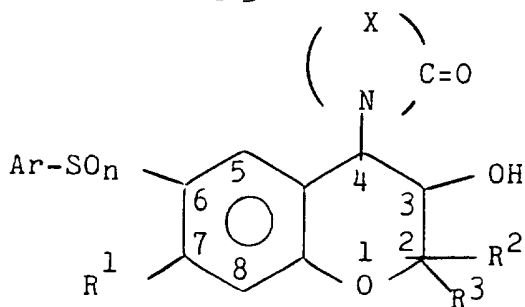




Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Heinrich Christian Englert, Dr. Erik Klaus, Dr. Dieter Mania e Dr. Bernward Schölkens, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO 3,4-DI-HIDRO-2H-BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS APROPRIADOS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES FUNCIONAIS OBSTRUTIVAS DO PULMÃO E/OU PERTURBAÇÕES DAS VIAS URINÁRIAS DESCENDENTES".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo 3,4-dihidro-2H-benzo [b]piranos da fórmula geral I



I.

na qual

R¹ representa H, OH, alcoxi em C₁-C₂, alquilo em C₁-C₂ ou NR⁴R⁵, em que R⁴ e R⁵ são iguais ou diferentes e

representam H, alquilo em C_1C_2 ou alquilo em C_1-C_3 -carbonilo;

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e representam alquilo 1-4 átomos de carbono:

Ar representa um sistema aromático ou hetero-aromático, que é não substituído ou substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes que podem ser alquilo em C_1-C_2 , alcoxi em C_1-C_2 , halogênio, trifluormetilo, CN, NO_2 , CO-alquilo em C_1-C_2 ou SO_m -alquilo em C_1-C_2 , sendo $m = 1$ ou 2 ;

n representa 1 ou 2;

X representa uma cadeia $(CH_2)_r$ que pode ser interrompida por um hetero-átomo O, S ou NR_6 em que R_6 representa H ou alquilo em C_1-C_4 e

r representa 2, 3, 4 ou 5;


apropriadas para o tratamento de perturbações funcionais obstrutivas do pulmão e/ou perturbações das vias urinárias descendentes.

Por um sistema aromático Ar entende-se de preferência fenilo, naftilo ou bifenililo; um sistema aromático Ar pentagonal ou hexagonal é de preferência um radical de um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal contendo O, N e/ou S, em especial, furilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, um átomo de pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou triazinilo.

Por halogênio entende-se F, Cl, Br ou I, de preferência F e Cl.

Os átomos de carbono nas posições 3 e 4 do sistema de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirano (que passará a ser designado abreviadamente por sistema de "cromano") da fórmula geral I são substituídos assimetricamente.

São objecto da presente invenção apenasos compostos que apresentam nestes centros configuração ou seja orientação "trans" dos substituintes nestes átomos de carbono.



Caso um dos substituintes R^1 , $ArSO_n$, R^2 e/ou R^3 apresente centros de assimetria, ou no caso de R^2 e R^3 serem diferentes (originando assim um átomo de carbono assimétrico) são objecto da presente invenção os compostos tanto com centros com a configuração S como com a configuração R.

Os compostos podem apresentar-se sob a forma de isómeros ópticos, de diastereómeros, de racematos ou de misturas dos mesmos.

São utilizados de preferência compostos da fórmula geral I, na qual R^1 a R^3 e $ArSO_n$ têm as definições acima referidas e X representa no entanto uma cadeia $(CH_2)_r$ com $r = 3$ ou 4.

São utilizados muito preferencialmente os compostos da fórmula I na qual R^1 a R^3 têm as definições acima mencionadas e Ar representa fenilo não substituído ou substituído como se definiu acima, $n = 2$ e X representa uma cadeia $(CH_2)_r$ com $r = 3$ ou 4.


Dá-se especial preferência à utilização de compostos da fórmula I na qual R^1 significa H, R^2 , R^3 representam alquilo em C_1-C_2 , Ar representa fenilo não substituído ou monos substituído por alquilo em C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 ou halogénio, n representa 2 e X representa uma cadeia $(CH_2)_r$ com $r = 3$ ou 4.

Dá-se igualmente preferência aos compostos com $R^1 = H$, R^2 e $R^3 =$ alquilo em C_1-C_2 , $X = (CH_2)_3$, $Ar = C_6H_4-Cl$ e $n = 2$ bem como aos compostos com $R^1 = H$, R^2 e $R^3 =$ alquilo em C_1-C_2 , $Ar =$ fenilo $n = 2$ e $X = (CH_2)_3$.

A Patente de Invenção Europeia EP 0 176 689 descreve a utilização de benzopiranos no tratamento de doenças das vias respiratórias e/ou perturbações do tracto gastrointestinal e/ou do útero, sendo salientadas em especial as perturbações em que se verificam na contracção dos músculos lisos.

A Patente de Invenção Europeia EP 207 514 descreve a utilização de benzopiranos em caso de incontinência.

Para além disso, sabe-se através do J. Med. Chem. 1986, 29, 2194-2201, que tais compostos podem possuir



propriedades hipotensoras.

Surpreendentemente, descobriu-se através de ensaios farmacológicos que os compostos da fórmula geral I são também adequados para serem utilizados como medicamentos nas doenças das vias respiratórias e/ou perturbações das vias urinárias descendentes.

Assim, a presente invenção refere-se à utilização dos compostos da fórmula geral I no tratamento e profilaxia das doenças acima referidas, sendo especialmente preferidos em doenças nas quais existe uma perturbação das contracções da musculatura lisa dos respectivos órgãos, como por exemplo a asma, incontinência ou cólicas renais.

Tem uma especial importância os compostos da fórmula geral I cujas propriedades hipotensoras são menos acentuadas.

