

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



eh

ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	485.798/4	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	7-11-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con las leyes que figuran en la presente memoria y en el contenido de la memoria anexa.

③① PRIORIDADES.		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
959,023	8-11-78	Estados Unidos
③⑤ FECHA DE PUBLICIDAD	③⑥ CLASIFICACION INTERNACIONAL	③⑦ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D 311/04; E07D 335/06	A61K 31/35, 31/38
③⑧ TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS BENZOPIRAN Y BENZOTIOPIRAN-4-CARBOXILICOS Y DERIVADOS DE LOS MISMOS.		
③⑨ SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, New York, New York. ESTADOS UNIDOS		
③⑩ INVENTOR (ES)		
JOHN BELLETIRE, de nacionalidad estadounidense.		
③⑪ TITULAR (ES)		
③⑫ REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

15

20

Se describen nuevos ácidos benzopiran-4-carboxílicos, ácidos benzotiopiran-4-carboxílicos y derivados de los mismos, sustituidos con halógenos, útiles como inhibidores de la aldosa-reductasa y como agentes terapéuticos para el tratamiento de las complicaciones diabéticas crónicas. Entre los compuestos específicos descritos se encuentran el ácido 6-fenil-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidrobenzotiopiran-4-carboxílico, ácido 6-cloro-8-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido 6,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido 6-flúor-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]piran-4-carboxílico, ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-carboxílico y ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-acético. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos y un método de utilización de los nuevos compuestos para el tratamiento de las complicaciones diabéticas crónicas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

25

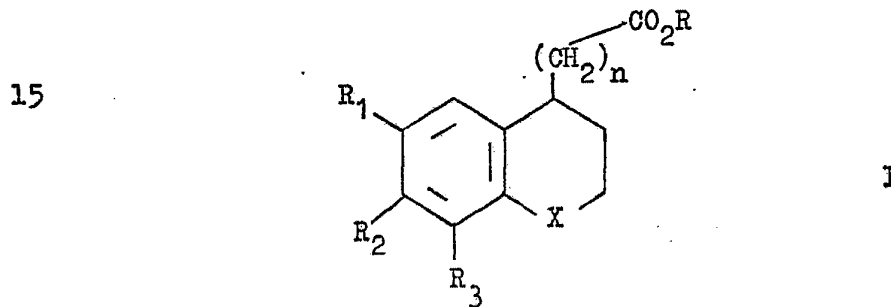
Esta invención se refiere a nuevos ácidos benzopiran- y benzotiopiran-4-carboxílicos halogenados y a sus derivados, útiles en el tratamiento de ciertas complicaciones crónicas debidas a la diabetes mellitus, tales como cataratas y neuro-

1 patía diabéticas, a composiciones farmacéuticas que contie-  
nen dichos compuestos y a un método de utilización de los  
mismos.

5 En el pasado se ha intentado varias veces obtener nue-  
vos y más eficaces agentes orales antidiabéticos. En gene-  
ral, estos esfuerzos han implicado la síntesis de nuevos  
compuestos orgánicos, especialmente sulfonilureas y la de-  
terminación de su capacidad para reducir sustancialmente  
10 los niveles de azúcar en sangre cuando se administran por  
vía oral. Sin embargo, se sabe poco sobre el efecto de los  
compuestos orgánicos en la prevención o alivio de las com-  
plicaciones crónicas de la diabetes, tales como cataratas  
diabéticas, neuropatía y retinopatía. La patente estadouni-  
15 dense n° 3.821.383 describe los inhibidores de aldosa-reduc-  
tasa como el ácido 1,3-dioxo-1H-benzo[d,e]-isoquinolin-2(3H)-  
acético y sus derivados, como útiles para el tratamiento de  
estas condiciones. Estos inhibidores de la aldosa-reductasa  
funcionan inhibiendo la actividad del enzima aldosa-reducta-  
sa que es fundamentalmente responsable de la regulación de  
20 la reducción de las aldosas, tales como la glucosa y la ga-  
lactosa, a los correspondientes polioles, como sorbitol y  
galacticol, en el hombre y otros animales. De esta forma,  
se evitan o reducen las acumulaciones indeseables de galac-  
ticol en el cristalino de los sujetos galactosémicos y de  
25 sorbitol en el cristalino, en el cordón nervioso periférico

1 y en el riñón de diversos sujetos diabéticos. Por consiguie-  
te, estos compuestos son valiosos terapéuticamente como inhi-  
bidores de la aldosa-reductasa para controlar ciertas compli-  
caciones diabéticas crónicas, incluidas las de carácter ocu-  
5 lar, ya que se sabe que la presencia de polioles en el cris-  
talino del ojo conduce a la formación de cataratas con la  
consiguiente pérdida de la claridad del cristalino.

Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de la  
aldosa-reductasa, útiles como agentes terapéuticos para pre-  
venir o aliviar las complicaciones diabéticas crónicas. Es-  
10 pecíficamente, los compuestos de esta invención son nuevos  
ácidos benzopiran- y benzotiopiran-4-carboxílicos halogena-  
dos, y derivados de los mismos, de fórmula



20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X está seleccionado entre el grupo formado por O, S, SO  
y SO<sub>2</sub>;

n es 0 o 1;

25 R está seleccionado entre el grupo formado por hidróge-  
no y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,  
cloro, bromo, flúor y fenilo;

1  $R_2$  y  $R_3$ , tomados individualmente están cada uno de ellos se-  
leccionados entre hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de car-  
bono, cloro, bromo, y flúor; y conjuntamente  $R_2$  y  $R_3$  y los  
átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo  
bencénico fusionado; con la condición de que por lo menos uno  
5 de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  está seleccionado entre el grupo  
formado por cloro, bromo y flúor.

Un grupo de compuestos de interés es aquél donde X es  
oxígeno.  $R_1$  es preferiblemente cloro, flúor o fenilo; R es  
preferiblemente hidrógeno y son grupos preferidos para  $R_2$   
10 y  $R_3$  el hidrógeno, metilo, cloro y, cuando están unidos, un  
anillo bencénico fusionado. Son compuestos especialmente  
preferidos aquéllos donde n es 0, tales como ácido 6-cloro-  
8-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido  
6,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, áci-  
15 do 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico, ácido  
6-cloro-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]piran-4-carboxílico, áci-  
do 6-fenil-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico  
y ácido 6-flúor-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico.  
Un compuesto preferido cuando n es 1 es el ácido 6-cloro-3,4-  
20 dihidro-2H-benzopiran-4-acético.

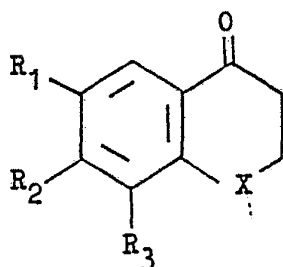
Otro grupo de compuestos de interés es aquél donde X es  
azufre. Preferiblemente,  $R_1$  es cloro o flúor, R es hidrógeno  
y  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, metilo o cloro. Cuando n es 0, en-  
tre los compuestos preferidos se encuentran el ácido 6,7-  
25 dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotipiran-4-carboxílico y el

1 ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-carboxílico.

Esta invención comprende además un nuevo método para el  
tratamiento de un paciente diabético para evitar o aliviar  
las complicaciones asociadas a la diabetes, tal como cata-  
5 ratas, neuropatía o retinopatía, cuyo método consiste en  
administrar al huésped una cantidad efectiva de un compues-  
to de Fórmula I. También esta invención comprende las com-  
posiciones farmacéuticas constituidas por un vehículo far-  
macéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I en  
10 cantidad efectiva para evitar o aliviar las complicaciones  
asociadas a la diabetes, tales como cataratas, neuropatía  
o retinopatía.

Los nuevos compuestos de Fórmula I se preparan fácil-  
mente a partir de las correspondientes cetonas de Fórmula II

15



II

20

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X son los definidos anteriormente. Las  
cetonas de partida son productos comerciales que pueden ser  
fácilmente sintetizadas por reacciones conocidas en este  
campo. Por ejemplo, las cetonas pueden ser preparadas a par-  
tir de un fenol o tiofenol adecuadamente sustituido con R<sub>1</sub>.

25

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, por reacción con acrilonitrilo en presencia de una

1 base fuerte, por ejemplo hidróxido de benciltrimetilamonio  
(Triton B), generalmente en exceso de acrilonitrilo, a la  
temperatura de reflujo. El nitrilo resultante se hidroliza  
calentándolo con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido  
5 fórmico y similares, para formar el correspondiente ácido  
3-(R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>-fenoxi)propiónico o el tio-análogo del mismo.  
El ácido también puede formarse por reacción del (R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>)-  
fenol o tiofenol con ácido 3-bromopropiónico en presencia  
de una base, tal como un hidróxido metálico alcalino, a una  
10 temperatura de unos 50 a 100°C. La cetona se forma por ci-  
clación del ácido 3-(R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>-fenoxi)propiónico, calentando  
en presencia de un ácido fuerte tal como ácido polifosfóri-  
co o ácido sulfúrico.

