



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 775**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/58** (2006.01)

**C07D 493/04** (2006.01)

**C07D 311/60** (2006.01)

**C07D 311/80** (2006.01)

**C07D 319/20** (2006.01)

**C07D 335/06** (2006.01)

**C07D 339/08** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61K 31/335** (2006.01)

**A61K 31/38** (2006.01)

**A61K 31/385** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98925703 .5**

86 Fecha de presentación : **14.05.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **0998471**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2000**

54

Título: **Compuestos heterocíclicos sustituidos, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30

Prioridad: **16.05.1997 FR 97 06019**

73

Titular/es: **Les Laboratoires Servier  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly sur Seine, FR**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

72

Inventor/es: **Guillaumet, Gérald;  
Viaud, Marie-Claude;  
Mamai, Ahmed;  
Charton, Isabelle;  
Renard, Pierre;  
Bennejean, Caroline;  
Guardiola, Béatrice y  
Daubos, Philippe**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

74

Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 285 775 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos sustituidos, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos sustituidos, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos nuevos compuestos demuestran ser potentes ligandos de los receptores melatoninérgicos.

Se conocen en el estado de la técnica anteriores derivados benzoxazino utilizados como fungicidas (Hahn H.G. y col., J. Korean Chem. Soc., 1994, 38(10), páginas 776-81) o como inhibidores de la lipogénesis en mamíferos (US 4308276).

También son conocidos numerosos derivados (dihidro)cromeno ligandos de 5-HT útiles para el tratamiento de la hipertensión, de la depresión o de la ansiedad (WO 9426703, DE 4135474), o como agonistas de los receptores dopaminérgicos (WO 9608489) útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Otros derivados (dihidro)cromeno se describen como ligandos melatoninérgicos, por ejemplo en las patentes EP 0708099 y EP 0745584 o en la solicitud WO 9529173, donde se describen compuestos sustituidos en la parte aromática de la molécula.

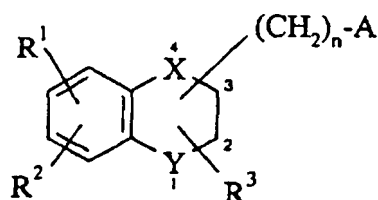
Por otro lado, se describen derivados (dihidro)benzodioxina como antioxidantes e inhibidores de la peroxidación lipídica (EP 624582), o por ser útiles en el tratamiento de enfermedades hepáticas (J07242655 y J07242543), o también como bloqueantes de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Dewar G.H. y col., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1983, 18(3), páginas 286-90).

Numerosos estudios han puesto en evidencia en estos diez últimos años el papel capital de la melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina) en el control del ritmo circadiano y de las funciones endocrinas. Además, se han caracterizado y localizado los receptores de la melatonina.

Además de su acción beneficiosa sobre los trastornos del ritmo circadiano (J. Neurosurg. 1985, 63, páginas 321-341) y del sueño (Psychopharmacology, 1990, 100, páginas 222-226), los ligandos del sistema melatoninérgico presentan interesantes propiedades farmacológicas sobre el sistema nervioso central, en particular ansiolíticas y antipsicóticas (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), páginas 264-272) y como analgésicos (Pharmacopsychiat., 1987, 20, páginas 222-223), así como para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, páginas 321-341) y de Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, páginas 170-174). De igual modo, estos compuestos han demostrado tener actividad sobre algunos cánceres (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, páginas 164-165), sobre la ovulación (Science 1987, 227, páginas 714-720), sobre la diabetes (Clinical Endocrinology, 1986, 24, páginas 359-364) y en tratamientos contra la obesidad (Internacional Journal of Eating Disorders, 1995, 20 (4), páginas 443-446).

Por consiguiente, los compuestos que permiten actuar sobre el sistema melatoninérgico son para el clínico excelentes medicamentos para el tratamiento de patologías relacionadas con el sistema melatoninérgico y en particular las mencionadas anteriormente.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



(I)

donde:

♦ R<sup>1</sup> representa un grupo OR<sup>4</sup> en el cual R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, alqueni(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, alquini(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no o cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no,

♦ R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, situados sobre dos carbonos adyacentes forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido,

## ES 2 285 775 T3

- ◆ X representa un grupo CH o CH<sub>2</sub>,
- ◆ Y representa un átomo de oxígeno,
- 5 ◆ R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ◆ n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, situados sobre dos carbonos adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido,
- 10 o n equivale a 1, 2, 3, 4, ó 5 cuando R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

◆ A representa:

- un grupo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en el cual

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

R<sup>5</sup> representa un grupo  $\begin{array}{c} \text{C-R}^7 \\ || \\ \text{Z} \end{array}$  donde Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>7</sup> representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo R<sup>8</sup> que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, arilo o arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- o un grupo NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado y R<sup>8</sup> es tal como se ha definido anteriormente,

- o un grupo  $\begin{array}{c} \text{C-NR}^8\text{R}^9 \\ || \\ \text{Z} \end{array}$  donde Z, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se han definido anteriormente,

entendiéndose que:

- el término “sustituido” atribuido al término “fenilo” significa que este grupo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno o con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o trihaloalquilo,
- el término “sustituido” atribuido a los términos “alquilo”, “alqueno” y “alquinilo” significa que este grupo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, amino, alquilamino o dialquilamino,
- el término “sustituido” atribuido a los términos “cicloalquilo” y “cicloalquilalquilo” significa que la parte cíclica está sustituida con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, hidroxilo, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino,

entendiéndose que:

- cuando el compuesto de fórmula (I) es un derivado cromano (X representa un grupo CH<sub>2</sub>, Y representa un átomo de oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente), entonces el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A es diferente de los grupos siguientes:
  - \* CH<sub>2</sub>-NHCOR<sub>e</sub> (representando R<sub>e</sub> un grupo cicloalquilo) en la posición 2 del núcleo cromano,
  - \* CH<sub>2</sub>-CONHR<sub>f</sub> (representando R<sub>f</sub> un grupo bencilo o 1-fenil-2-hidroxietilo) en la posición 4 del núcleo cromano,
- cuando A representa un grupo NHCSNHR<sup>8</sup> y n vale 2, entonces R<sup>8</sup> no puede representar un grupo arilo,

## ES 2 285 775 T3

- cuando X representa un grupo CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, entonces A no puede representar un grupo urea o tiourea sustituido con un núcleo fenilo (sustituido o no),

5 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden citar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, metanosulfónico, canfórico, etc.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden citar, a título no limitativo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina, etc.

15 Los compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales:

- ♦ R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> situados sobre dos carbonos adyacentes forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido,
- ♦ R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- ♦ R<sup>3</sup> representa un grupo arilo,
- ♦ A representa un grupo de fórmula NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

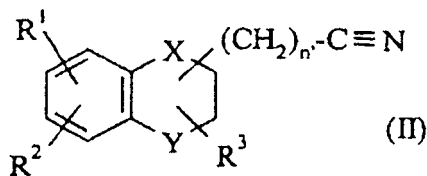
Más específicamente, la presente invención se refiere a derivados dihidrobenzocromeno y dihidrocromeno.

Aún más específicamente, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) que son:

- ♦ N-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)acetamida
- ♦ N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromenil)etil]acetamida
- ♦ N-[(6-metoxi-2H-3-cromenil)metil]butanoamida.

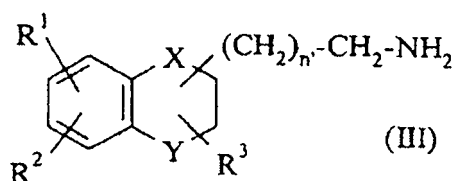
Los isómeros, así como las sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables de los compuestos preferentes de la invención forman parte integrante de la misma.

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



50 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente y n' puede tomar los valores de 0 a 4, el cual se somete:

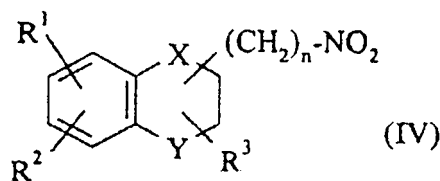
- ♦ a un agente reductor, para conducir al compuesto de fórmula (III):



65 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y y n' son como se han definido anteriormente, pudiendo los compuestos de fórmula (III) por otro lado ser obtenidos

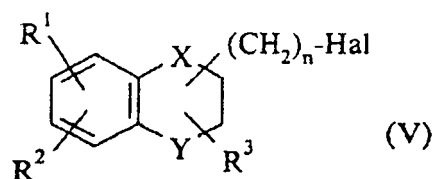
## ES 2 285 775 T3

- por reducción del compuesto de fórmula (IV):



10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente,

- o a partir del compuesto de fórmula (V):



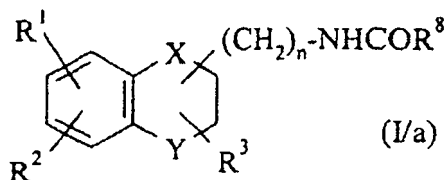
20 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno,

25 el cual se sustituye con un grupo ftalimida y luego se somete a una hidrazinólisis,

30 compuesto de fórmula (III) sobre el cual se condensa:

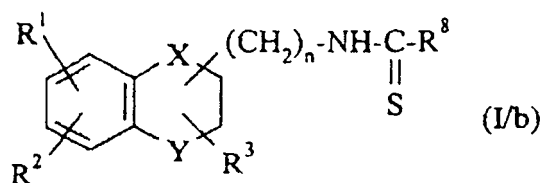
- o bien un cloruro de acilo  $\text{ClCOR}^8$  o el anhídrido de ácido (mixto o simétrico) correspondiente, siendo  $R^8$  tal como se ha definido anteriormente,

35 para conducir al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



45 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente,

50 que puede ser sometido a un agente de tionación tal como el reactivo de Lawesson para obtener el compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



60 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente,

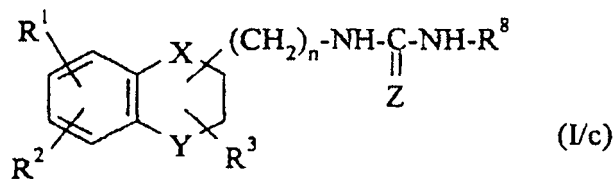
- o bien un compuesto de fórmula (VI):



donde Z y  $R^8$  son como se han definido anteriormente,

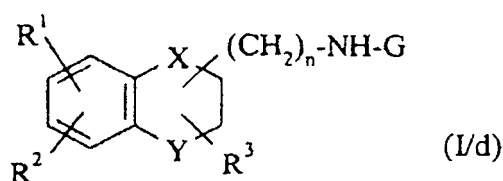
## ES 2 285 775 T3

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z y n son como se han definido anteriormente,

15 el conjunto de los compuestos de fórmulas (I/a), (I/b) y (I/c) forman el compuesto de fórmula (I/d), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente y G representa un grupo  $COR^8$ ,  $CSR^8$  ó  $CZNR^8$ , siendo Z y  $R^8$  como se han definido anteriormente,

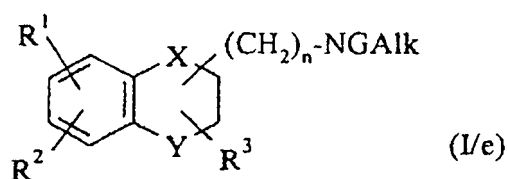
30 el cual se puede alquilar según técnicas clásicas de alquilación gracias a un compuesto de fórmula (VII):



35 donde Alk representa un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) lineal o ramificado y W representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo tosilo,

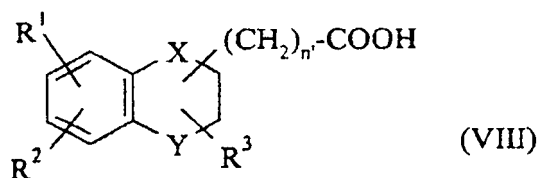
o gracias a un dialquilsulfato,

40 para conducir al compuesto de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, G, Alk y n son como se han definido anteriormente,

♦ o a una hidrólisis en medio ácido o básico para conducir al compuesto de fórmula (VIII):



65 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n' son como se han definido anteriormente,

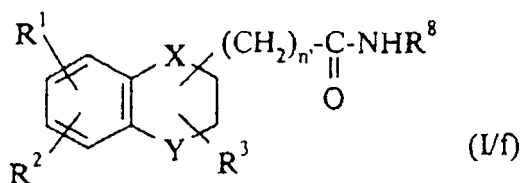
que se somete, después de la activación en forma de cloruro de ácido o en presencia de un agente de acoplamiento, a la acción de una amina  $H_2NR^8$  donde  $R^8$  es tal como se ha definido anteriormente,

## ES 2 285 775 T3

para conducir al compuesto de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

5

10



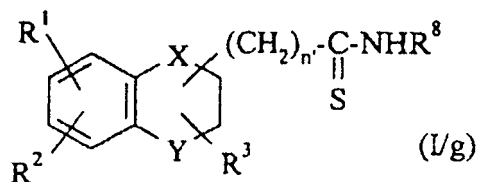
15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

que puede ser sometido a un agente de tionación tal como el reactivo de Lawesson para obtener el compuesto (I/g), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

20

25



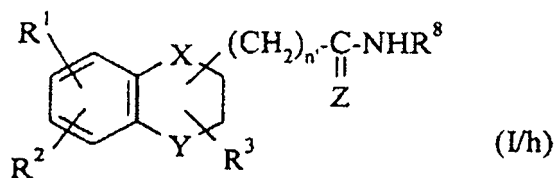
30

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

formando el conjunto de compuestos (I/f) y (I/g) el compuesto de fórmula (I/h):

35

40



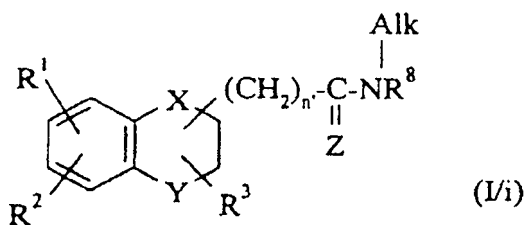
45

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

que puede ser alquilado según técnicas clásicas de alquilación, para conducir al compuesto de fórmula (I/i):

50

55



60

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z, Alk y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

65

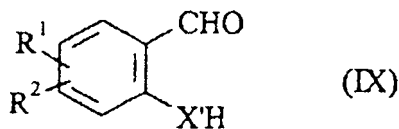
formando los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/i) el conjunto de compuestos de fórmula (I); los cuales pueden ser purificados según técnicas clásicas de separación; que se transforman, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables; y de los cuales se separan eventualmente sus isómeros según técnicas clásicas de separación.

## ES 2 285 775 T3

Los compuestos de fórmula (II) se obtienen, entre otros:

- a partir de los compuestos de fórmula (IX):

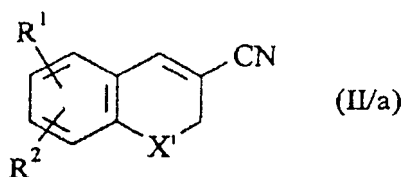
5



10

donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente y  $X'$  representa un átomo de azufre o de oxígeno, que se condensa sobre acrilonitrilo para conducir al compuesto de fórmula (II/a), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

15



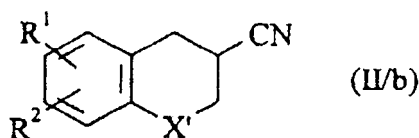
20

25

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X'$  son como se han definido anteriormente,

el cual se somete a una reducción, para obtener el compuesto de fórmula (II/b), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

30



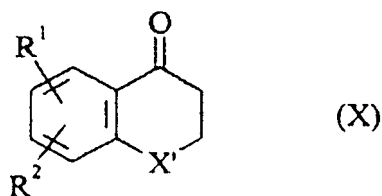
35

40

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X'$  son como se han definido anteriormente,

- a partir de los compuestos de fórmula (X):

45

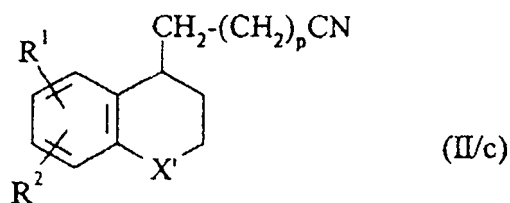


50

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X'$  son como se han definido anteriormente,

que se someten a una reacción de Wittig y luego a una reducción catalítica para obtener el compuesto de fórmula (II/c), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

55



60

65

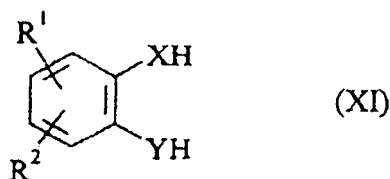
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X'$  son como se han definido anteriormente y  $p$  equivale a 0, 1, 2, 3, ó 4,



# ES 2 285 775 T3

- a partir de los compuestos de fórmula (XI):

5



10

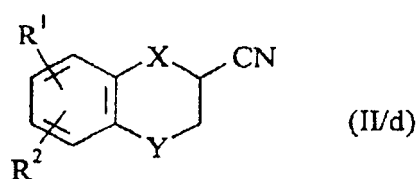
donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente,

sobre los cuales se condensa:

15

- \* cloroacilonitrilo para obtener el compuesto de fórmula (II/d), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

20



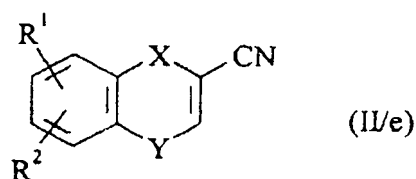
25

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente,

30

que puede dibromarse y luego tratarse con yoduro de sodio para conducir al compuesto de fórmula (II/e), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

35

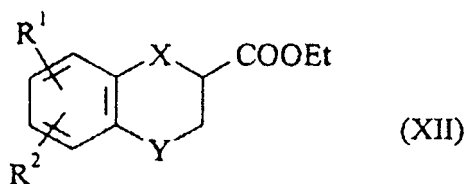


40

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente,

- \* o 2,3-dibromopropionato de etilo, para conducir al compuesto de fórmula (XII):

45



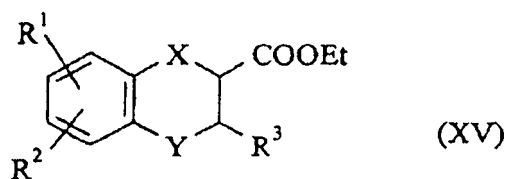
50

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente,

55

compuesto (XII) que se somete a una litación y luego a la condensación del electrófilo deseado, con el fin de conducir al compuesto de fórmula (XV):

60



65

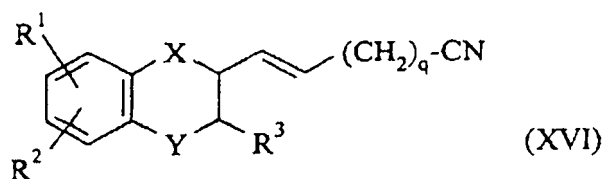
donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente,

## ES 2 285 775 T3

que puede reducirse sucesivamente al alcohol correspondiente, oxidarse a aldehído, y someterse a una reacción de Wittig, para conducir al compuesto de fórmula (XVI):

5

10



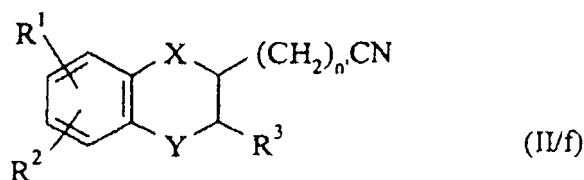
15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y son como se han definido anteriormente y q equivale a 0, 1, 2 ó 3,

que se reduce catalíticamente para conducir al compuesto de fórmula (II/f), caso particular de los compuestos de fórmula (II):

20

25



30

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n' son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen demuestran ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico.