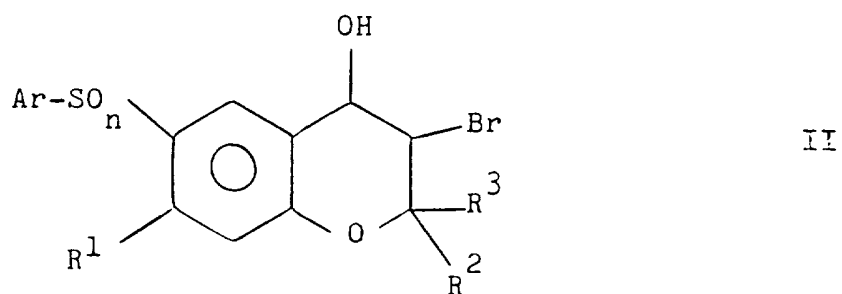
A presente invenção refere-se ainda a uma composição farmacêutica para o tratamento de perturbações funccionais obstrutivas do pulmão, caracterizada por conter como ingrediente activo um composto da fórmula geral para além dos adjuvantes farmacêuticos usuais: bem como ainda os compostos da fórmula geral I para serem utilizados no tratamento de perturbações funcionais obstrutivas do pulmão e/ou das vias urinárias descendentes.

Dá-se especial preferência à utilização de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-clorofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]pirano-3-ol para a preparação de uma composição farmacêutica contra perturbações das vias urinárias descendentes e à utilização de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]pirano-3-ol para a preparação de uma composição farmacêutica contra doenças obstrutivas das vias respiratórias.

A presente invenção abrange ainda a utilização dos compostos de acordo com a presente invenção na preparação de composições farmacêuticas que sejam utilizadas no tratamento e profilaxia das doenças acima referidas.

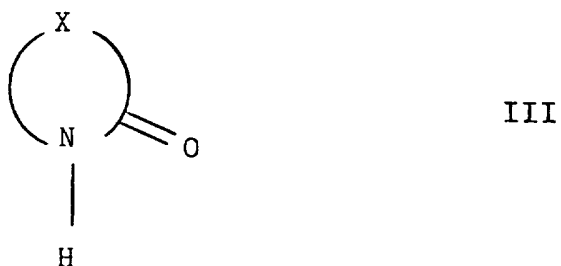
Os compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com os seguintes processos

a) fazendo reagir compostos da fórmula geral II

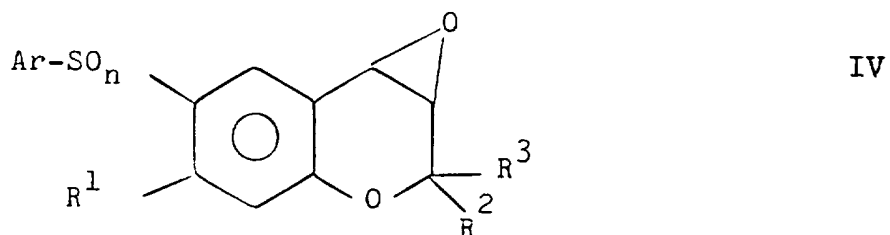


na qual

R^1 a R^3 e $ArSO_n$ são como se definiu acima com lactamas da fórmula geral III



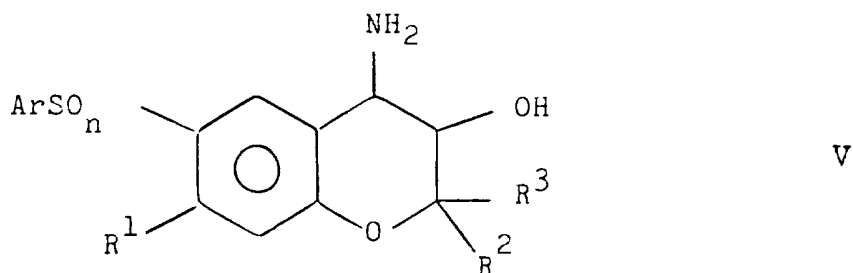
b) fazendo reagir compostos da fórmula geral IV



na qual

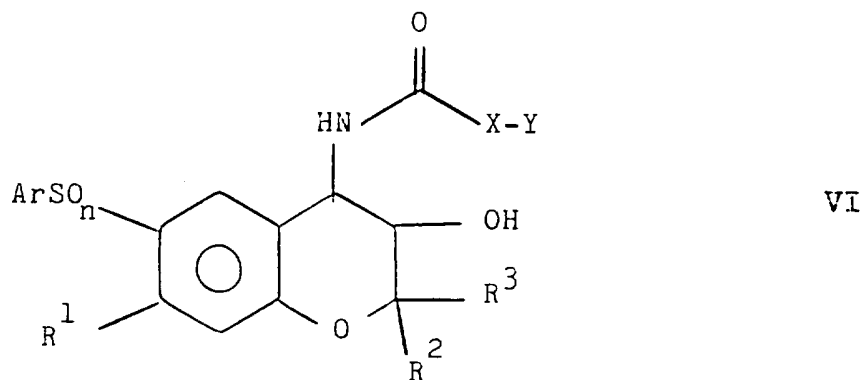
R^1 a R^3 e $ArSO_n$ são como se definiu acima, com lactamas da fórmula Geral III

c) acilando compostos da fórmula geral V



na qual

R^1 a R^3 e $ArSO_n$ são como se definiu acima, de modo a obter-se os compostos da fórmula VI

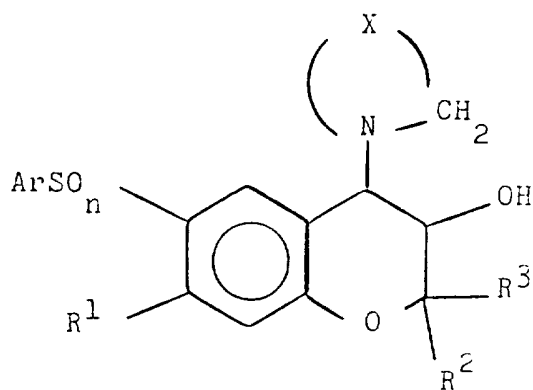


na qual

Y representa um grupo lábil, como por exemplo cloro ou bromo e

R^1 a R^3 e $ArSO_n$ têm as significações acima mencionadas que depois se ciclizam de modo a obter os compostos da fórmula geral I, ou

d) oxidando compostos de fórmula geral VII



VII

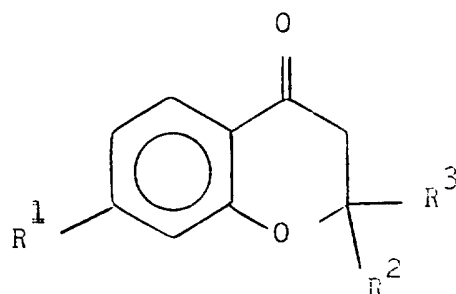
na qual

R^1 a R^3 , $ArSO_n$ têm as definições acima referidas de modo a obter-se os compostos da fórmula geral I.