Los compuestos de Fórmula I donde n es 0 se forman fá-  
cilmente a partir de la cetona adecuadamente sustituida de  
15 Fórmula II por reacción con un cianuro de trialquilsililo  
para formar el 4-ciano-4-trialquilsililoxi-derivado, segui-  
do de hidrólisis reductora al ácido deseado. Un cianuro de  
trialquilsililo preferido para uso en esta reacción es el  
20 cianuro de trimetilsililo, aunque pueden emplearse otros  
cianuros de (trialquil inferior)sililo de 1 a 4 átomos de  
carbono en cada grupo alquilo. La reacción de la cetona y  
el cianuro de trialquilsililo se lleva a cabo en presencia  
de un catalizador ácido de Lewis, tal como un haluro de cinc,  
25 un haluro de aluminio o trifluoruro de boro, siendo un cata-

1        lizador preferido el yoduro de cinc. La reacción se efec-  
túa generalmente a temperaturas comprendidas aproximadamen-  
te entre 0 y 50°C, preferiblemente alrededor de 0 a 20°C,  
5        sin disolvente o en un disolvente orgánico inerte, típica-  
mente un éter como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahi-  
drofurano, dioxano y similares. Preferiblemente, la reacción  
se lleva a cabo en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo  
nitrógeno. El 4-ciano-4-trialquilsililoxi-derivado se con-  
vierte entonces en el ácido deseado calentando con un halu-  
10       ro estannoso, tal como dihidrato de cloruro estannoso, en  
un ácido concentrado tal como una mezcla de ácido acético  
glacial y ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo a  
una temperatura de unos 100 a 200°C, preferiblemente a la  
temperatura de reflujo, en general siendo la reacción prác-  
15       ticamente completa en unos tiempos de 12 a 72 horas apro-  
ximadamente. Los ácidos formados en la reacción antes des-  
crita se convierten fácilmente en los correspondientes és-  
teres alquílicos inferiores por las vías convencionales, por  
ejemplo calentando con el alcohol adecuado de 1 a 4 átomos  
20       de carbono, en presencia de un catalizador ácido, o formando  
el correspondiente cloruro de ácido seguido de reacción con  
el alcohol apropiado.

      Los compuestos de Fórmula I donde n es 1, se preparan  
a partir de las cetonas de Fórmula II mediante la reacción  
25       de Wittig con un éster trialquilfosfónico, tal como fosfono-

1 acetato de trimetilo, en presencia de una base, tal como  
un hidruro metálico alcalino, por ejemplo hidruro sódico.  
La reacción se lleva a cabo generalmente a unos 0-50°C,  
preferiblemente alrededor de 10 a 30°C, en un disolvente  
5 orgánico inerte seco como tetrahidrofurano, dimetoxietano,  
dioxano y similares. El éster olefínico producido mediante  
esta reacción es después reducido, por ejemplo con hidró-  
geno en presencia de un catalizador de metal noble, prefe-  
riblemente paladio en carbón. La reducción se lleva a cabo  
10 en un disolvente inerte como acetato de etilo. El compuesto  
de Fórmula I donde n es 1 se obtiene en forma del correspon-  
diente éster alquílico que puede ser convertido en el ácido  
por hidrólisis en presencia de una base, tal como un hidró-  
xido, alcóxido o carbonato de metal alcalino. Si se desea,  
15 el ácido puede ser convertido en ésteres con otros grupos R  
por métodos de esterificación convencionales.

Los compuestos de Fórmula I donde X es SO o SO<sub>2</sub> pueden  
ser preparados a partir de los correspondientes compuestos  
donde X es azufre por métodos de oxidación convencionales.  
20 Así, por ejemplo, por oxidación de los compuestos donde X  
es azufre con un peryodato de metal alcalino, o con un equi-  
valente de un peroxiácido, se forman los compuestos donde  
X es SO. Por oxidación con dos equivalentes de un peroxiáci-  
do se forman los compuestos donde X es SO<sub>2</sub>.

25 En los procedimientos anteriores, el sustituyente haló-

1 geno situado por lo menos en una de las posiciones  $R_1$ ,  $R_2$   
o  $R_3$  se encuentra preferiblemente en la cetona de partida  
de Fórmula II. Sin embargo, también es posible introducir  
5 estos sustituyentes por reacción de los compuestos no sus-  
tituidos de Fórmula I (es decir, donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hi-  
drógeno), utilizando métodos de halogenación directa muy  
conocidos en este campo. Otros sustituyentes deseados para  
 $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser análogamente introducidos por reac-  
ción de los compuestos no sustituidos, utilizando los reac-  
10 tivos y métodos convencionales apropiados.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden preparar-  
se fácilmente a partir de los compuestos de Fórmula I donde  
R es hidrógeno por métodos convencionales, Así, estas sales  
pueden ser fácilmente preparadas tratando los ácidos benzo-  
15 piran- o benzotiopiran-4-carboxílicos halogenados con una  
solución acuosa de los cationes farmacéuticamente aceptables  
deseados, por ejemplo una solución del hidróxido o el carbo-  
nato y evaporando la solución resultante a sequedad, prefe-  
riblemente a presión reducida. Alternativamente, puede mez-  
20 clarse una solución alcohólica inferior del ácido carboxí-  
lico de Fórmula I con un alcóxido del metal deseado y la so-  
lución evaporarse a sequedad. Entre las sales farmacéutica-  
mente aceptables adecuadas se encuentran, aunque sin limitar-  
se solamente a ellas, aquéllas cuyo catión es potasio, sodio,  
25 amonio, calcio o magnesio.