35

40

45

En efecto, estudios farmacológicos de los derivados de la invención han demostrado que no eran tóxicos, que presentaban una afinidad selectiva muy elevada para los receptores de la melatonina y que tenían una importante actividad sobre el sistema nervioso central y, en particular, han revelado poseer propiedades terapéuticas en referencia a trastornos del sueño, propiedades ansiolíticas, antipsicóticas, analgésicas, así como sobre la microcirculación, lo que permite establecer que los productos de la invención son útiles en el tratamiento del estrés, de trastornos del sueño, ansiedad, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, la enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversas alteraciones relacionadas con el envejecimiento normal o patológico, jaquecas, pérdidas de memoria, la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de la circulación cerebral. En otro ámbito de actividad, resulta que, en el tratamiento, los productos de la invención presentan propiedades inhibitoras de la ovulación, como inmunomoduladores y son susceptibles de ser utilizados en el tratamiento del cáncer.

50

Preferentemente, los compuestos se utilizarán en el tratamiento de depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, trastornos del apetito y obesidad.

Por ejemplo, los compuestos se utilizarán en el tratamiento de depresiones estacionales y de trastornos del sueño.

55

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen los productos de fórmula (I), en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

60

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar, más en particular, aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y particularmente los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, bolsitas, blisters, cápsulas, comprimidos solubles, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

65

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o de tratamientos eventualmente asociados y oscila entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas, en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

## ES 2 285 775 T3

### Preparación 2

#### *9-metoxi-3H-benzo[f]cromen-2-carbonitrilo*

##### 5 Fase A

###### *2,7-dimetoxinaftaleno*

La metilación del 2,7-dihidroxinaftaleno (10 g, 62,43 mmol) se realiza en el seno de acetona (100 ml) en presencia de dimetilsulfato (12,06 ml, 127 mmol, 2,03 eq) y de carbonato de potasio seco (42,3 g, 306 mmol, 4,9 eq). La temperatura del medio de reacción es de 56°C durante 6 horas y luego de 40°C durante 12 horas. La hidrólisis (7,4 ml de agua) necesita 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la filtración de las sales sobre celita y concentración del filtrado residual, la extracción con diclorometano conduce a una fase orgánica que, evaporada, toma el aspecto de un sólido de color beige. Este último se decolora con carbono activado y luego se recristaliza en una mezcla EP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Punto de fusión: 138°C.

##### 20 Fase B

###### *2,7-dimetoxi-1-naftaldehído*

A una solución del derivado obtenido en la Fase A (5 g, 26,3 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se añadieron sucesivamente tetracloruro de titanio (4,09 ml, 37,5 mmol, 1,4 eq) y  $\alpha,\alpha$ -diclorometil metil éter (3,6 ml, 37,5 mmol, 1,5 eq) previamente disueltos en 14 ml de diclorometano. Estas operaciones se realizaron a 0°C, la temperatura se llevó de nuevo gradualmente a 25°C y luego se mantuvo así durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces lentamente sobre hielo, añadiéndose seguidamente una disolución de ácido clorhídrico 3N (103 ml) con precaución. Después de hidrólisis del complejo, el producto se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y luego con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El residuo seco recogido después de la concentración se lavó con dietil éter, permitiendo así aislar el aldehído puro.

Punto de fusión: 94°C.

##### 35 Fase C

###### *2-hidroxi-7-metoxi-1-naftaldehído*

Al producto dimetoxilado obtenido en la Fase B (2 g, 9,25 mmol) en solución en diclorometano anhidro se añadió el complejo BBr<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S al 97% (2,98 g, 9,25 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente. Después de 35 minutos de agitación, se llevó a cabo una hidrólisis con ayuda de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH = 8). El producto se extrajo con diclorometano y luego se purificó en columna de sílice AcOEt/EP (3/7).

Punto de fusión: 126°C.

##### 45 Fase D

###### *9-metoxi-3H-benzo[f]cromen-2-carbonitrilo*

Bajo atmósfera anhidra, el aldehído obtenido en la Fase C (2 g, 9,9 mmol) se solubilizó parcialmente en acrilonitrilo (6,5 ml, 49,4 mmol, 10 eq). La solución se volvió límpida después de aportar 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (227 mg, 2,47 mmol, 0,25 eq). Esta última se coloreó en rojo durante un reflujo durante 18 horas. El medio de reacción se diluyó entonces en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución de hidróxido sódico 1N (20 ml) y luego con una disolución de ácido clorhídrico 1N (20 ml). Las fases orgánicas concentradas se purificaron en columna de sílice flash eluida con una mezcla AcOEt / EP (0,1/1).

Punto de fusión: 134°C.

### Preparación 11

#### 60 *6-metoxi-2H-3-cromencarbonitrilo*

Una solución de 0,61 g (4 mmol) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído y 0,112 g (1 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en 18 ml de acrilonitrilo se colocó a reflujo durante 24 horas bajo argón. Después de enfriamiento, el medio se diluyó con cloroformo y luego se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se aciduló seguidamente con una disolución de ácido clorhídrico (1N) y luego la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se filtraron, se concentraron a presión reducida. El nitrilo del título se obtuvo puro en forma de un sólido de color amarillo después de su paso por la columna de sílice (eluyente: AcOEt/EP: 25/75).

## ES 2 285 775 T3

Punto de fusión: 70-71°C.

### Preparación 14

5 *9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-ona*

Fase A

3-(7-metoxi-1,4-dihidro-2-naftalenil)oxi]propanonitrilo

10

Se procedió como en la Fase A del Ejemplo 12 a partir de 7-metoxi-1,4-dihidro-2-naftalenol.

Fase B

15 *9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-ona*

Se procedió como en las Fases B y C del Ejemplo 12.

### Preparación 15

20

*9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-carbonitrilo*

En medio anhidro, se mezclaron en 20 ml de THF la cetona obtenida en la Preparación 14 (500 mg, 2,19 mmol), dietilcianofosfonato (2 eq; 4,38 mmol, 715  $\mu$ l) y cianuro de litio 0,5M en solución en DMF (3 eq, 6,57 mmol, 13,15 ml). Después de 30 minutos de agitación, el medio de reacción se hidrolizó, luego se extrajo con AcOEt. En paralelo, se preparó una solución de yoduro de samario. El samario (4,5 eq, 9,86 mmol, 1,48 g) se puso en suspensión en 10 ml de THF, luego, gota a gota, se adicionó diodoetano (3 eq; 6,57 mmol; 1,85 g) diluido en 10 ml de THF. Cuando la solución de yoduro de samario se volvió azul, el complejo formado anteriormente se disolvió en 5 ml de THF y luego se adicionaron 0,21 ml de terc-butanol. La solución se dejó bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidrolizó con una disolución de HCl al 10%. Después de extracción con AcOEt, la fase orgánica se lavó con una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, luego dos veces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: EP/AcOEt (8/2)). El producto del título se obtuvo en forma de un aceite.

35 Preparación 16

*2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)acetoneitrilo*

Fase A

40

*2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-iliden)acetoneitrilo*

En medio anhidro, se añadió lentamente dietilcianometilfosfonato (3 eq; 17,1 mmol; 2,76 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 50% (3 eq; 17,1 mmol; 820 mg) en 50 ml de THF, a 0°C. El medio de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C luego se enfrió a -78°C. Se añadió la cetona obtenida en la Preparación 14 (1,3 g; 5,7 mmol) en solución en 15 ml de THF. La temperatura se llevó de nuevo entonces, lentamente, a 20-25°C durante 2 h 30 min. Después de eliminar el disolvente, el compuesto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó abundantemente con una disolución saturada de NaCl, luego se concentró a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido.

50

Punto de fusión: 61-63°C.

Fase B

55 *2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)acetoneitrilo*

El compuesto insaturado obtenido en la Fase A (1,775 eq; 7,07 mmol), solubilizado en 50 ml de etanol y algunas gotas de THF, se introdujo en un reactor de Parr. Entonces se añadió Pd/C al 10% (266 mg; 15% en masa). Se dejó bajo una presión de hidrógeno de 45 psi, bajo agitación, durante 18 horas. Después de filtración sobre celita, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: EP/AcOEt (9/1)). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido.