No caso de os compostos de fórmula I serem obtidos através dos métodos a) ou b), a reacção dos compostos II ou IV com as lactamas III faz-se num solvente adequado, de preferência, um solvente dipolar aprótico como por exemplo sulfóxido de dimetilo ou THF de preferência sob a actuação de bases como, por exemplo, hidreto de sódio, e tert-butilato de potássio ou semelhantes reconhecidamente adequadas para a N-alquilação de lactamas. A temperatura da realização da reacção pode variar dentro dum largo intervalo de preferência, trabalha-se entre 0°C e a temperatura ambiente, ou a temperaturas ligeiramente acima da temperatura ambiente.

As lactamas da fórmula geral III são em muitos casos conhecidas ou podem ser preparadas facilmente de acordo com métodos conhecidos da literatura. Os compostos das fórmulas II ou IV são novos. Podem, por exemplo, ser preparados através da seguinte via de síntese:

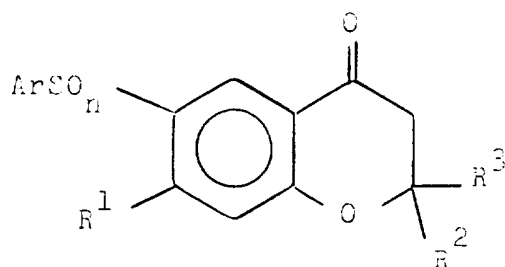
Fazem-se reagir por maneiras de proceder em si já conhecidos, do tipo de acilação de Friedel-Crafts compostos da fórmula VIII



VIII

na qual

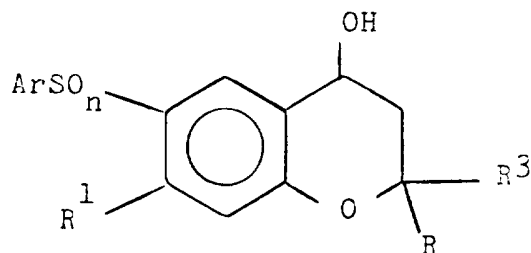
R^1 , R^2 e R^3 têm as definições acima citadas, com cloretos de acilo $Ar-SO_n-Cl$, de modo a obter-se compostos da fórmula geral IX



IX

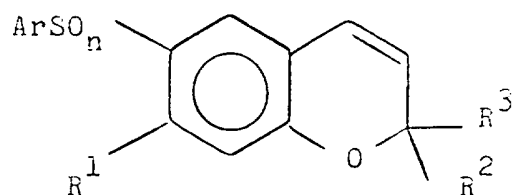
na qual

R^1 , R^2 e R^3 e Ar são como se definiu acima. Estes são submetidos a redução nas condições usuais, como por exemplo com $NaBH_4$ em metanol, de modo a obter-se os compostos da fórmula geral X



X

e em seguida estes compostos são submetidos a uma reacção de eliminação de água, por exemplo com piridina/oxicloreto de fósforo, obtendo-se assim compostos da fórmula geral XI

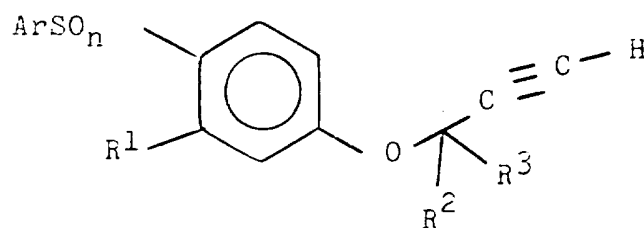


XI

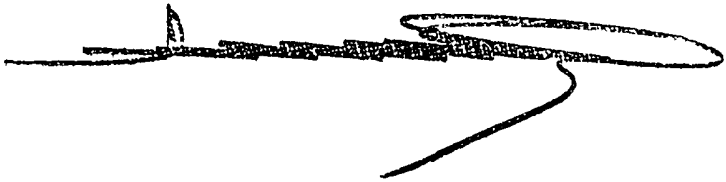
Os compostos da fórmula XI podem facilmente ser transformados nos epóxidos IV ou nos bromos hidrinas II de acordo com as maneiras de proceder usuais.

No caso de nesta sequência de reacções R representar NH_2 ou OH, são eventualmente necessários grupos de protecção como por exemplo o grupo dimetilamino-metileno para o grupo NH_2 ou os grupos acetilo ou metilo para o grupo -OH. Estes são eliminados de novo em fases adequadas do processo, de preferência, após a realização das reacções descritas nos processos a) e b), por meio dos métodos usuais.