1            Los nuevos compuestos de Fórmula I son útiles como in-  
hibidores de la aldosa-reductasa y como tales son terapéuti-  
camente útiles en el tratamiento de las complicaciones cró-  
5            patía. En el sentido utilizado en la memoria y en las rei-  
vindicações, por tratamiento se entiende tanto la preven-  
ción como el alivio de estas condiciones. Los compuestos  
pueden ser administrados al sujeto en necesidad del trata-  
10            miento mediante diversas vías convencionales de administra-  
ción, como la oral y la parenteral. En general, estos compues-  
tos son administrados a dosis comprendidas entre 1 y 250 mg/  
kg de peso corporal del sujeto a tratar, por día. Sin embar-  
go, necesariamente se producen algunas variaciones de las  
dosis de acuerdo con las condiciones del sujeto en trata-  
15            miento y, en cualquier caso, el médico determinará la dosis  
apropiada para el sujeto individual.

Los compuestos pueden ser administrados solos o en combi-  
nación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis  
individuales o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecua-  
20            dos son diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuo-  
sas estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos.  
Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de  
los nuevos ácidos benzopiran- o benzotiopiran-4-carboxílicos  
o de sus derivados de Fórmula I y el vehículo farmacéutica-  
25            mente aceptable se administran entonces fácilmente en diver-

1       sas formas de dosificación como tabletas, polvos, grageas,  
jarabes, soluciones inyectables y similares. Si se desea,  
estas composiciones farmacéuticas pueden contener otros in-  
5       gredientes adicionales como aromatizantes, ligantes, excipien-  
tes y similares. Así, para la administración oral, pueden em-  
plearse tabletas que contienen diversos excipientes como cí-  
trato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, junto  
con diversos desintegrantes tales como almidón y almidón  
10       de patata o tapioca, ácido alginico y ciertos silicatos com-  
plejos, junto con agentes ligantes como polivinilpirrolido-  
na, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, frecuentemen-  
te son útiles para fabricar las tabletas los agentes lubri-  
cantes como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y  
talco.

15       También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo  
similar como relleno de cápsulas de gelatina blandas y du-  
ras; los materiales preferidos para esta aplicación son  
la lactosa o azúcar de la leche y los polietilenglicoles de  
20       alto peso molecular. Cuando se desea obtener suspensiones  
acuosas o elixires para la administración oral, el ingre-  
diente activo esencial puede estar combinado con diversos  
agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes  
o tintes y, si se desea, agentes emulgentes o suspensores  
25       junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, gli-  
cerina y combinaciones de los mismos.

1           Para la administración parenteral, pueden emplearse so-  
luciones de los ácidos benzopiran- o benzotiopiran-4-carbo-  
xílicos o de sus derivados de Fórmula I en aceite de sésamo  
o cacahuet o en propilenglicol acuoso, así como soluciones  
5           acuosas estériles de las correspondientes sales de metales  
alcalinos o alcalino-térreos, solubles en agua, anteriormen-  
te descritos. Estas soluciones acuosas pueden ser adecuada-  
mente tamponadas si es necesario y primero el diluyente lí-  
quido se hace isotónico con suero salino o glucosado sufi-  
10           ciente. Estas soluciones acuosas determinadas son especial-  
mente adecuadas para inyección intravenosa, intramuscular,  
subcutánea e intraperitoneal. En este aspecto, los medios  
acuosos estériles empleados son todos ellos fácilmente pre-  
parados por las técnicas habituales conocidas por los exper-  
15           tos en este campo. Además, también es posible administrar  
tópicamente los compuestos de Fórmula I utilizando una solu-  
ción oftálmica apropiada que puede ser administrada en forma  
de gotas en el ojo.

          La actividad de los compuestos de esta invención como  
20           agentes para el control de las complicaciones diabéticas  
crónicas puede ser determinada por diversos ensayos normali-  
zados biológicos o farmacológicos. Entre los ensayos adecua-  
dos se encuentran los siguientes: (1) medida de su capacidad  
de inhibición de la actividad enzimática de la aldosa-reduc-  
25           tasa aislada; (2) medida de su capacidad de reducción o inhi-

1 bición de la acumulación de sorbitol en el nervio ciático  
de ratas agudamente estreptozotocinizadas (es decir, diabé-  
ticas); (3) medida de su capacidad para invertir los niveles  
ya elevados de sorbitol en el nervio ciático y en el cris-  
5 talino de ratas con diabetes crónica inducida por la estreptozotocina; (4) medida de su capacidad de prevención o inhibición de la formación de galactitol en el cristalino de ratas agudamente galactosémicas y (5) medida de su capacidad para retrasar la formación de cataratas y reducir la intensidad de la opacidad del cristalino en las ratas galactosémicas crónicas.  
10

Esta invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos. No obstante, se sobreentiende que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos.