60

Punto de fusión: 122-123°C.

65

## ES 2 285 775 T3

### Ejemplo 4

*N-[(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)metil]acetamida*

5 Fase A

*9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-carbonitrilo*

10 200 mg (0,93 mmol) del producto obtenido en la Preparación 2 se introdujeron en un aparato de Parr del hidrogenador con 15 ml de etanol y 20 mg de Pd/C al 10%. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 h. Se filtró sobre celita y luego se evaporó el etanol. El producto del título se purificó en columna de sílice (eluyente: EP/AcOEt, 1/1).

Fase B

15

*N-[(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)metil]acetamida*

20 175 mg del producto obtenido en la Fase A se disolvieron en 10 ml de éter destilado. A esta solución se añadieron 77 mg de LiAlH<sub>4</sub>. Se dejó la reacción 24 h a temperatura ambiente. Se hidrolizó seguidamente la mezcla con 0,08 ml de agua, 0,08 ml de NaOH al 15% y por último 0,25 ml de agua. Se filtró sobre celita, se lavó con acetato de etilo, que se evaporó. El producto del título se purificó en columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

25 En un matraz se disolvió el producto anteriormente obtenido en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se adicionaron, a 0°C en hielo, 0,2 ml de piridina y 0,2 ml de anhídrido acético. Se dejó actuar durante 2 h. El producto se hidrolizó seguidamente y luego se extrajo con diclorometano. Se concentró la fase orgánica secada sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se evaporó con tolueno el resto de la piridina. El producto del título se purificó en columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), luego se recristalizó en etanol y ciclohexano.

Punto de fusión: 138°C.

30

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
35 % Calculado	71,56	6,71	4,91
% Encontrado	71,50	6,79	4,86

### Ejemplo 5

40 *N-[(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)acetamida*

Fase A

*Ácido 9-metoxi-3H-benzo[f]cromen-2-carboxílico*

45

50 Una mezcla del derivado ciano obtenido en la Preparación 2 (1 g, 4,21 mmol) y de una disolución de hidróxido sódico al 10% (34 ml, 84,3 mmol, 20 eq) se llevó a reflujo durante 5 horas. El medio de reacción refrigerado se extrajo a pH básico con acetato de etilo. La precipitación del ácido se realizó en frío, por acidificación de la fase acuosa residual con ácido clorhídrico 2N y luego 3N. El sólido recogido por filtración se secó a vacío en presencia de pentóxido de fósforo.

Punto de fusión: 226°C.

Fase B

55

*Ácido 9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-carboxílico*

60 El ácido insaturado obtenido en la Fase A (750 mg, 2,9 mmol) se solubilizó en una mezcla etanol/dimetilformamida (20 ml:3 ml) en el reactor del aparato de Paar. Después de aportar el catalizador, Pd/C al 10% (75 mg, 10% en masa), el conjunto se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de 45 psi durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron y luego el aceite residual se precipitó y lavó con dietil éter dietílico.

Punto de fusión: 165°C.

65

## ES 2 285 775 T3

### Fase C

#### *N*-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)acetamida

5 Al ácido obtenido en la Fase B (50 mg, 0,19 mmol) en solución en acetona (2 ml) bajo atmósfera inerte, se añadió sucesiva y lentamente, a 0°C, trietilamina destilada (0,07 ml, 0,52 mmol, 2,7 eq), cloroformiato de etilo destilado (0,06 ml, 0,68 mmol, 3,5 eq). Después de 30 minutos de agitación, se añadió nitrato de sodio (57 mg, 0,87 mmol, 4,5 eq) en solución en 1 ml de agua. Transcurrido un lapso de tiempo similar, el medio de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se concentró, se recuperó en 1 ml de tolueno y se llevó a reflujo durante 30 minutos. Se introdujo entonces ácido acético glacial (1 ml) en caliente y luego el calentamiento se prolongó durante 1 h 30 min. A 10 temperatura ambiente, los productos se extrajeron con acetato de etilo y luego se purificaron sobre columna de sílice instantánea CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 7/3. El compuesto del título se lavó con dietil éter.

Punto de fusión: 186°C.

15

#### Microanálisis Elemental:

	C	H	N
20 % Calculado	70,83	6,32	5,16
% Encontrado	70,75	6,29	4,95

### Ejemplo 6

#### *N*-[(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)metil]-2-ciclopropilacetamida

25

El compuesto del título se obtuvo por el mismo procedimiento que para el Ejemplo 4 sustituyendo en la última etapa el anhídrido acético por anhídrido ciclopropanoico.

### Ejemplo 7

30

#### *N*-[(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il)metil]-1-ciclohexilcarboxamida

El ejemplo del título se obtuvo como en el Ejemplo 5, utilizando ácido ciclohexanoico en lugar de ácido acético.

### Ejemplo 8

35

#### *N*-metil-9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-carboxamida

40 La metilamina, condensada sobre el ácido obtenido en la Fase B del Ejemplo 5, permitió obtener el compuesto del título.

### Ejemplo 10

#### *N*-[2-(3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]acetamida

45

#### Fase A

#### 2-(3,4-dihidro-2H-4-cromeniliden)acetónitrilo

50 El cianometilfosfonato de dietilo (1,15 eq) se adicionó lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (1,15 eq) en tetrahidrofurano anhidro a 0°C. El medio de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y luego se refrigeró a -78°C. Se añadió 4-cromanona en solución en tetrahidrofurano. La temperatura se llevó de nuevo entonces lentamente a 20-25°C durante 2 h 30 min. Después de eliminar el disolvente, los compuestos se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó abundantemente con una disolución saturada de cloruro de sodio. Esta última concentración se purificó en columna de sílice (AcOEt/EP 3/7) (Mezcla Z/E).

55

#### Fase B

#### 2-(3,4-dihidro-2H-4-cromenil)acetónitrilo

60

El compuesto insaturado obtenido en la Fase A (mezcla Z + E) solubilizado en etanol (20 ml) se introdujo en el reactor del aparato de Parr. Se añadió entonces Pd/C al 10% (en masa). El doble enlace se hidrogenó a una presión de 45 psi durante 12 horas.

65 El catalizador se eliminó por filtración y luego se evaporó el disolvente. El aceite residual se purificó en columna de sílice eluída con una mezcla AcOEt/EP 3/7.

Aceite incoloro.

## ES 2 285 775 T3

### Fase C

#### *N*-[2-(3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]acetamida

5 El derivado ciano saturado obtenido en la Fase B se solubilizó en el reactor del aparato de Parr con anhídrido acético. Se introdujeron entonces en el medio de reacción acetato de sodio (1,5 eq) y níquel de Raney (6 mg por 50 mg de producto). El conjunto se calentó a 50°C bajo una presión de hidrógeno de 40 psi durante 12 horas. El disolvente se eliminó tras retorno a condiciones normales de temperatura y de presión, la extracción se realizó por medio de acetato de etilo. Una purificación por cromatografía flash (CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 7/3) de la fase orgánica concentrada condujo a la amida buscada.

Goma incolora.

### Ejemplo 11

15

#### *N*-[2-(3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]etanotioacetamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo 10 sometido al reactivo de Lawesson permitió obtener el compuesto del título.

20

### Ejemplo 12

#### *N*-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]acetamida

25

### Fase A

#### *2*-(4-metoxifenoxi)cianoetano

30 Una mezcla de 4-metoxifenol (10 g, 80,5 mmol) y de tritón B (2,29 ml, 14,5 mmol, 0,18 eq) en acrilonitrilo (50 ml) se llevó a reflujo durante 48 horas. El disolvente se eliminó parcialmente, los productos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y luego con una disolución de ácido clorhídrico 6N. El aceite marrón residual se purificó en una columna de sílice flash eluída con un gradiente de AcOEt/EP.

35

Punto de fusión: 58°C (sólido de color amarillo pálido).

### Fase B

#### Ácido 3-(4-metoxifenoxi)propanoico

40

La hidrólisis del derivado ciano obtenido en la Fase A (3 g, 16,93 mmol) se realizó con ayuda de ácido clorhídrico concentrado al 37% (8,3 ml, 84,3 mmol, 5 eq) a reflujo. Después de la disolución del producto de partida, el compuesto deseado se precipitó al cabo de 2 horas de calentamiento. El medio de reacción se refrigeró, el sólido se filtró, se lavó con una mezcla de hielo-agua, se introdujo en una solución de 10 ml de agua conteniendo 1 g de bicarbonato de sodio. Esta última se agitó vivamente durante 1 hora y luego se filtró. El filtrado resultante condujo al ácido puro después de la acidificación en frío (ácido clorhídrico 3N) y filtración.

45

Punto de fusión: 104°C (sólido blanco).

### Fase C

50

#### *6*-metoxi-4-cromanona

55 La ciclación se realizó sobre el cloruro de ácido generado a partir del ácido. El calentamiento a reflujo de tolueno (20 ml) del ácido obtenido en la Fase B (500 mg, 2,55 mmol) durante 3 horas en presencia de cloruro de tionilo (0,56 ml, 7,65 mmol, 3 eq) permitió acceder fácilmente a este último. El disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron por concentración a presión reducida de la solución de color amarillo obtenida. El residuo seco se recuperó entonces en 20 ml de diclorometano anhidro y luego se introdujo con precaución cloruro de aluminio (465,9 mg, 3,49 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se hidrolizó en frío después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. El producto se extrajo, se lavó con agua y luego se purificó mediante una columna de sílice (AcOEt/EP 3/7).