Os cromenos da fórmula geral XI são preparados em alguns casos por processos em em si já conhecidos, por meio de ciclização provocada termicamente dos correspondentes éteres propargílicos XII



XII



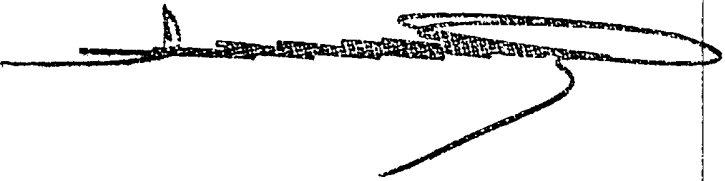
Como já foi referido, os compostos da fórmula I podem ser utilizados como fármacos no tratamento de doenças obstrutivas das vias respiratórias e/ou no tratamento de perturbações das vias urinárias descendentes. As composições farmacêuticas que contêm compostos da fórmula I, podem ser administradas por via oral, parentérica, intravenosa, rectal ou através da inalação, dependendo a forma de aplicação preferida do tipo de doença a tratar. Os compostos da fórmula geral I podem ser administrados em si sôzinhos ou em conjunto com adjuvantes galénicos, e tanto em medicina humana como veterinária.

Os especialistas sabem quais os adjuvantes adequados para a respectiva formulação galénica. Para além de solvente, agentes formadores de geles, excipientes para supositórios, adjuvantes para comprimidos e outros veículos para ingredientes activos, podem por exemplo ser utilizados agentes antioxidantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes de eliminação de espuma, agentes correctores do paladar, agentes conservantes, agentes codissolventes ou corantes.

Para as formulações galénicas de administração por via oral, os compostos activos são misturados com os adjuvantes adequados, tais como excipientes, estabilizadores ou diluentes inertes, e transformados pelos processos usuais nas formas de apresentação adequadas, tais como comprimidos, drageias, cápsulas, suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas, ou soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como excipientes inertes podem ser utilizados, por exemplo, goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose ou amido, em especial, amido de milho.

Neste caso, a forma de apresentação pode fazer-se sob a forma de granulado húmido ou seco. Como substâncias veiculares ou solventes oleosos interessam por exemplo, óleos vegetais ou animais, como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para a administração por via subcutânea ou intravenosa, os compostos activos são incorporados em soluções, suspensões ou emulsões, eventualmente com as substâncias usuais para o efeito, tais como codissolventes, agentes tensioactivos ou outros adjuvantes.



Como solventes interessam, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol, glicerina, e ainda também soluções de açúcares como soluções de glucose ou de manitol, ou também com uma mistura dos solventes referidos.

Como formulações galénicas para a administração sob a forma de aerossóis ou de "sprays" são adequadas por exemplo soluções, suspensões ou emulsões dos compostos activos da fórmula geral I num solvente fisiologicamente aceitável, como em especial etanol ou água, ou uma mistura destes solventes. A formulação pode, se for necessário, conter ainda outros adjuvantes farmacêuticos, tais como agentes tensio-activos, emulsionantes e estabilizadores, bem como um gás propulsor. Uma tal preparação contém o ingrediente activo geralmente numa concentração entre aproximadamente 0,1 e 10, em especial, cerca de 0,3-3% em peso.

A dosagem do composto activo da fórmula geral I e a frequência da sua administração dependem do grau de eficácia e da duração da acção do composto utilizado e ainda do tipo e gravidade da doença a tratar, bem como do sexo, idade, peso corporal e resposta individual do mamífero a tratar. Em média, a dose recomendada de um composto da fórmula geral I para um doente com aproximadamente 75 kg de peso corporal é pelo menos igual a 0,1 mg, de preferência, pelo menos 1 mg até no máximo 100 mg, de preferência, até no máximo 10 mg. Nos casos de crises agudas da doença, como por exemplo nos ataques de asma ou nas cólicas renais, poderão ser necessárias várias, por exemplo, até 4 doses diárias, enquanto que para a profilaxia poderá ser suficiente apenas uma dose.


Os compostos da fórmula I podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros compostos, por exemplo, no caso da utilização contra perturbações obstrutivas das vias respiratórias com agonistas B_2 como Salbutamol ou com teofilina ou com cromoglicato de dissódio.

Na utilização contra perturbações das vias urinárias descendentes interessam por exemplo, como participantes na combinação compostos com acção antibacteriana ou analgésica.

~~CONFIDENTIAL~~

São especialmente apropriados os compostos da fórmula geral I apresentados na seguinte Tabela:

- 1) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-7-metóxi-6-(p-clorofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]-piran-3-ol;
- 2) 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-6-(p-clorofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-piperidinil)-2H-benzo[b]-piran-3-ol;
- 3) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(p-nitrofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 4) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(p-cianofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]-piran-3-ol;
- 5) 2,2-dimetil-3,4-dihidro--6-(p-metóxi-fenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]-piran-3-ol;
- 6) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(p-trifluormetilfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 7) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(p-metilsulfonilfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 8) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(p-acetilfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 9) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-7-metilamino-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 10) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-7-fluor-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 11) 2,2-dietil-3,4-dihidro-7-fluor-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 12) 2,2-dimetil-7-cloro-3,4-dihidro-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 13) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(4-cloro-3-metilfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 14) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-(4-clorofenilsulfonil)-trans-(5-oxo-3-tiazolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
- 15) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-trans-4-(4-metil-2-oxo-1-piperazinil)-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-3-ol;

- 
- 16) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-morfolinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 17) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-fenilsulfonil-trans-4-(5-oxo-3-oxazolinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 18) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(p-fluorfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 19) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(o-fluorfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 20) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(3-piridilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 21) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-pirimidinilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol;
 - 22) 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-furilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol.

EXEMPLO 1


3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Dissolvem-se 4,3 g (0,0097 mol) de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-2H-benzo[b]piran-4-ol em 28 ml de sulfóxido de dimetilo, juntam-se 3,5 ml de 2-pirrolidinona (0,0465 mol) e 0,78 g de hidreto de sódio (suspensão em óleo a 80% (0,0325 mol) e agita-se durante 3 horas a 40°C. Deixa-se repousar durante a noite, vaza-se a mistura reaccional sobre água com gelo e filtra-se com sucção. Recristaliza-se o precipitado com isopropanol. Cristais brancos com p.f. = 263-265°C.