15

#### EJEMPLO 1

En un matraz de reacción de una sola boca y 500 ml de capacidad, provisto de un agitador magnético, un embudo de adición de 250 ml equilibrador de la presión y una entrada de nitrógeno, se introducen 5,02 g de 6-fenil-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ona y 0,50 g de yoduro de cinc anhidro. El embudo de adición se carga con cianuro de trimetilsililo (Silar, 10 ml), y el aparato de reacción se barre con nitrógeno seco. Agitando fuertemente, se agrega el cianuro de trimetilsililo a lo largo de un periodo de 15 minutos,  
20 produciéndose una reacción levemente exotérmica. La mezcla  
25

1 de reacción se agita bajo nitrógeno a la temperatura ambien-  
te durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con  
500 ml de cloroformo y la capa orgánica se lava tres veces  
5 con solución saturada de bicarbonato sódico y se seca sobre  
sulfato magnésico. Por filtración y separación de las sus-  
tancias volátiles se obtienen 5,5 g de 6-fenil-8-cloro-4-  
ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano. Por  
recristalización en ciclohexano se obtienen 1,5 g del produc-  
to, p.f. 99-100°C.

10 Análisis:

Calculado : C, 63,76; H, 5,63; Cl, 9,90; N, 3,91 (%)

Encontrado: C, 63,88; H, 5,59; Cl, 10,17; N, 3,84 (%)

#### EJEMPLO 2

15 En un matraz de reacción de una sola boca, de 500 ml de  
capacidad, provisto de un agitador magnético, un refrigerante  
de reflujo y una entrada de nitrógeno, se introducen 3,0 g  
de 6-fenil-8-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-  
2H-1-benzopirano. Se añaden de una sola vez 15 g de dihidra-  
to de cloruro estannoso y después 20 ml de ácido acético gla-  
20 cial y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. El matraz de  
reacción se barre inmediatamente con nitrógeno y se sumerge  
en un baño de aceite previamente calentado (140°C). Agitando  
fuertemente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo du-  
rante 65 horas, se enfría a la temperatura ambiente, se di-  
25 luye con 500 ml de cloroformo, se separan las capas y las

1 capas acuosas se saturan de nuevo con cloroformo. Las capas  
orgánicas combinadas se extraen tres veces con 150 ml cada  
vez de una solución acuosa de hidróxido potásico 2N y las  
5 capas acuosas básicas combinadas se retroextraen una vez  
con 150 ml de éter. La capa acuosa básica se acidula mien-  
tras se enfría con un baño de hielo, se extrae tres veces  
con 250 ml de cloroformo, se secan las capas orgánicas com-  
binadas sobre sulfato magnésico, se filtra y se separan las  
10 sustancias volátiles para obtener el ácido 6-fenil-3-cloro-  
3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-carboxílico. Filtrando una  
solución clorofórmica del ácido a través de 400 ml de gel  
de sílice (EM Reagents, 70230 mallas) y eluyendo con 3 li-  
tros de cloroformo, se separa una pequeña cantidad de un  
 $\alpha$ -hidroxiácido como impureza. Por recristalización en ciclo-  
15 hexano se obtienen 0,93 g (38 %) del ácido, p.f. 187-188°C.

Análisis:

Calculado : C, 66,56; H, 4,54; Cl, 12,28 (%)

Encontrado: C, 66,24; H, 4,55; Cl, 12,14 (%)

m/e: 288.

20

### EJEMPLO 3

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reac-  
cionar 8,0 g de 6,7-dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirán-  
4-ona, 40 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,5 g de yoduro  
de cinc para dar 6,7-dicloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-  
25 dihidro-2H-1-benzotiopirano. Por filtración y cromatografía

1 sobre 200 ml de gel de sílice, eluyendo con cloroformo:hexano 1:1, se obtienen 7,5 g (66 %) del producto deseado.

EJEMPLO 4

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 7,5 g de 6,7-dicloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano y 30 g de dihidrato de cloruro estannoso en 30 ml de ácido acético glacial y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6,7-dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-carboxílico. Por recristalización en benceno y hexano se obtienen 1,88 g (32 %) de  
10 producto, p.f. 157-161°C (sublimado).

Análisis:

Calculado : C, 45,64; H, 3,06; S, 12,18; Cl, 26,95 (%)

Encontrado: C, 45,72; H, 3,00; S, 12,28; Cl, 26,60 (%).

15

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 5,0 g de 6-cloro-8-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-ona, 10 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,35 g de yoduro de cinc para formar 6-cloro-8-metil-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano. Por filtración y cromatografía sobre 200 ml de gel de sílice, eluyendo con  
20 cloroformo:hexano (1:1), se obtienen 3,3 g de producto.

EJEMPLO 6

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 3,1 g de 6-cloro-8-metil-4-ciano-4-trimetilsililoxi-

1 3,4-dihidro-2H-1-benzopirano y 12,0 g de dihidrato de clo-  
ruro estannoso en 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml  
de ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6-clo-  
ro-8-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico. Por  
5 recristalización en hexano se obtienen 1,67 g de producto,  
p.f. 95-96°C.

