el compuesto bromado obtenido, de fórmula III

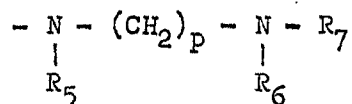


con una amina de fórmula HA, obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que Y y Z representan, conjuntamente, un átomo de oxígeno y $n = 0$, y eventualmente se reduce los compuestos cetónicos de fórmula I así obtenidos, a los alcoholes correspondientes, y eventualmente se eterifica o esterifica los alcoholes de fórmula I así obtenidos, o se deshidrata los alcoholes de fórmula I así obtenidos, en los que $n = 1$.

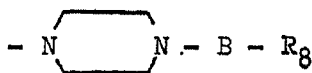
2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del cromeno, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi en C_1-C_7 ; R_2 representa un átomo de hidrógeno; n es igual a 0 o 1; X e Y representan átomos de hidrógeno, y Z representa un radical hidroxilo; o Y y Z, tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno; o, cuando $n = 1$, X y Z, tomados conjuntamente, pueden representar un enlace sencillo; A representa un radical aminado, elegido de entre los radicales de fórmula



en la que R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C_1-C_7 , o bien R_3 y R_4 forman, con el átomo de nitrógeno con el que están fijados, un radical piperidino eventualmente sustituido por un grupo fenilo, o por un grupo fenilo y un grupo ciano, o un radical tetrahidropiridilo eventualmente sustituido por un grupo fenilo; los radicales de fórmula



en la que p es igual a 2, 3 o 4, R₅ y R₆ son radicales alquilo en C₁-C₇ y R₇ representa un radical fenoxi (alquilo en C₁-C₇), o feniltio (alquilo en C₁-C₇), y los radicales de fórmula



- 5 en la que B representa un enlace sencillo, un radical alquileneno en C₁-C₁₀ o hidroxilalquileneno en C₂-C₃, y R₈ representa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, un radical alquil (C₁-C₇) fenilo, un radical alcoxi (C₁-C₇) fenilo, un radical fenoxi eventualmente mono-, di- o tri-substituído
- 10 por un radical alquilo en C₁-C₇, un radical feniltio, piridilo o cromenilo, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del cromeno.

La presente memoria descriptiva consta de veinticinco hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de mayo de 1978

LAROCHE NAVARRON S. A.

P. a.