Preparação do composto de partida:

3-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolil-sulfonil)-2H-benzo[b]piran-4-ol obtêm-se a partir de 2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-2H-cromeno e N-bromo-succinimida numa mistura 9:1 de sulfóxido de dimetilo/H₂O.

P.f. : 200-201°C.



2,2-Dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-2H-cromeno obtêm-se a partir de 2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-croman-4-ol com oxi cloreto de fósforo piridina em benzeno.
P.f.: 132-133°C.

2,2-Dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-croman-4-ol obtêm-se a partir de 2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-croman-4-ona com NaBH_4 em etanol.
P.f.: 196-97°C.

2,2-Dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-croman-4-ona obtêm-se a partir de 2,2-dimetil-7-metoxi-croman-4-ona e cloreto de p-tolueno-sulfonilo na presença de cloreto de alumínio em cloreto de metileno.
P.f.: 221-23°C.

EXEMPLO 2

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-piperidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Dissolvem-se 5 g (0,011 mol) de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(p-tolilsulfonil)-2H-benzo[b]pirano-4-ol em 32 ml de sulfóxido de dimetil e juntam-se 4,9 g de valero-lactama (0,0526 mol) bem como 0,8 g (0,033 mol) de NaH sob a forma de suspensão a 80% em óleo e agita-se durante 5 horas a 40°C. Vaza-se a mistura reaccional sobre água com gelo e filtra-se sob sucção.
Ferve-se várias vezes o resíduo com metanol.
Cristais brancos com p.f.: 261-263°C.

EXEMPLO 3

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

O composto é preparado em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol.
Cristais brancos com p.f.: 227-229°C.

~~CONFIDENTIAL~~

Separação dos antípodas do Exemplo 3a)

Dissolvem-se 1,075 g (0,0025 mol) de (+)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol em 5 ml de 1,2-dicloro-benzeno, junta-se 0,9 g de S(-)-1-fenetil-isocianato e agita-se durante aproximadamente 12 horas a 140°C. Em seguida, cromatografa-se toda a mistura sobre gel de sílica usando como eluente tolueno/acetato de etilo (1:1). O carbamato diastereomérico mais lento pode ser enriquecido e obtido puro por meio de recristalização com tolueno (p.f. 243-245°C).

Por saponificação com NaOH em etanol a 80°C obtém-se (+)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol com p.f.: 209-211°C e $[\alpha]_D = 109^\circ$ (c=0,28; CHCl₃)

Preparação dos compostos de partida;

3-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenil-sulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol obtém-se a partir de 2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-2H-cromeno e N-bromo-succinimida numa mistura 9:1 de sulfóxido de dimetilo e H₂O.

P.f. : 202-203°C.

2,2-Dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-2H-cromeno obtém-se a partir de 2,2-dimetil-4-hidróxi-7-metóxi-6-fenilsulfonil-cromeno com piridina oxiclureto de fósforo em benzeno.

P.f. : 140-141°C.

2,2-Dimetil-4-hidróxi-7-metóxi-6-fenilsulfonil-cromeno obtém-se a partir de 2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-croman-4-ona com boro hidreto de sódio em metanol.

P.f. : 146-147°C.

2,2-Dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-croman-4-ona obtém-se a partir de cloreto de fenilsulfonilo, 2,2-dimetil-7-metóxi-croman-4-ona e cloreto de alumínio em cloreto de metileno.

P.f. : 223-225°C.

EXEMPLO 4

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-(4-metilfenilsulfonil)-trans-4-(2-

~~SECRET~~

Depois de se deixar repousar durante a noite, a 20°C, vaza-se sobre água com gelo. Filtra-se o precipitado sob sucção. lava-se até reacção neutra, seca-se e cromatografa-se sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol 19:1. Recolhem-se fracções de 30 ml. As fracções 12-25 são evaporadas e o resíduo recristalizado com acetonitrilo.
P.f. : 201-202°C.

Preparação dos compostos de partida:

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-3,4-epóxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]pirano obtém-se a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol com NaH em DMSO.
P.f. : 103-105°C.

3-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol obtém-se a partir de 2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-cromeno e de N-bromo-succinimida numa mistura de dimetilsulfóxido/H₂O 9:1.
P.f. : 126°C.

2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-cromeno com o p.f. : 70-71°C foi preparado pelos processos já conhecidos a partir de éter 4-fenilsulfonilfenil-1,1-dimetilpropargílico. Este éter obtém-se igualmente por meio de processos conhecidos, a partir de 4-fenilsulfonilfenil e 3-metil-3-clorobutino.
(+)-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol (Exemplo 5a).

Esterifica-se pelos processos usuais (+)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol com cloreto de (-)-metóxi-acetato. Separaram-se os ésteres diastereoméricos numa coluna de gel de sílica com cloreto de metileno/acetato de etilo (9:1) e saponifica-se com solução alcoólica de metilato de sódio a 20°C sob agitação. Depois de se diluir com água fria, filtra-se o precipitado por aspiração e lava-se até reacção neutra, e tritura-se com éter. Obtém-se (+)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol
P.f. : 122-123°C $[\alpha]_D = + 39.50 (c = 1, \text{ etanol})$



EXEMPLO 6

6-(4-Clorofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

O composto é obtido em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-6-(4-clorofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-2H-benzo[b]piran-4-ol.

Cristais brancos, com p.f.: 260-262°C.

Preparação dos compostos de partida:

Em analogia com o Exemplo 1:

3-Bromo-6-(4-clorofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-2H-benzo[b]piran-4-ol com p.f.: 175-177°C.

6-(4-Clorofenilsulfonil)-2,2-dimetil-7-metóxi-cromeno com p.f.: 142-143°C.

EXEMPLO 7

6-(4-Bromofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-6-(4-bromofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-2H-benzo[b]piran-4-ol.

Cristais brancos com p.f.: 281-282°C.

EXEMPLO 8

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(4-metóxifenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

O composto é preparado em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(4-metóxifenilsulfonil)-2H-benzo[b]piran-4-ol e tem um P.f.: 286-287°C.