Análisis:

Calculado : C, 58,29; H, 4,89 (%)

Encontrado: C, 57,92; H, 4,81 (%)

10 m/e: 226.

#### EJEMPLO 7

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reac-  
cionar 6,2 g de 6,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-  
ona, 20 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,41 g de yoduro  
de cinc en 20 ml de éter para formar 6,8-dicloro-4-ciano-  
4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano. Por recris-  
talización en isopropanol acuoso se obtienen 6,3 g de pro-  
ducto, p.f. 84-85°C.

Análisis:

20 Calculado : C, 49,37; H, 4,78; N, 4,43; (%)

Encontrado: C, 49,48; H, 4,64; N, 4,53 (%)

m/e: 315, 317, 319.

#### EJEMPLO 8

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reac-  
cionar 3,0 g de 6,8-dicloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-

1 dihidro-2H-1-benzopirano y 15,0 g de dihidrato de cloru-  
ro estannoso en 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml de  
ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6,8-diclo-  
ro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico. Por recrís-  
5 talización en ciclohexano se obtienen 1,33 g de producto,  
p.f. 124,5-126°C.

Análisis:

Calculado : C, 48,61; H, 3,26; (%)

Encontrado: C, 48,52; H, 3,27 (%)

10 m/e: 246, 248, 250.

#### EJEMPLO 9

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen  
reaccionar 3,74 g de 6-flúor-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-  
ona, 10 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,43 g de yoduro  
15 de cinc para formar 6-flúor-4-ciano-4-trimetilsililoxi-  
3,4-dihidro-2H-1-benzopirano. Por filtración y cromatogra-  
fía sobre 150 ml de gel de sílice, eluyendo con cloroformo:  
hexano (1:1), se obtienen 5,0 g de producto.

#### EJEMPLO 10

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reac-  
cionar 4,72 g de 6-flúor-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-  
dihidro-2H-1-benzopirano y 25 g de dihidrato de cloruro  
estannoso en 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml de  
ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6-flúor-  
25 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico. Por recrís-

1 lización en acetato de etilo:ciclohexano se obtienen  
2,60 g de producto, p.f. 118-119°C.

Análisis:

Calculado : C, 61,22; H, 4,62 (%)

5 Encontrado: C, 61,50; H, 4,58 (%)

m/e: 196.

#### EJEMPLO 11

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen  
reaccionar 5,0 g de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-  
ona, 8,0 g de cianuro de trimetilsililo y 0,50 g de yodu-  
ro de cinc para formar 6-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-  
3,4-dihidro-2H-1-benzopirano. Por filtración y cromatogra-  
fía sobre 80 ml de gel de sílice, eluyendo con cloroformo:  
hexano (1:1), se obtienen 7,21 g de producto, p.f. 72-73°C.

15 Análisis:

Calculado : C, 55,40; H, 5,72; N, 4,97 (%)

Encontrado: C, 55,71; H, 5,41; N, 5,09 (%)

#### EJEMPLO 12

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen  
reaccionar 6,0 g de 6-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-  
3,4-dihidro-2H-1-benzopirano y 30 g de dihidrato de clo-  
ruro estannoso en 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml  
de ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6-clo-  
ro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-carboxílico. Por filtra-  
25 ción y cromatografía sobre 300 ml de gel de sílice, elu-

1 yendo con cloroformo:hexano (1:1), se obtienen 2,91 g de producto, p.f. 90-90,5°C (sublimado).

Análisis:

Calculado : C, 56,46; H, 4,27 (%)

5 Encontrado: C, 56,31; H, 4,35 (%)

m/e: 212, 214.

#### EJEMPLO 13

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 4,13 g de 6-cloro-4H-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]piran-4-ona, 15 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,75 g de yoduro de cinc en 15 ml de éter para dar 6-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirano. Por filtración y cromatografía en 250 ml de gel de sílice, eluyendo con cloroformo:hexano 1:1, se obtienen 4,7 g de producto.

15

#### EJEMPLO 14

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 0,52 g de 6-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirano y 1,94 g de dihidrato de cloruro estannoso en 5 ml de ácido acético glacial y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado para formar ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]piran-4-carboxílico. Por recristalización en acetato de etilo:hexano se obtienen 0,23 g de producto, p.f. 141-142°C.

25 Análisis:

1           Calculado : C, 64,01; H, 4,22 (%)  
            Encontrado: C, 64,01; H, 4,22 (%)  
            m/e: 262.

EJEMPLO 15

5           Se combinan 6,8 g de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzo-  
            tiopiran-4-ona con 12 ml de cianuro de trimetilsililo y  
            0,30 g de yoduro de cinc y se agita a la temperatura ambien-  
            te durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con  
            éter dietílico y se lava con una solución saturada de bi-  
10          carbonato sódico y con salmuera saturada. Después de secar  
            sobre sulfato magnésico, la solución se filtra y evapora a  
            sequedad a vacío para dar 6,0 g (57 %) de 6-cloro-4-ciano-  
            4-trimetilsililoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano en for-  
            ma de aceite.