60

Punto de fusión: 43°C (sólido de color amarillo pálido).

### Fase D

65

#### *2*-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cloromeniliden)acetonitrilo

Se procedió como en la Fase A del Ejemplo 10 a partir del compuesto obtenido en la Fase C.

## ES 2 285 775 T3

### Fase E

#### *2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)acetonitrilo*

5 Se procedió como en la Fase B del Ejemplo 10 a partir del compuesto obtenido en la Fase D.

Aceite incoloro

### Fase F

10

#### *N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]acetamida*

Se procedió como en la Fase C del Ejemplo 10 a partir del compuesto obtenido en la Fase E.

15 Punto de fusión: 138°C.

#### Microanálisis Elemental:

	C	H	N
20 % Calculado	67,45	7,68	5,62
% Encontrado	66,90	7,74	5,49

### Ejemplo 13

25

#### *N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]butanamida*

El derivado ciano (500 mg; 2,46 mmol) obtenido en la Fase E del Ejemplo 12 se solubilizó en el reactor de Parr con metanol (50 ml). Se añadió entonces níquel de Raney (6 mg por 50 mg de producto). La mezcla se calentó a 50°C  
30 bajo una presión de hidrógeno de 40 psi durante 16 horas. El níquel se filtró seguidamente sobre celita y el metanol se evaporó. La mezcla bruta se disolvió en diclorometano (10 ml) anhidro, luego la solución se refrigeró a 0°C. El cloruro de butirilo (1,4 eq; 3,36 mmol; 348 µl) y entonces se añadió trietilamina (3 eq; 7,2 mmol; 1,013 ml) al medio. Al cabo de una hora de agitación, la mezcla de reacción se aciduló con una disolución de ácido clorhídrico (1N). Después de extracción con diclorometano, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se  
35 secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash teniendo como eluyente EP/AcOEt (6/4), luego (1/1) y luego (4/6).

El producto se obtuvo en forma de cristales blancos después de lavado con éter y con pentano.

40 Punto de fusión: 63-64°C.

#### Microanálisis Elemental:

	C	H	N
45 % Calculado	69,29	8,36	5,05
% Encontrado	69,30	8,31	5,05

### Ejemplo 15

50

#### *N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]-2-fenilacetamida*

Se procedió como en las Fases A, B, C, D y E del Ejemplo 12, luego se realizó una reducción del nitrilo bajo las condiciones de la Fase C del Ejemplo 1, entonces una condensación del cloruro de fenilacetilo permitió obtener el  
55 compuesto del título.

### Ejemplo 36

#### *N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metil]acetamida*

60

0,935 g (5 mmol) del nitrilo obtenido en la Preparación 11 y 0,623 g (7,5 mmol) de acetato de sodio se añadieron a una suspensión de 0,44 g de níquel de Raney en 20 ml de anhídrido acético y luego la mezcla se sometió a una presión de 50 psi de hidrógeno a una temperatura de 50°C durante 24 horas. Después de enfriamiento, las sales se filtraron y luego el disolvente se evaporó a vacío. El residuo obtenido se recuperó en acetato de etilo y luego la fase orgánica se  
65 lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de secado sobre sulfato de magnesio y filtración, el filtrado se concentró a vacío. Una cromatografía en columna de sílice (eluyente: AcOEt) permitió conducir a la amida del título en forma de un sólido blanco.



## ES 2 285 775 T3

Punto de fusión: 110°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	66,36	7,28	5,95
% Encontrado	66,54	7,40	5,90

### 5 Ejemplo 37

*N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metil]-1-ciclobutanocarboxamida*

15 Se procedió como en la Fase B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 11, y luego se condensó el anhídrido ciclobutanoico para conducir al compuesto del título.

### Ejemplo 38

*N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)etil]acetamida*

20

Fase A

*(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metanol*

25 2 g (10,5 mmol) del alcohol obtenido en la Preparación 12 se disolvieron en 60 ml de etanol y luego se añadieron 0,616 g (10,5 mmol) de níquel de Raney previamente lavado en etanol a esta solución. El medio de reacción se sometió a una presión de hidrógeno de 50 psi durante 22 horas. El catalizador residual se filtró y luego el disolvente se evaporó a vacío. Una cromatografía en columna de sílice (eluyente: AcOEt/EP: 50/50) permitió conducir al alcohol del título puro en forma de un sólido blanco.

30

Punto de fusión: 56-57°C.

Fase B

35 *[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metil]4-metil-1-bencenosulfonato*

40 Se disolvieron 1,83 g (9,44 mmol) del alcohol obtenido en la Fase A en 40 ml de diclorometano anhidro, entonces se añadieron 3,15 g (16,5 mmol) de cloruro de *para*-toluensulfonilo y 4,6 ml (33 mmol) de trietilamina sucesivamente al medio. Después de 21 horas de agitación a temperatura ambiente y bajo argón, el disolvente se evaporó a presión reducida. El tosilato del título se obtuvo puro en forma de un aceite claro después de su paso por columna de sílice (eluyente: AcOEt/EP: 15/85 y luego 30/70).

Fase C

45 *2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)acetonitrilo*

50 Se disolvieron 1,6 g (4,56 mmol) del tosilato obtenido en la Fase B en 25 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y luego se añadieron a la solución 0,724 g (11,5 mmol) de cianuro de potasio. Después de 4 horas de reflujo bajo argón, el disolvente se evaporó a vacío y luego el residuo se recuperó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo seguidamente con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se filtraron, se concentraron a presión reducida. El nitrilo del título se obtuvo puro en forma de un aceite que cristaliza lentamente después de una cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/EP: 25/75).

55 Punto de fusión: 54-55°C.

Fase D

*N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)etil]acetamida*

60

65 Se añadieron 0,812 g (4 mmol) del nitrilo obtenido en la Fase C a una suspensión de 0,35 g (6 mmol) de níquel de Raney y 0,5 g (6 mmol) de acetato de sodio en 40 ml de anhídrido acético. El medio de reacción se sometió seguidamente a una presión de hidrógeno de 50 psi a una temperatura de 50°C durante 5 horas. Después de enfriamiento del medio, las sales se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recuperó seguidamente con acetato de etilo y luego la fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio y filtración, el disolvente se evaporó a vacío. Una cromatografía en columna de sílice (eluyente: AcOEt) permitió conducir a la amida del título en forma de un sólido blanco.

## ES 2 285 775 T3

Punto de fusión: 114°C

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	67,45	7,68	5,62
% Encontrado	67,72	7,71	5,62

### Ejemplo 39

*N-metil-N-fenil-2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)acetamida*

El compuesto del título se obtuvo después de hidrólisis del nitrilo obtenido en la Fase C del Ejemplo 38, transformación en el cloruro de ácido correspondiente y condensación de la N-metil-N-fenilamina.

### Ejemplo 46

*N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)metil]acetamida*

Fase A

*6-metoxi-4-cromancarbonitrilo*

En medio anhidro, se mezclaron el compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 12 (500 mg; 2,8 mmol), dietilcianofosfonato (2 eq; 8,4 mmol; 16,8 ml) en 25 ml de THF. Después de 30 minutos de agitación, el medio de reacción se hidrolizó y luego se extrajo con AcOEt. En paralelo, se preparó una disolución de yoduro de samario. El samario (4,5 eq; 12,6 mmol; 1,9 g) se puso en suspensión en 15 ml de THF y luego se adicionó gota a gota diyodoetano (3 eq; 8,4 mmol; 2,37 g), diluido en 15 ml de THF. Cuando la solución de yoduro de samario se volvió de color azul, el complejo formado anteriormente se disolvió en 5 ml de THF y 0,3 ml de terc-butanol, luego se adicionó a esta solución de SmI<sub>2</sub>. La solución se dejó bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente.

El medio de reacción se hidrolizó con una disolución de HCl al 10%. Después de extracción con AcOEt, la fase orgánica se lavó con una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, luego dos veces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: EP/AcOEt (8/2)). El producto del título se obtuvo en forma de aceite.

Fase B

*N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)metil]acetamida*

El nitrilo obtenido en la Fase A (200 mg; 1,05 mmol) se solubilizó en el reactor del aparato de Parr en 15 ml de anhídrido acético. Se añadieron níquel de Raney (60 mg; 30% en masa) y acetato de sodio (1,5 eq; 1,58 mmol; 130 mg). Se colocó el reactor bajo una presión de hidrógeno de 580 psi, a 50°C, durante 12 horas. Cuando la reacción concluyó, se filtró sobre celita y luego se aclaró con AcOEt. El producto se purificó por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt (100%)). El sólido blanco obtenido se recristalizó en una mezcla pentano-éter.