EXEMPLO 9

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(2-tienilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-7-metóxi-6-(2-tienilsulfonil)-2H-benzo[b]piran-
-4-ol;

p.f.: 135-136°C.

EXEMPLO 10

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-etóxi-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-
-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-7-etóxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol.

P.f.: 197-198°C.

EXEMPLO 11

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-
-oxo-1-piperidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-7-metóxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol.

Cristais brancos com p.f.: 157-158°C.

EXEMPLO 12

6-(4-Cianofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans-4-(2-
-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-6-(4-ciano-
fenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-benzo[b]piran-4-ol.

Cristais brancos com p.f.: 234-235°C.


Preparação do composto de partida:

3-Bromo-6-(4-cianofenilsulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-
-benzo[b]piran-4-ol

obtém-se pelo processo descrito no Exemplo 3, a partir de 6-
-(4-cianofenilsulfonil)-2,2-dimetil-cromeno.

P.f.: 157-158°C.

EXEMPLO 13



3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-(2-metoxifenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1, a partir de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-metoxifenilsulfonil)-2H-benzo[b]piran-4-ol. Cristais brancos com p.f.: 196-198°C.

EXEMPLO 14

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-(2-metilfenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1.
Cristais brancos com p.f.: 214-216°C.

EXEMPLO 15

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-(2-clorofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

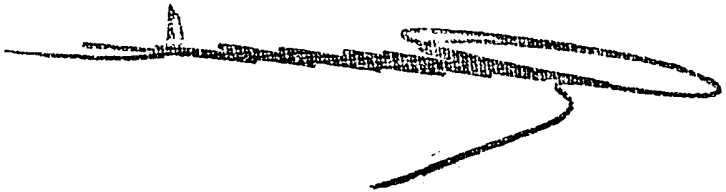
Em analogia com o Exemplo 1.
Cristais brancos com o p.f.: 85-87°C.

EXEMPLO 16

Preparação de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol.

(Composto do Exemplo 5, segundo a variante de processo c)).

Agita-se durante 8 horas a 50°C em autoclave sob uma pressão de 8 bar de NH₃, uma solução de 3-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol em etanol. Depois de se arrefecer, evapora-se à secura e recristaliza-se com acetato de etilo. Obtêm-se o 4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-3-ol com p.f.: 160-163°C. que é imediatamente submetido a uma acilação com cloreto de 4-cloro-butirilo. Para tal, agita-se o composto e o cloreto de acilo em CH₂Cl₂ e em mistura bifásica com NaOH 2N, durante 24 horas à temperatura ambiente. Após o processamento usual, obtêm-se o 4-(4-clorobutirilamino)-3,4-



-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-4-ol com p.f.: 155-157°C. A ciclização de modo a obter-se o composto em epígrafe faz-se através de dissolução do composto em tetrahidrofurano, adição de uma quantidade estequiométrica de suspensão de NaH em óleo a 80% e agitação da mistura durante 24 horas à temperatura ambiente. O composto final é idêntico ao obtido por meio do processo b).

P.f.: 200-201°C. Se o 4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]piran-3-ol fôr submetido a uma separação do racemato, é possível obter a partir do seu (+)-enantiômero o (+)-enantiômero puro do Exemplo 5a), com as características aí indicadas.

EXEMPLO 17

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfóxido -trans-4-(2-oxo-1-piperolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol

Em analogia com o Exemplo 1.

P.f.: 211-212°C.


Dados Farmacológicos

Efeitos Sobre Perturbações das Vias Respiratórias

Influência sobre a bronco-constricção provocada por histamina em cobaias

Método

Cobaias Albino de ambos os sexos, com um peso corporal entre 450 e 550 g, foram narcotizadas com 60 mg/kg de pentobarbital i.p.. Após traqueotomia, a respiração foi mantida por meio de um insuflador de Starling (Firma Braun, Melsungen). O volume respiratório foi seleccionado de modo a arejar bem os pulmões. A pressão de respiração foi mantida em 80 mm H₂O com o auxílio de uma coluna de água (Rosenthal e Dervinis). A frequência respiratória era de 30 inspirações/minuto.



Um excesso de ar de respiração disponível pode ser transferido através de uma via secundária no tubo de inspiração, para um frasco de lavagem ligado sob a forma de válvula de excesso de pressão de água. Se se insufla ar por meio do insuflador de Starling através do tubo de inspiração para os pulmões, estes enchem-se até a pressão no sistema atingir o valor determinado pela altura da coluna de água (80 mm H₂O). O ar insuflado em excesso passa através da válvula de sobre pressão para o frasco de lavagem. Este excesso de ar que se escapa para o frasco ao ultrapassar a pressão estabelecida, é medido com o auxílio de um registador de âmbolo e serve com uma indicação de alterações da resistência respiratória. A modificação realizou-se por meio de uma modificação ligeira do método original de Konzett-Rössler, sendo o registador de âmbolo substituído por um tubo de pressão de retenção segundo Fleisch (Tipo 0000). As diferenças de pressão observadas foram registadas com um transformador de diferenças de pressão Statham PM 97 TC. Para o registo dos valores medidos utilizou-se um registador de canais múltiplos da firma Hellige.

Os compostos a ensaiar foram administrados sob a forma de aerossóis, por meio de um microdifusor ultrassónico (Monaghan M 650). A câmara de nebulização é ligada ao tubo da inspiração do insuflador do ar de respiração, e os animais respiraram o aerossol durante 1 minuto. O volume nebulizado era de 0,02 ml/min.

Procedeu-se à nebulização de uma solução salina fisiológica à qual foi adicionado o composto a ensaiar sob a forma de solução em propanodiol.

Num ensaio de controlo constatou-se que o solvente propanodiol/solução salina fisiológica não possui qualquer eficácia própria.

A broncoconstrição é provocada por administração de bicloridrato de histamina (0-12 µg/kg i.v.). A injeção fez-se através de um catéter introduzido na veia jugular. A dosagem foi seleccionada de modo a obter um "excesso" respiratório de 60% do volume respiratório oferecido durante a broncoconstrição provocada pela histamina.