EJEMPLO 16

15          Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se hacen reac-  
            cionar 5,8 g de 6-cloro-4-ciano-4-trimetilsililoxi-3,4-di-  
            hidro-2H-1-benzotiopirano con dihidrato de cloruro estanno-  
            so en 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml de ácido clor-  
20          hídrico concentrado. Por recristalización en benceno:ciclo-  
            hexano se obtienen 2,59 g de ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-  
            1-benzotiopiran-4-carboxílico, p.f. 153-154°C.

            Análisis:

            Calculado : C, 52,52; H, 3,97 (%)  
25          Encontrado: C, 52,33; H, 3,90 (%)

1

EJEMPLO 17

5

10

15

20

En un matraz secado a la llama bajo nitrógeno, provisto de agitador mecánico, se agregan gota a gota 10,9 g de fosfonoacetato de trimetilo a una suspensión de 2,9 g de hidruro sódico al 50 % en 300 ml de tetrahidrofurano recién secado y se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se añade gota a gota una solución de 10 g de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ona en 100 ml de tetrahidrofurano recién secado, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C durante la adición. Después la solución se calienta a reflujo durante 5 horas y se agita a la temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se vierte en agua de hielo, se extrae con éter dietílico, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. La solución se trata con carbón activo y se evapora a vacío para dar 6,3 g de un aceite amarillo. Por cromatografía sobre 900 ml de gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1, se obtienen 1,6 g (12 %) del éster metílico del ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-iliden-acético, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 18

25

Se reducen 2,0 g del éster metílico del ácido 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-iliden-acético con hidrógeno, empleando 0,20 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, agitando a 25°C en acetato de etilo durante 4 horas. El producto de reacción, 1,0 g del éster metílico del áci-

1 do 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-acético, se ca-  
lenta durante 3 días a la temperatura de reflujo con 2,4 g  
de hidróxido potásico en 25 ml de agua. La solución se aci-  
dula y se extrae con cloroformo. Por recristalización en  
5 ciclohexano se obtienen 650 mg (60 %) de ácido 6-cloro-  
3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-acético, p.f. 115-117°C.

Análisis  $1/8 C_6H_{12} \cdot 1/8 H_2O$ ):

Calculado : C, 58,93; H, 5,36; Cl, 14,80 (%)

Encontrado: C, 58,56; H, 5,17; Cl, 14,28 (%)

10

EJEMPLO 19

Los compuestos producidos en los Ejemplos 2, 4, 6, 8,  
10, 12, 14, 16 y 18 se ensayaron para determinar su capa-  
cidad de reducción o inhibición de la actividad del enzima  
aldosa-reductasa, siguiendo el procedimiento descrito en  
15 la patente estadounidense n° 3.821.383 y basado en el pro-  
cedimiento de Hayman y colaboradores, Journal of Biological  
Chemistry, 240, 877 (1965). El substrato empleado era el  
enzima aldosa-reductasa parcialmente purificado, obtenido  
de cristalino de ternera. Los resultados obtenidos con ca-  
20 da compuesto a una concentración de  $10^{-4} M$  están expresados  
como porcentaje de inhibición de la actividad enzimática.

25



	<u>Compuesto del</u> <u>Ejemplo</u>	<u>% de inhibición</u> <u>a 10<sup>-4</sup>M</u>
1	2	74/67
	4	92/76
	6	87/89
5	8	82/89
	10	71
	12	85/81
	14	88/90
	16	70
10	18	69

(/ = resultados de ensayos duplicados).

EJEMPLO 20

15 Los compuestos de los Ejemplos 10, 12 y 14 se ensa-  
yaron para determinar su capacidad de reducción o inhibi-  
ción de la acumulación de sorbitol en el nervio ciático  
de ratas estreptozotocinizadas (es decir, diabéticas) por  
el procedimiento descrito esencialmente en la patente es-  
tadounidense n° 3.821.383. En este estudio, se midió la  
20 cantidad de sorbitol acumulado en los nervios ciáticos  
27 horas después de inducir la diabetes. Los compuestos se  
administraron por vía oral a dosis de 25 mg/kg al cabo de  
4, 8 y 24 horas después de la administración de estrepto-  
zotocina. Los resultados obtenidos de esta forma se encuen-  
25 tran a continuación expresados como tanto por ciento de  
inhibición (%) producida por el compuesto de ensayo frente

1 a un caso en que no se administró ningún compuesto (es decir, el animal no tratado donde los niveles de sorbitol normalmente aumentan desde aproximadamente 50-100 mM/g de tejido hasta 400 mM/g de tejido en un periodo de 27 horas):