Punto de fusión: 140-141°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	66,36	7,28	5,95
% Encontrado	66,43	7,40	5,95

### Ejemplo 47

*N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)metil]butanamida*

En medio anhidro a 0°C, el nitrilo obtenido en la Fase A del Ejemplo 46 (500 mg; 2,64 mmol) se solubilizó en 5 ml de éter y luego se adicionó poco a poco LiAlH<sub>4</sub> (126 mg; 5,5 mmol; 2,1 eq). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. La hidrólisis del medio de reacción se realizó con 130 µl de agua, 130 µl de una disolución de NaOH al 15% y luego con 370 µl de agua. Las sales se filtraron sobre sinterizado, se aclararon con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida. La amina así obtenida (300 mg; 1,53 mmol) se disolvió en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Se añadió trietilamina (3 eq; 4,59 mmol; 640 µl) y cloruro de butirilo (1,4 eq; 2,14 mmol; 222 µl). Se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de evaporación del disolvente, el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El

## ES 2 285 775 T3

residuo se purificó por cromatografía “flash” sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/EP (1/1)). El producto del título se obtuvo en forma de un aceite.

### Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	68,41	8,04	5,32
% Encontrado	68,42	8,23	5,15

### Ejemplo 48

#### *N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-4-cromenil)etil]-3-butenamida*

En medio anhidro, el nitrilo obtenido en la Fase E del Ejemplo 12 (740 mg; 3,64 mmol) se solubilizó en 30 ml de éter y luego se adicionó LiAlH<sub>4</sub> (1,5 eq; 5,46 mmol; 207 mg) poco a poco. Se dejó 3 horas a reflujo bajo argón. Después de retorno a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 210  $\mu$ l de agua, 210  $\mu$ l de una disolución de NaOH al 15% y luego 620  $\mu$ l de agua. La solución se dejó 30 minutos a temperatura ambiente bajo agitación. Las sales se filtraron sobre sinterizado, el filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El aceite de color amarillo obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente: en medio anhidro, a -10°C, ácido 3-butenico (1,5 eq; 5,43 mmol; 467 mg) y HOBT (1,5 eq; 5,43 mmol; 733 mg). Se dejó bajo agitación, bajo argón a -10°C durante 30 minutos. En paralelo, la amina se disolvió en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destiló y se puso en presencia de trietilamina (1 eq; 3,62 mmol; 504  $\mu$ l). Seguidamente se añadió el ácido 3-butenico “activado” a la solución de amina libre. El medio de reacción se dejó 2 horas a -10°C y luego 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó seguidamente y de forma sucesiva con HCl 1N, agua, NaOH 1N, agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía “flash” sobre gel de sílice (eluyente: EP/AcOEt (3/7)). El producto se obtuvo en forma de cristales blancos después de lavado con éter.

Punto de fusión: 73-74°C.

### Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	69,79	7,69	5,09
% Encontrado	69,57	7,67	5,17

### Ejemplo 50

#### *N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metil]butanamida*

#### Fase A

#### *6-metoxi-3-cromancarbonitrilo*

0,9 g (4,8 mmol) del nitrilo obtenido en la Preparación 11 se añadieron a una suspensión de 0,09 g de Pd/C en el seno de 15 ml de metanol anhidro y luego la mezcla se sometió a una presión de hidrógeno de 50 psi durante 22 horas. Después de filtración del catalizador residual, el disolvente se evaporó a vacío y luego el bruto de reacción se purificó en columna de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 75/25) para conducir al nitrilo del título en forma de un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 79-80°C.

#### Fase B

#### *(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metilamina*

Se redujeron 0,51 g (2,7 mmol) del nitrilo obtenido en la Fase A con hidruro de litio-aluminio en el seno de éter para conducir a la amina del título en forma de un aceite de color amarillo.

#### Fase C

#### *N-[(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-3-cromenil)metil]butanamida*

Una solución de 0,4 g (2,06 mmol) de la amina obtenida en la Fase B en 20 ml de diclorometano anhidro se refrigeró a 0°C. Al medio se añadieron sucesivamente 1 ml (7,2 mmol) de trietilamina y 0,38 g (3,6 mmol) de cloruro de butirilo. Después de una hora de agitación bajo argón, la mezcla de reacción se aciduló con una disolución de ácido clorhídrico 1N, luego la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

## ES 2 285 775 T3

y luego se concentró a vacío. La amida del título se obtuvo pura en forma de un sólido blanco después de su paso por la columna de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 50/50).

Punto de fusión: 110-111°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	68,41	8,04	5,32
% Encontrado	68,59	8,13	5,39

Ejemplo 51

*N-[2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)etil]acetamida*

El nitrilo obtenido en la Preparación 16 (400 mg; 1,58 mmol) se solubilizó en el reactor de Parr en 22 ml de anhídrido acético. Se añadió níquel de Raney (60 mg; 30% en masa) y acetato de sodio (1,5 eq; 2,37 mmol; 208 mg). Se colocó el reactor bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. Después de 12 horas de reacción a 50°C, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y luego se aclaró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los diferentes disolventes se evaporaron y luego el residuo se hidrolizó y extrajo con AcOEt. El producto se purificó por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt (100%) y luego AcOEt/MeOH (95/5)). El sólido se obtuvo después de recrystalizar en éter conteniendo algunas gotas de isopropanol.

Punto de fusión: 106-107°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	72,21	7,07	4,68
% Encontrado	71,81	7,22	4,70

Ejemplo 52

*N-[2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)etil]butanamida*

En medio anhidro y a 0°C, el nitrilo obtenido en la Preparación 16 (200 mg; 0,79 mmol) se solubilizó en 5 ml de éter y luego se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2,1 eq; 1,66 mmol; 63 mg) poco a poco. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. La hidrólisis del medio se realizó con 64 µl de agua, 64 µl de una disolución de NaOH al 15% y luego con 190 µl de agua. Las sales se filtraron sobre sinterizado, se aclararon con éter y los disolventes se eliminaron a presión reducida. La amina así obtenida (0,79 mmol) se disolvió en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Se añadió trietilamina (3 eq; 1,87 mmol; 260 µl) y cloruro de butirilo (1,4 eq; 1,11 mmol; 115 µl). Se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporación del disolvente, el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5)). El producto del título se obtuvo en forma de un sólido después de recrystalización en una mezcla Et<sub>2</sub>O/EtOH (8/2).

Punto de fusión: 114°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	73,36	7,70	4,28
% Encontrado	73,00	7,56	4,18

Ejemplo 53

*N-[2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-1-il)metil]acetamida*

El nitrilo obtenido en la Preparación 15 (200 mg; 0,84 mmol) se solubilizó en el reactor de Parr en 15 ml de anhídrido acético. Se añadió níquel de Raney (60 mg; 30% en masa) y acetato de sodio (3 eq; 2,52 mmol; 200 mg). Se colocó el reactor bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. Después de 12 horas de reacción a 50°C, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y luego se aclaró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los diferentes disolventes se evaporaron y luego el residuo se hidrolizó y se extrajo con AcOEt. El producto se purificó por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5)). El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido después de lavado con éter.

## ES 2 285 775 T3

Punto de fusión: 145-147°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	71,55	6,71	4,91
% Encontrado	71,84	6,66	5,04

5  
10 Ejemplo 54

*N-[2-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzof)cromen-1-il]metil]butanamida*

15 En medio anhidro y a 0°C, el nitrilo obtenido en la Preparación 15 (300 mg; 1,25 mmol) se solubilizó en 5 ml de éter, luego se añadió LiAlH<sub>4</sub> (3 eq; 3,75 mmol; 143 mg) poco a poco. La mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. La hidrólisis del medio se realizó con 220 µl de agua, 64 µl de una disolución de NaOH al 15% y luego con 650 µl de agua. Las sales se filtraron sobre sinterizado, se aclararon con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida. La amina así obtenida (300 mg; 1,53 mmol) se disolvió en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Se añadió trietilamina (3 eq; 3,76 mmol; 254 µl) y cloruro de butirilo (1,4 eq; 1,76 mmol; 183 µl). Se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de evaporación del disolvente, el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se purificó mediante cromatografía “flash” sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/EP (7/3)). El producto del título se obtuvo bajo la forma de un sólido de color blanco después de cristalización en éter.

25 Punto de fusión: 118-119°C.

Microanálisis Elemental:

	C	H	N
% Calculado	72,81	7,40	4,47
% Encontrado	72,49	7,40	4,71

### Estudio farmacológico

35 Ejemplo A

*Estudio de toxicidad aguda*

40 Se estudió la toxicidad aguda después de la administración oral a grupos de 8 ratones (26±2 gramos). Los animales se observaron a intervalos regulares en el transcurso de la primera jornada y diariamente durante las dos semanas siguientes al tratamiento. Se evaluó la DL 50, que produce la muerte del 50% de los animales, demostrando la baja toxicidad de la mayoría de los compuestos de la invención.

Ejemplo B

45 *Estudio de unión a los receptores de la melatonina*

1) *Estudio sobre células de la pars tuberalis del carnero*

50 Los estudios de unión a los receptores de la melatonina de los compuestos de la invención se realizaron según las técnicas clásicas, sobre células de la *pars tuberalis* de carnero. En los mamíferos, la *pars tuberalis* de la adenohipófisis se caracteriza, en efecto, por una elevada densidad de receptores de la melatonina (Journal of Neuroendocrinology, 1, páginas 1-4, 1989).

55 *Protocolo*

- 1) Membranas de *pars tuberalis* de carnero se prepararon y utilizaron como tejido blanco en ensayos de saturación para determinar las capacidades y afinidades de unión para la 2-[<sup>125</sup>I]-yodomelatonina.
- 2) Las membranas de la *pars tuberalis* de carnero se utilizaron como tejido blanco con los diferentes compuestos a ensayar en ensayos de unión competitiva con relación a la melatonina.