As aplicações de histamina foram efectuadas com intervalos de 5 minutos. Após pelo menos 3 constrictões brônquicas bem reprodutíveis foram administrados os compostos a ensaiar, sob a forma de aerossol durante 1 minuto. Ao fim de um período de acção de 2 minutos de acção de 2 minutos provocou-se novamente a bronco-constricção e repetiu-se com intervalos de 5 minutos.

O grau de iniciação da bronco-constricção provocada pela histamina após tratamento prévio com os compostos a ensaiar foi considerado como medida de eficácia bronco-dilatadora e expresso como alteração em % relativamente aos valores de controlo.

Todos os resultados são submetidos a uma análise de regressão linear e determinou-se a DI_{50} .

RESULTADOS

% da inibição de bronco-constricção provocada pela histamina

<u>Composto</u>	<u>Dose</u>	<u>n</u>	<u>% de inibição</u>
Exemplo 5a)			
(+)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenilsulfonil-	1 µg/kg	6	14 ± 4
trans-4-(2-oxo-1-pirro-	3 µg/kg	6	35 ± 4
lidinil)-2H-benzo[b]-piran-3-ol	10 µg/kg	6	77 ± 7


DI_{50} : 4,39 µg/kg

b) Vias Urinárias Descendentes

Efeito sobre as contrações rítmicas provocados "in vitro" por KCl em uréteres de cobaias.

Método:

Cobaias do sexo masculino foram sacrificadas através de pancada na nuca e sangria na carótida.



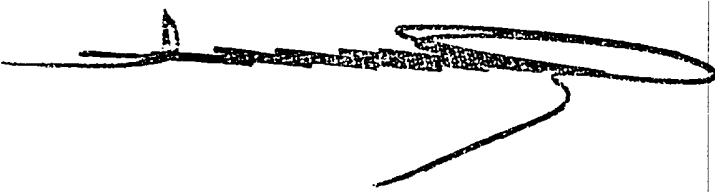
Ambos os uréteres foram imediatamente removidos, evitando-se a zona próxima do cálice renal devido à actividade de "pacemaker" aí existente. Em primeiro lugar, libertaram-se do tecido conjuntivo pedaços de 2 cm numa cápsula de Petri contendo solução de Tyrode, que foram depois colocados num banho de órgãos de 25 ml com uma tensão prévia de 4,9 mN (firma Rhema Labortechnik, Hofheim). O banho de órgãos continha uma solução de Tyrode mantida a 37°C e arejada com carbogénio (O₂ 95%; CO₂ 5%), com a seguinte composição (mmol/l): NaCl 137; KCl 2,68; MgSO₄ 1,05; CaCl₂ 1,8; NaH₂PO₄ 0,41; NaHCO₃ 11,9; glucose 5,55.

As contracções foram medidas isometricamente, utilizando um Gould/Statham UC2 Gebern. Após um período de estabilização de pelo menos 15 minutos adicionou-se KCl ao banho de órgãos, atingindo-se uma concentração de 4×10^{-2} mol/l. O agonista foi mantido no banho durante 2 minutos, verificando-se então contracções fásicas que não provocavam um aumento significativo da tensão de base.

Em seguida, lavou-se durante 1 minuto, cessando de imediato as contracções. Após uma segunda adição do agonista e de lavagem, juntaram-se os compostos a ensaiar ao banho de órgãos (sob a forma de uma solução em 0,1 ml de etanol, sendo a concentração final em todos os casos igual a 10^{-7} mol/l) e separou-se durante 1 minuto antes de se adicionar o KCl. À lavagem seguiram-se mais duas operações de adição de antagonista lavagem. Durante os respectivos períodos de 2 minutos sob o efeito do KCl determinaram-se os seguintes parâmetros:

1. força média de contracção,
2. frequência das contracções e
3. produto da força média de contracção e da frequência.

Consideraram-se critérios de exclusão forças de contracção médias inferiores a 4 mN ou frequências inferiores a 2/min em mais de um dos quatro períodos durante os quais se manteve o agonista KCl no banho.



Foi avaliada a inibição percentual obtida com os compostos a ensaiar, em comparação com o valor médio das duas passagens anteriores com KCl.

Além da média aritmética (\bar{x}), calculou-se ainda o erro padrão médio (SEM).

RESULTADOS

N = número de uréteres

Composto	Força média de contração k (%)	Frequência v (%)	k x v (%)	n
3,4-Dihidro-2,2- -dimetil-6-(2-cloro- fenilsulfonil)-trans- 4-(2-oxo-1-pirrolidi- nil)-2H-benzo[b]piran-3-ol	68 ± 11	67 ± 14	85 ± 7	4

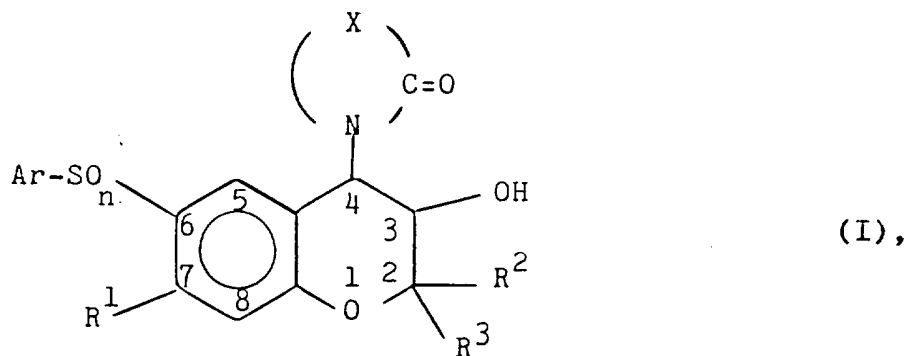
Exemplo 15

Bibliografia: R. Schiantarelli e W. Murmann, *Arzneimittel-
-Forschung/Drug Research* 30, 1102-1109 (1980)

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo 3,4-di-hidro-2H-benzopiranos substituídos, apropriados para o tratamento de perturbações funcionais obstrutivas do pulmão e/ou perturbações das vias urinárias descendentes, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula geral I



na qual

R^1 representa H, OH, alcóxi com C_1-C_2 , alquilo com C_1-C_2 ou NR^4R^5 ,


em que

R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes e representam H, alquilo com C_1-C_2 ou alquilcarbonilo com C_1-C_3 no radical alquilo;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e representam alquilo com 1-4 átomos de carbono;

Ar representa um sistema aromático ou hetero-aromático não substituído ou substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes alquilo com C_1-C_2 , alcoxi com C_1-C_2 , halogênio, trifluormetilo, CN, NO_2 , CO-alquilo com C_1-C_2 ou SO_m -alquilo com C_1-C_2 , sendo $m = 1$ ou 2 ;

n representa 1 ou 2;


X representa uma cadeia $(CH_2)_r$ que pode ser interrompida por um hetero-átomo O, S ou NR^6 , representando R^6H ou alquilo com C_1-C_4 e

r representa os números 2, 3, 4 ou 5 com uma mistura veicular e/ou auxiliar farmacêuticamente aceitável, de preferência numa percentagem em peso compreendida entre cerca de 0,1 e 10 por cento de ingrediente activo e especialmente entre 0,3 e 3 por cento e respectivamente 99,9 a 10 por cento em peso de substâncias auxiliares.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se empregar um composto da fórmula geral (I)

na qual

R^1 a R^3 e $ArSO_n$ tem as definições indicadas na reivindicação 1, e

X representa $(CH_2)_r$ com $r = 3$ ou 4.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula (I)

R^1 a R^3 terem as significações anteriores,

Ar representar um grupo fenilo não substituído ou substituído conforme definido na reivindicação 1, e

X representar $(CH_2)_r$ com $r = 3$ ou 4.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, na fórmula (I),

R^1 representar H,

R^2 e R^3 representarem um grupo alquilo com C_1-C_2 ,

Ar representar um grupo fenilo não substituído ou monossustituído por um grupo alquilo com C_1-C_2 alcoxi com C_1-C_2 ou halogénio,

- 28 -

- N representar 2 e
X representar $(\text{CH}_2)_r$ com $r = 3$ ou 4 .

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por

- R^1 representar H,
 R^2 e R^3 representarem um grupo alquilo com C_1-C_2 ,
X representar $(\text{CH}_2)_3$,
Ar representar C_6H_4Cl , e
n representar 2.

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por

- R^1 representar H,
 R^2 e R^3 representarem um grupo alquilo com C_1-C_2 ,
Ar representar um grupo fenilo,
n representar 2 e
X representar $(\text{CH}_2)_3$.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se empregar 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-
-clorofenilsulfonil)-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo-
[b]-pirano-3-ol para a preparação de uma composição farmacêutica
contra as perturbações das vias urinárias descendentes.

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se empregar 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenil
sulfonil-trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]-pirano-
-3-ol para a preparação de uma composição farmacêutica contra
doenças obstrutivas das vias respiratórias.

- 29 -

A requerente reivindica a prioridade do
pedido alemão apresentado em 19 de Julho de 1988, sob o Nº.
P 38 24 446.2.

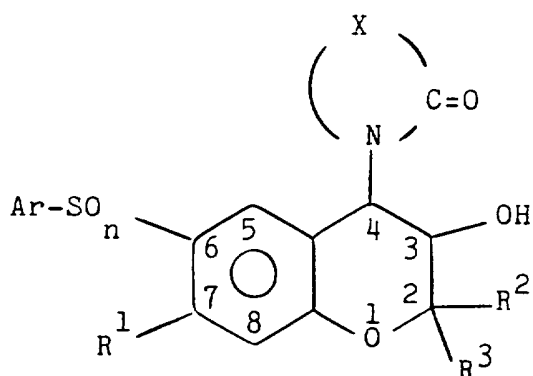
Lisboa, 18 de Julho de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive name.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO 3,4-DI-HIDRO-2H-BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS APROPRIADOS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES FUNCIONAIS OBSTRUTIVAS DO PULMÃO E/OU PERTURBAÇÕES DAS VIAS URINÁRIAS DESCENDENTES"


A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo 3,4-dihidro-2H-benzopiranos substituídos, apropriados para o tratamento de perturbações funcionais obstrutivas do pulmão e/ou perturbações das vias urinárias descendentes, que compreende incorporar-se como ingrediente activo um composto de fórmula geral I



na qual

R^1 representa H, OH, alcoxi com C_1-C_2 , alquilo com C_1-C_2 ou NR^4R^5 , em que R^4 e R^5 podem ser iguais ou diferentes e representam H, alquilo com C_1-C_2 ou alquilcarbonilo com C_1-C_3 no radical alquilo;

R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e representam alquilo com 1-4 átomos de carbono;

- 
- Ar representa um sistema aromático ou hetero-aromático não substituído ou substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes alquilo com C_1-C_2 , alcoxi com C_1-C_2 , halogênio, trifluormetilo, CN, NO_2 , CO-alquilo com C_1-C_2 ou SO_m -alquilo em C_1-C_2 , sendo $m = 1$ ou 2 ;
- n representa 1 ou 2;
- X representa uma cadeia $(CH_2)_r$ que pode ser interrompida por um hetero-átomo O, S ou NK^6 , representando R^6H ou alquilo com C_1-C_4 e r representa os números 2,3,4 ou 5, com uma mistura veicular e/ou auxiliar farmacêuticamente aceitável, de preferência, numa percentagem em peso compreendida entre cerca de 0,1 e 10 por cento de ingrediente activo e especialmente entre 0,3 e 3 por cento e respectivamente 99,9 a 10 por cento em peso de substâncias auxiliares.