5

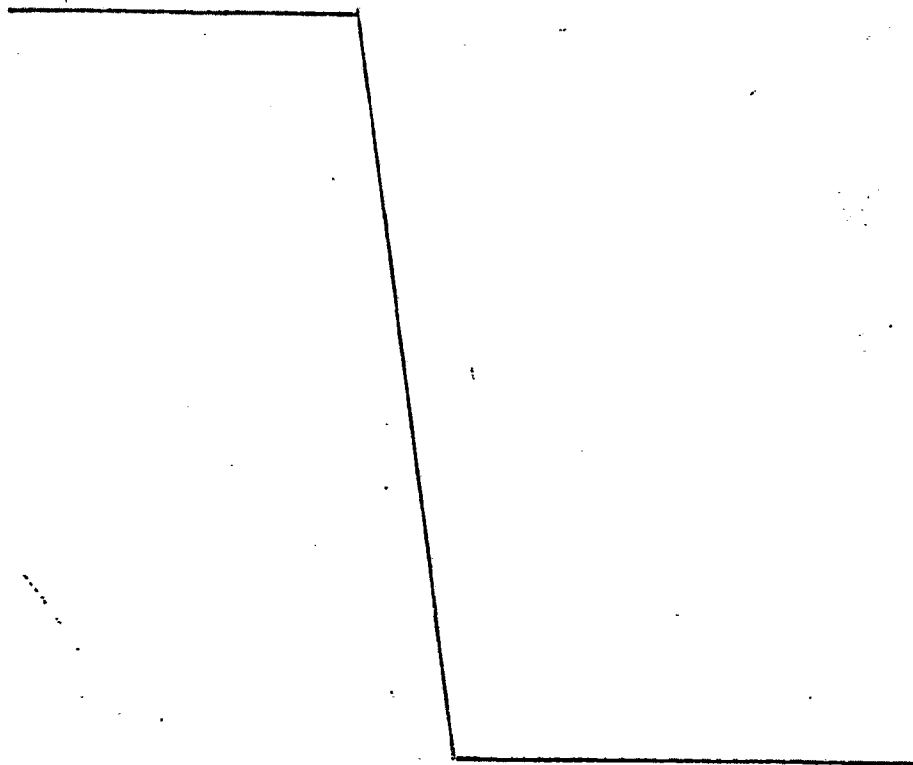
<u>Compuesto del</u> <u>Ejemplo</u>	<u>% de inhibición a 25 mg/kg</u> <u>p.o. t.i.d</u>
10	11
12	28
14	12

10

15

20

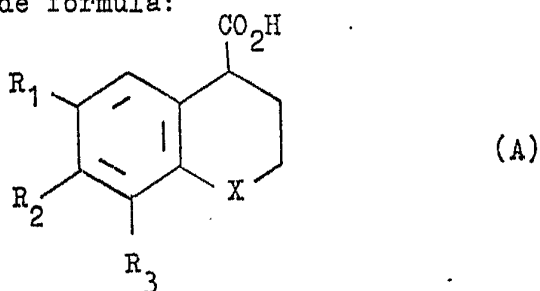
25



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

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos  
ácidos benzopirán y benzotiopirán-4-carboxílicos y derivados  
de los mismos, de fórmula:



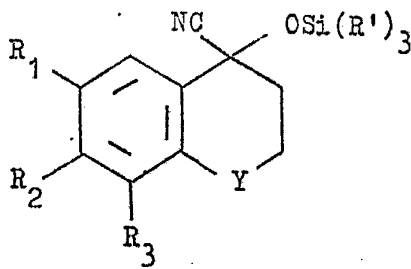
donde X es oxígeno, azufre, S=O o S  $\begin{matrix} // & O \\ & // \\ & O \end{matrix}$  ;

15  $R_1$  es hidrógeno, cloro, bromo, flúor o fenilo;  
 $R_2$  y  $R_3$ , tomados individualmente, son cada uno de  
ellos hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cloro,  
bromo o flúor, y cuando están unidos,  $R_2$ ,  $R_3$  y los átomos  
de carbono a los que están enlazados forman un anillo ben-  
cénico fusionado; con la condición de que por lo menos uno  
20 de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  está seleccionado entre el gru-  
po formado por cloro, bromo y flúor;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un  
compuesto de fórmula:

25

1



5

donde R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono e Y es oxígeno o azufre, con un haluro estannoso en solución ácida para producir la hidrólisis reductiva correspondiente y,

10

cuando X es S=O o S  $\begin{matrix} O \\ | \\ \text{---} \\ | \\ O \end{matrix}$ , oxidar el correspondiente compuesto de fórmula A donde X es azufre y, si se desea, convertir el ácido de fórmula A en un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o en una sal farmacéuticamente aceptable.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el haluro estannoso es cloruro estannoso.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la temperatura es de 100°C a 200°C.

20

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde la reacción se lleva a cabo en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo.

25

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS BENZOPIRAN Y BENZOTIOPIRAN-4-CARBOXILICOS Y DERIVADOS DE LOS MISMOS.

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veintinueve pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 7 de noviembre 1.979

5

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25