65 Cada ensayo se realizó por triplicado y se sometió a ensayo un rango de concentraciones diferentes para cada compuesto. Los resultados permiten determinar, después de tratamiento estadístico, las afinidades de unión del compuesto ensayado.

## ES 2 285 775 T3

### Resultados

Resulta que los compuestos de la invención presentan una potente afinidad para los receptores de la melatonina.

#### 5 2) Estudio sobre membranas de homogenado de cerebro de pollo (*Gallus domesticus*)

Los animales utilizados fueron pollos (*Gallus domesticus*) de 12 días de edad. Se sacrificaron entre las 13 y 17 horas del día de su llegada. Los cerebros se extirparon rápidamente y se congelaron a  $-200^{\circ}\text{C}$ , luego se mantuvieron a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Las membranas se prepararon según el método descrito por Yuan y Pang (Journal of Endocrinology, 128, páginas 475-482, 1991). Se incubó 2- $^{125}\text{I}$ -yodomelatonina en presencia de las membranas en una solución tamponada a pH 7,4 durante 60 min a  $25^{\circ}\text{C}$ . Al inicio de este período, se filtró la suspensión membranar (Whatman GF/C). La radioactividad retenida sobre el filtro se determinó con ayuda de un contador de escintilación líquida Beckman® LS 6000.

15 Los productos utilizados fueron:

- 2- $^{125}\text{I}$ -yodomelatonina
- melatonina
- productos habituales
- moléculas originales.

25 En una primera investigación, las moléculas se sometieron a ensayo a 2 concentraciones ( $10^{-7}$  y  $10^{-5}$  M). Cada resultado es la media de 3 medidas independientes. Las moléculas activas retenidas tras los resultados del screening primario fueron objeto de una determinación cuantitativa de su eficacia ( $\text{IC}_{50}$ ). Estas se utilizaron a 10 concentraciones diferentes.

30 Así, los valores de  $\text{IC}_{50}$  encontrados para los compuestos preferentes de la invención demuestran que la unión de los compuestos ensayados es muy potente.

### Ejemplo C

#### 35 Ensayo de las cuatro placas

Los productos de la invención se administraron vía esófago a grupos de diez ratones. Un grupo recibió jarabe de goma. Treinta minutos después de la administración de los productos a estudiar, los animales se colocaron en habitáculos cuyo piso comprendía cuatro placas metálicas. Cada vez que el animal pasaba de una placa a otra recibía una ligera descarga eléctrica (0,35 mA). Se registró el número de pasos durante un minuto. Después de la administración, los compuestos de la invención aumentaban de forma significativa el número de pasos, lo cual demuestra la actividad ansiolítica de los derivados de la invención.

### Ejemplo D

#### 45 Acción de los compuestos de la invención sobre los ritmos circadianos de actividad locomotora en la rata

La implicación de la melatonina en el entrenamiento por alternancia día/noche de la mayoría de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales ha permitido establecer un modelo farmacológico para la búsqueda de ligandos melatoninérgicos.

Los efectos de las moléculas se sometieron a ensayo en referencia a numerosos parámetros y, en particular, sobre los ritmos circadianos de actividad locomotora, los cuales representan un marcador fiable de la actividad del reloj circadiano endógeno.

55 En este estudio se evaluaron los efectos de tales moléculas sobre un modelo experimental particular, a saber: la rata colocada en aislamiento temporal (oscuridad permanente).

#### Protocolo experimental

60 Ratas macho Long Evans de 1 mes de edad se sometieron desde su llegada al laboratorio a un ciclo luminoso de 12 h de luz por 24 h (L/D 12:12).

Después de 2 a 3 semanas de adaptación, se colocaron en jaulas equipadas con una rueda conectada a un sistema de registro con el fin de detectar las fases de actividad locomotora y seguir así los ritmos circadianos.

65 Una vez que los ritmos registrados testimonian un entrenamiento estable por el ciclo luminoso L/D 12:12, las ratas se pusieron en oscuridad permanente (D/D).

## ES 2 285 775 T3

Dos a tres semanas más tarde, cuando el libre curso (ritmo que refleja el del reloj endógeno) está claramente establecido, las ratas reciben una administración diaria de la molécula a ensayar.

Las observaciones se realizaron por visualización de los ritmos de actividad:

- entrenamiento de los ritmos de actividad por el ciclo luz/oscuridad (L/D),
- desaparición del entrenamiento de los ritmos en oscuridad permanente, entrenamiento de la actividad por la administración diaria de la molécula; efecto transitorio o duradero.

Un programa informático permite:

- medir la duración y la intensidad de la actividad, el tiempo del ritmo en los animales en libre curso y durante el tratamiento,
- evidenciar eventualmente, por análisis espectral, la existencia de componentes circadianos y no circadianos (ultradianos por ejemplo).

### *Resultados*

Resulta claramente que los compuestos de la invención permiten actuar de forma potente sobre el ritmo circadiano por medio del sistema melatoninérgico.

### Ejemplo E

#### *Actividad antiarrítmica*

#### *Protocolo*

(Ref.: LAWSON J.W. y col. J. Pharmacol. Expert. Therap., 1968, 160, páginas 22-31).

La sustancia a ensayar se administró vía intraperitoneal a un grupo de 3 ratones 30 minutos antes de la exposición a una anestesia con cloroformo. Los animales fueron seguidamente observados durante 15 min. La ausencia de registro de arritmias y de frecuencias cardíacas superiores a 200 latidos/min (control: 400-480 latidos/min) en dos animales al menos indica una protección significativa.

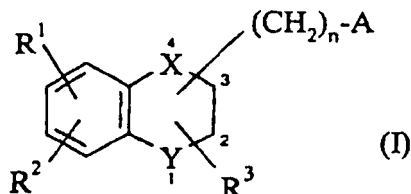
### Ejemplo F

#### *Composición farmacéutica: comprimidos*

1.000 comprimidos dosificados con 5 mg de N-(9-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-2-il) acetamida (Ejemplo 5) . . . . .	5 g
Almidón de trigo . . . . .	20 g
Almidón de maíz . . . . .	20 g
Lactosa . . . . .	30 g
Estearato de magnesio . . . . .	2 g
Sílice . . . . .	1 g
Hidroxipropilcelulosa . . . . .	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



donde:

♦ R<sup>1</sup> representa un grupo OR<sup>4</sup> en el cual R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, alqueni(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, alquini(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o no, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no o cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no,

♦ R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, situados sobre dos carbonos adyacentes forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido,

♦ X representa un grupo CH o CH<sub>2</sub>,

♦ Y representa un átomo de oxígeno,

♦ R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ n vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, situados sobre dos carbonos adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido,

o n equivale a 1, 2, 3, 4, ó 5 cuando R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

♦ A representa:

• un grupo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en el cual

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

R<sup>5</sup> representa un grupo  $\begin{matrix} \text{C-R}^7 \\ || \\ \text{Z} \end{matrix}$  donde Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>7</sup> representa:

- un átomo de hidrógeno,

- un grupo R<sup>8</sup> que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, alqueni(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, alquini(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sustituido o no, arilo o arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

- o un grupo NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado y R<sup>8</sup> es tal como se ha definido anteriormente,

• o un grupo  $\begin{matrix} \text{C-NR}^8\text{R}^9 \\ || \\ \text{Z} \end{matrix}$  donde Z, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se han definido anteriormente,



## ES 2 285 775 T3

entendiéndose que:

- 5 - el término “sustituido” atribuido al término “fenilo” significa que este grupo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno o con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o trihaloalquilo,
- 10 - el término “sustituido” atribuido a los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo” significa que este grupo está sustituido con uno o varios átomos de halógeno, o con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre OH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, amino, alquilamino o dialquilamino,
- 15 - el término “sustituido” atribuido a los términos “cicloalquilo” y “cicloalquilalquilo” significa que la parte cíclica está sustituida con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, hidroxilo, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino,

entendiéndose que:

- 20 - cuando el compuesto de fórmula (I) es un derivado cromano (X representa un grupo CH<sub>2</sub>, Y representa un átomo de oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente), entonces el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A es diferente de los grupos siguientes:
  - 25 \* CH<sub>2</sub>-NHCOR<sub>e</sub> (representando R<sub>e</sub> un grupo cicloalquilo) en la posición 2 del núcleo cromano,
  - \* CH<sub>2</sub>-CONHR<sub>f</sub> (representando R<sub>f</sub> un grupo bencilo o 1-fenil-2-hidroxietilo) en la posición 4 del núcleo cromano,
- 30 - cuando A representa un grupo NHCSNHR<sup>8</sup> y n vale 2, entonces R<sup>8</sup> no puede representar un grupo arilo,
- cuando X representa un grupo CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, entonces A no puede representar un grupo urea o tiourea sustituido con un núcleo fenilo (sustituido o no),

35 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> situados sobre dos carbonos adyacentes forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo fenilo o fenilo sustituido, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> representa un grupo OR<sup>4</sup>, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

45 4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> representa un grupo arilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

50 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde A representa un grupo de fórmula NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

55 7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 que son dihidrobenzocromenos o dihidrocromenos, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

60 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es N-(9-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*f*]cromen-2-il)acetamida, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

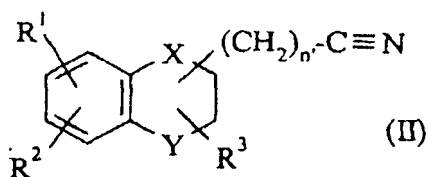
9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es N-[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromenil)etil]acetamida, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

65 10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es N-[(6-metoxi-2*H*-3-cromenil)metil]butanamida, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 285 775 T3

11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se toma como producto de partida un compuesto de fórmula (II):

5



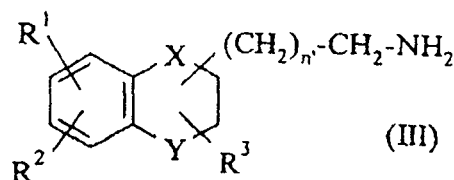
10

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y son como se han definido anteriormente y  $n$  puede tomar los valores de 0 a 4, el cual se somete:

15

♦ a un agente reductor, para conducir al compuesto de fórmula (III):

20



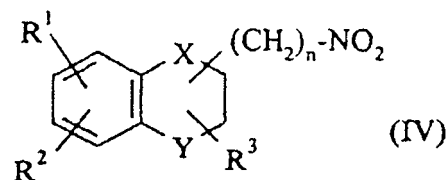
25

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y  $n$  son como se han definido anteriormente, pudiendo los compuestos de fórmula (III) por otro lado ser obtenidos

30

- por reducción del compuesto de fórmula (IV):

35



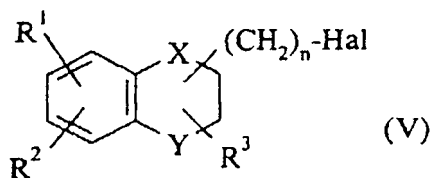
40

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y  $n$  son como se han definido anteriormente,

45

- o a partir del compuesto de fórmula (V):

50



55

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y  $n$  son como se han definido anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno,

60

el cual se sustituye con un grupo ftalimida y luego se somete a una hidrazinolisis,

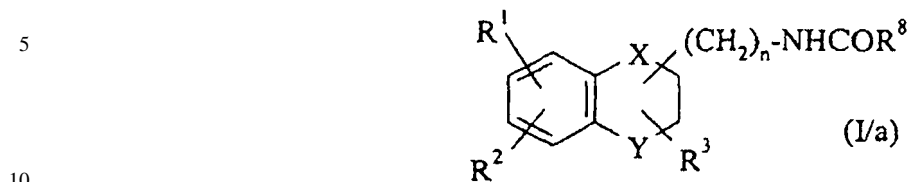
compuesto de fórmula (III) sobre el cual se condensa:

65

- o bien un cloruro de acilo  $\text{ClCOR}^8$  o el anhídrido de ácido (mixto o simétrico) correspondiente, siendo  $R^8$  tal como se ha definido anteriormente,

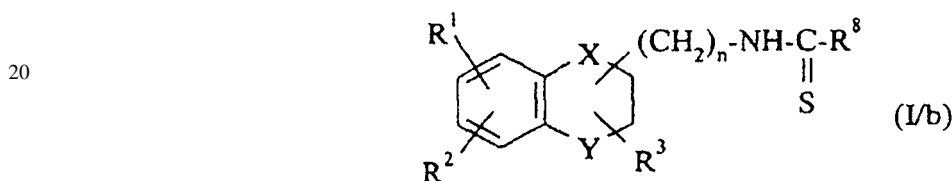
## ES 2 285 775 T3

para conducir al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



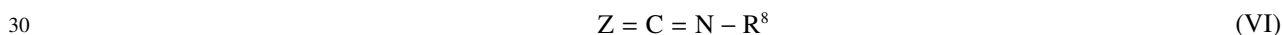
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente,

15 que puede ser sometido a un agente de tionación tal como el reactivo de Lawesson para obtener el compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



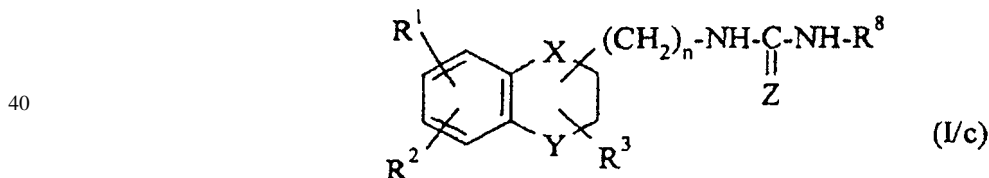
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente,

- o bien un compuesto de fórmula (VI):



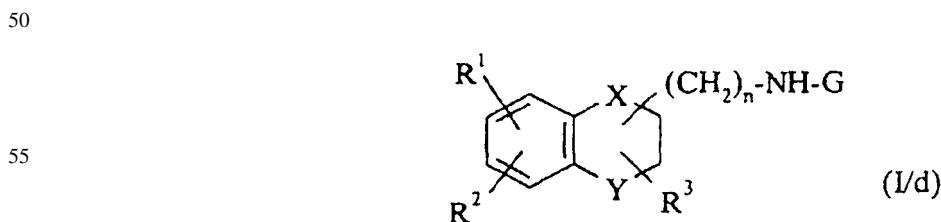
donde Z y  $R^8$  son como se han definido anteriormente,

35 con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z y n son como se han definido anteriormente,

el conjunto de los compuestos de fórmulas (I/a), (I/b) y (I/c) forman el compuesto de fórmula (I/d), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



60 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n son como se han definido anteriormente y G representa un grupo  $COR^8$ ,  $CSR^8$  ó  $CZNR^8$ , siendo Z y  $R^8$  como se han definido anteriormente,

el cual se puede alquilar según técnicas clásicas de alquilación gracias a un compuesto de fórmula (VII):



donde Alk representa un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) lineal o ramificado y W representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo tosilo,

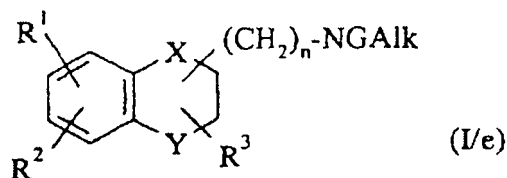
## ES 2 285 775 T3

o gracias a un dialquilsulfato,

para conducir al compuesto de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

5

10



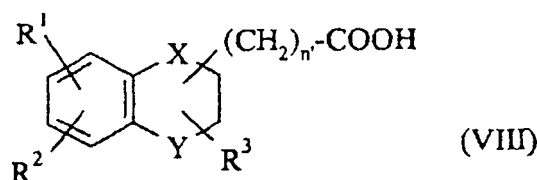
15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, G, Alk y n son como se han definido anteriormente,

♦ o a una hidrólisis en medio ácido o básico para conducir al compuesto de fórmula (VIII):

20

25



30

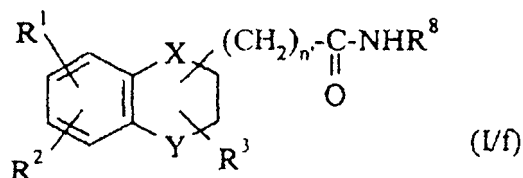
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y y n' son como se han definido anteriormente,

que se somete, después de la activación en forma de cloruro de ácido o en presencia de un agente de acoplamiento, a la acción de una amina  $H_2NR^8$  donde  $R^8$  es tal como se ha definido anteriormente,

para conducir al compuesto de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

35

40



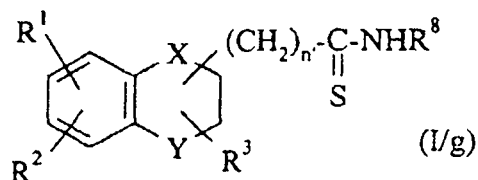
45

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n' son como se han definido anteriormente,

que puede ser sometido a un agente de tionación tal como el reactivo de Lawesson para obtener el compuesto (I/g), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

50

55



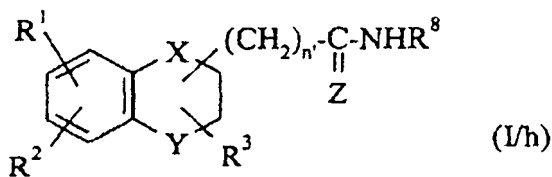
60

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y y n' son como se han definido anteriormente,

65

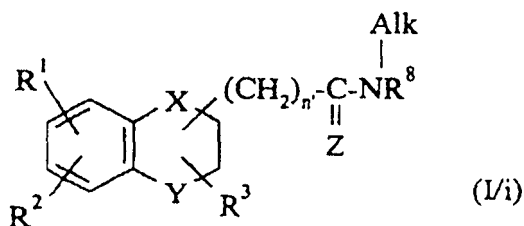
## ES 2 285 775 T3

formando el conjunto de compuestos (I/f) y (I/g) el compuesto de fórmula (I/h):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

que puede ser alquilado según técnicas clásicas de alquilación, para conducir al compuesto de fórmula (I/i):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , X, Y, Z, Alk y  $n'$  son como se han definido anteriormente,

30 formando los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/i) el conjunto de compuestos de fórmula (I); los cuales pueden ser purificados según técnicas clásicas de separación; que se transforman, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables; y de los cuales se separan eventualmente sus isómeros según técnicas clásicas de separación.

35 12. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 13. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 12 útiles para el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico.