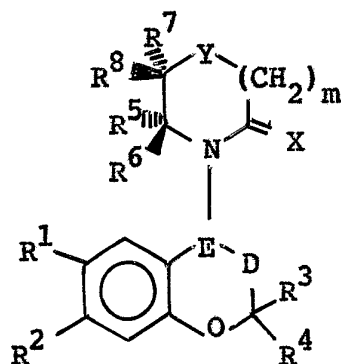


Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Klans Weidmann, Dr. Heinrich Christian Englert, Prof. Dr. Bernward Schölkens e Dr. Martin Bickel, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZO-[b]PIRANOS SUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

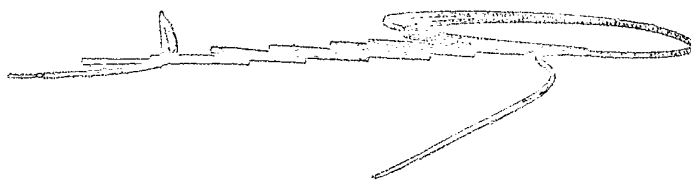
A presente invenção refere-se a derivados de benzo[b]pirano de fórmula I



I

na qual

E - D representa a) CH - CH(OH) ou
b) C = CH,



X representa oxigênio ou enxofre,

Y representa oxigênio, enxofre, SO , SO_2 e NR^9 , em que R^9 representa hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo e benzilo, estando o anel fenilo insubstituído ou substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, NO_2 , CO -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

R^1 representa ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, SO_n -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, SO_n -Ar; em que n é 1 ou 2, Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, nitro, CO -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, e p é 1 ou 2,

R^2 representa hidrogênio, hidroxilo, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo ou $\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$, em que R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou alquilcarbonilo com 1 a 5 átomos de carbono na parte alquilo,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e representam alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

podendo também os significados de R^1 e R^2 indicados acima estar permutados,

R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, em que R^{10} e R^{11} têm os significados anteriores,

• $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CO}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-\text{CO}_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono



no na parte alquilo, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfinil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercaptoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada uma das partes alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_f Ar$, em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO₂-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO₂H, SO_p-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono,

p é 1 ou 2, e

f é 0, 1, 2 e 3,

mas excluindo-se os compostos nos quais R⁵ e R⁶ representam simultaneamente hidrogênio,

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou fenilo,

m é 0, 1 ou 2; mas excluindo-se os compostos nos quais simultaneamente

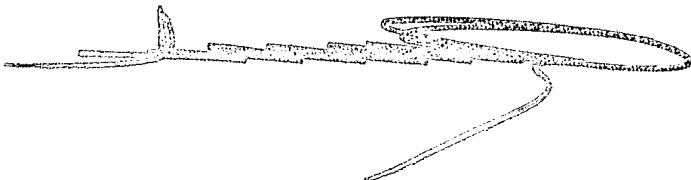
1º m é 1,

2º um dos dois substituintes R⁵ ou R⁶ representa metilo e o outro representa hidrogênio,

R⁷ e R⁸ representam hidrogênio e

3º Y representa oxigênio, enxofre, NH ou N-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

Por um sistema aromático Ar entende-se de preferência fenilo, naftilo ou bifenilo, um sistema heteroaromático Ar de 5 ou 6 membros é de preferência um radical de um anel



heterocíclico de 5 ou 6 membros com oxigénio, azoto e/ou enxofre, especialmente furilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo e triazinilo.

Alquilo e os radicais dele derivados, como por exemplo alcoxi, alquilmercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, podem ter cadeias lineares ou ramificadas.

Por halogéneo entendem-se flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência flúor e cloro.

Nos compostos de fórmula I, nos quais E-D representa a) CH-CH(OH), os átomos de carbono 3 e 4 do sistema 3, 4-dihidro-2H-benzo[b]pirano (adiante designado também por "sistema cromano") estão substituídos assimetricamente. A expressão refere-se apenas aos compostos que possuem nestes centros configurações opostas. Isto significa que o anel heterocíclico amida ou tioamida como substituinte de C-4, e o grupo hidroxilo como substituinte de C-3, estão sempre orientados entre si em posição "trans". Das definições para R⁵ até R⁸ deduz-se que a parte heterocíclica amida/tioamida pode transportar dois outros centros de assimetria em posição α e β relativamente ao átomo de azoto.

A invenção refere-se pois aos compostos com centros tanto de configuração R como também de configuração S. O mesmo é válido para o caso de R¹, R², R³ ou R⁴ conterem centros de assimetria, ou eles próprios como substituintes darem origem a centros de assimetria. Os compostos podem então apresentar-se como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos ou como misturas dos mesmos.

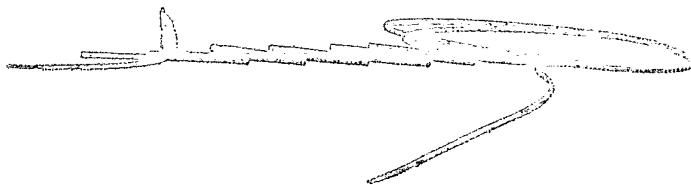
Com os compostos de fórmula I de acordo com a invenção, descobriu-se uma classe de substâncias com propriedades hipotensoras sanguíneas, que se distinguem das já conhecidas sobretudo pelo facto de um substituinte heterocíclico amida ou tioamida no átomo de carbono C-4 do sistema cromano transpor



tar adicionalmente substituintes R^5 e R^6 , bem como R^7 e R^8 , na definição anterior. Esta substituição, em comparação com os compostos já conhecidos, em alguns compostos de fórmula I conduz a um apreciável aumento da acção antihipertensiva. Adicionalmente observou-se que, em alguns casos, um tal aumento de acção é acompanhado por uma redução da toxicidade aguda, de onde resulta globalmente uma melhoria da amplitude terapêutica. Este facto reveste-se de particular importância precisamente para uma terapia longa, como nos casos do tratamento de hipertônias, em que em determinadas circunstâncias um medicamento tem que ser tomado durante toda a vida. Investigações experimentais com animais mostraram que os compostos de fórmula I se prestam para o tratamento do sistema cardiovascular perturbado, por exemplo para o tratamento de hipertônias, de insuficiência cardíaca ou de perturbações da irrigação sanguínea do sistema coronário, como por exemplo no caso da angina. As perturbações da irrigação sanguínea cerebral e periférica são igualmente influenciadas favoravelmente. Além disso, outros compostos de fórmula I que causam efeitos pouco pronunciados sobre a circulação sanguínea, influenciam órgãos de músculos chatos como o útero, os brônquios, os intestinos e os rins, as vias urinárias a partir destes (ureteres, bexiga e uretra) no âmbito de uma espasmólise. Prestam-se pois também para o tratamento de doenças que estão associadas a espasmos destes órgãos, por exemplo para o tratamento de estados dolorosos prematuros na gravidez, de cólicas das vias urinárias ou dos rins, de doenças obstrutivas das vias respiratórias, tais como asma, de perturbações da motilidade intestinal, como designadamente do colo irritável, ou da incontinência da bexiga.

São preferidos os compostos de fórmula I nos quais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 possuem os significados acima indicados, um dos 2 substituintes R^5 e R^6 representam hidrogénio ou metilo e o outro mantém os significados anteriores, e R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m, f, X e Y têm os significados anteriormente indicados.

São especialmente preferidos os compostos de fórmula I nos quais



R^1 representa ciano, nitro, SO_2 -alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxí, flúor, cloro, trifluormetilo,

R^2 representa hidrogênio ou alcoxi com 1 a 2 átomos de carbono,

R^3 e R^4 representam metilo e etilo,

um dos dois substituintes R^5 e R^6 representam hidrogênio ou metilo e o outro representa n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono, $(CH_2)_{1-6}CO_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_{1-6}CONR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} têm os significados anteriores,

$(CH_2)_{1-6}-CO_2H$, $-(CH_2)_{1-6}-CO$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-CO_2H$, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfinil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercapto-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_fAr$, em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por um a três radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2 -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2H , SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono,

p é 1 ou 2, e

f é 0, 1, 2 e 3,

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo,

R^9 representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo e benzilo, em que o anel fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO -

-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

m é 0 ou 1,

X representa oxigênio ou enxofre e

Y representa oxigênio, SO, SO₂ ou NR⁹, em que R⁹ é definido como anteriormente.

São igualmente especialmente preferidos os compostos de fórmula I, nos quais

R¹ representa SO₂-fenilo, em que o grupo fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 substituintes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, SO_p-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, e

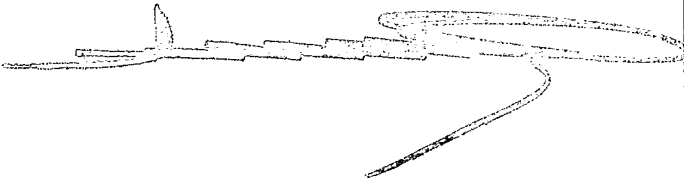
p é 1 ou 2,

R² representa hidrogênio e alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono,

R³ e R⁴ representam metilo e etilo,

um dos dois substituintes R⁵ e R⁶ representa hidrogênio ou metilo e o outro representa n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono, -(CH₂)₁₋₆CO₂-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁰-R¹¹, em que R¹⁰ e R¹¹ têm os significados indicados acima,

-(CH₂)₁₋₆-CO₂H, -(CH₂)₁₋₆-CO-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, -CO₂H, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercaptoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada uma das partes alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, (CH₂)_fAr em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático, que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, hidroxi, al-



coxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO₂-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO₂H, SO_p-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono,

p é 1 ou 2, e

f é 0, 1, 2 e 3,

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo,

R⁹ representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo e benzilo, em que o anel fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 ou 2 substituintes iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

m é 0 ou 1,

X representa oxigênio ou enxofre, e

Y representa oxigênio, SO, SO₂ ou NR⁹, em que R⁹ tem o significado indicado anteriormente.

São muito especialmente preferidos os compostos de fórmula I, nos quais

E-D é definido como anteriormente em a) e

R¹ representa ciano ou SO₂CH₃,

R² representa hidrogênio,

R³ e R⁴ representa metilo,

um dos substituintes R⁵ e R⁶ representa hidrogênio e o outro representa n-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo, piridilo, em que o sistema aromático ou heteroaromático está insubstituído ou está substituído por um radical da série alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo e ciano, R⁷ e R⁸ representam hidrogênio,

m é 0,

X representa oxigênio, e

Y representa oxigênio ou NR⁹, em que R⁹ representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e benzilo.

São igualmente muito especialmente preferidos os compostos de fórmula I nos quais E-D é definido como anteriormente em a) e

R^1 representa SO_2 -fenilo,

R^2 representa hidrogênio,

R^3 e R^4 representam metilo,

um dos substituintes R^5 e R^6 representa hidrogênio e o outro representa n-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo, piridilo, estando os sistemas aromático ou heteroaromático insubstituídos, ou estando substituídos por um radical da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, cloro, flúor, trifluormetilo e ciano,

R^7 e R^8 representam hidrogênio,

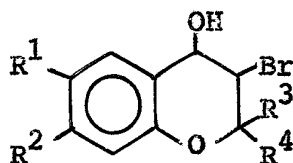
m é 0,

X representa oxigênio, e

Y representa oxigênio ou NR^9 , em que R^9 representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e benzilo.

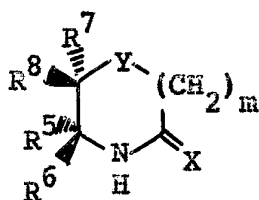
A invenção refere-se também a um processo para a preparação de compostos de fórmula I nos quais E-D é definido como anteriormente em a), o qual é caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula II



II

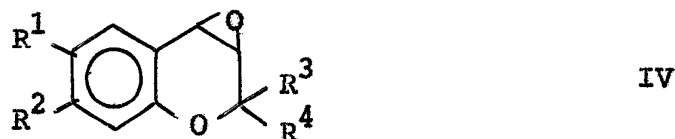
na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados acima indicados, com um lactame ou tiolactame de fórmula III



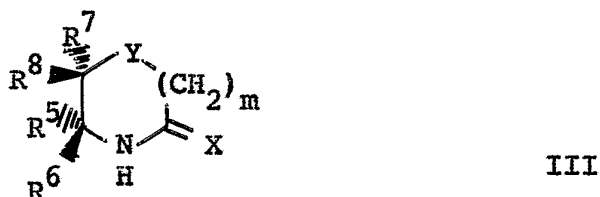
III

na qual R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Y e m têm os significados anteriormente indicados, ou por

b) se fazer reagir um composto de fórmula IV

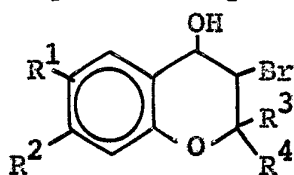


na qual R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados acima referidos com uma amida ou tioamida heterocíclica de fórmula III

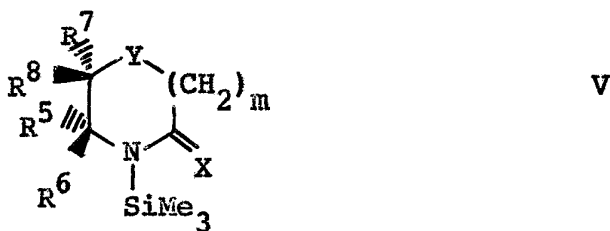


ou por

c) se fazer reagir um composto de fórmula II



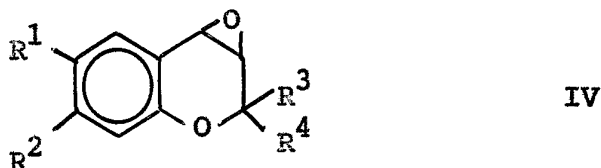
na qual R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados anteriormente indicados, com um composto de fórmula V



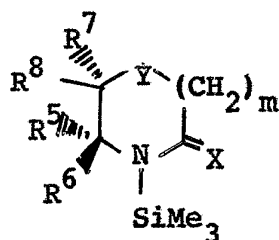
na qual R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Y e m têm os significados anteriormente indicados,

ou por

d) se fazer reagir um composto de fórmula IV



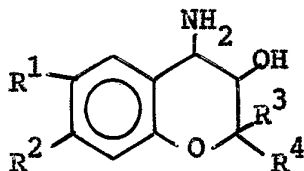
na qual R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados acima indicados, com um composto de fórmula V



V

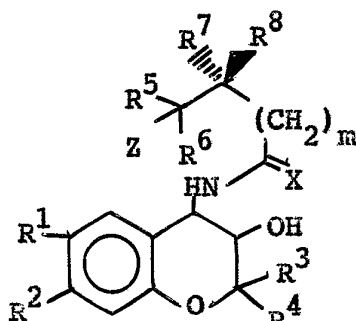
na qual R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X e Y e m têm os significados mencionados acima,
ou por

e) se acilar um composto de fórmula VI



VI

na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados indicados acima,
obtendo-se um composto de fórmula VII



VII

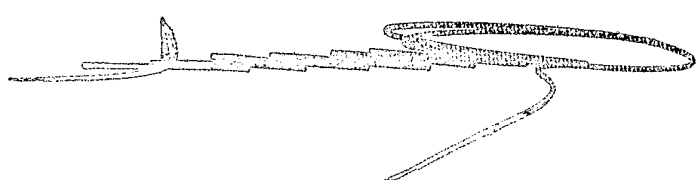
na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X e m são definidos como anteriormente e

Z tem o significado de um grupo volátil, como por exemplo cloro ou bromo,

e se ciclizar este composto com obtenção de um composto de fórmula I.

Os processos descritos em a) - d) prestam-se igualmente à preparação de compostos de fórmula I nos quais E-D é definido como em b).

Se os compostos de fórmula I forem preparados de acordo com os métodos a) e b), estes são realizados fazendo-se reagir os compostos II e IV num dissolvente apropriado, co-



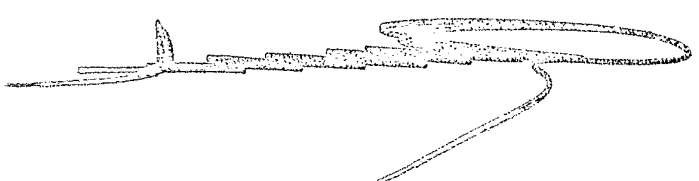
mo por exemplo sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano ou ureia N-alquilada, por exemplo 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidona (DMPU), com os compostos de fórmula III, de preferência mediante a acção de bases fortes, tais como designadamente hidreto de sódio, hidreto de potássio, diisopropilamida de lítio, bis-(trimetilsilil)-amida de lítio, bis-(dimetilsilil)-amida de potássio ou bases igualmente apropriadas para a N-alquilação de lactames, de forma conhecida. A temperatura da reacção pode neste caso variar dentro de um amplo intervalo, trabalhando-se de preferência a temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente, ou a temperaturas que podem situar-se ligeiramente acima da temperatura ambiente.

Os compostos que são dificilmente podem ser preparados de acordo com os métodos a) ou b), podem ser obtidos de acordo com os processos c) ou d). Neste caso agitam-se os compostos II ou IV conjuntamente com o composto V na presença de um agente de dissociação de sililo, como t-butilato de potássio ou fluoreto de tetrabutylamónio trihidrato, num dissolvente aprótico dipolar, como tetrahidrofurano e semelhantes. Também é possível realizar-se a reacção também sem adição de dissolventes, na presença de um excesso do composto V, em parte fluido. A temperatura pode neste caso variar dentro de amplos limites.

Assim, em muitos casos obtém-se o composto de fórmula I de acordo com a invenção mesmo à temperatura ambiente, enquanto que noutros casos aquele só é obtido por aquecimento a 60-70°C. Em casos particulares são mesmo necessários temperaturas ainda mais altas.

Os compostos de fórmula III em muitos casos podem ser obtidos no comércio, ou podem ser facilmente sintetizados de acordo com métodos conhecidos da literatura.

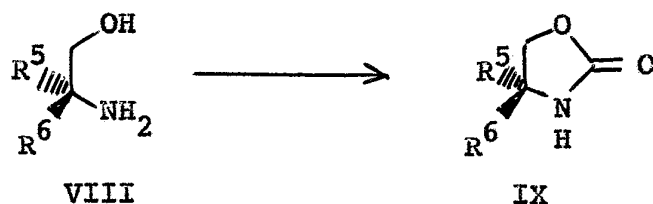
Os compostos de sililo de fórmula V podem ser preparados de forma conhecida por si a partir de compostos de fórmula III, por exemplo por aquecimento com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, e em seguida destilação.



No caso de utilização de amidas ou tiamidas heterocíclicas de fórmula III, racêmicas ou também opticamente activas, ou ainda dos seus derivados de sililo, de fórmula V, são obtidos pelo menos 2 novos produtos de fórmula I. Estes produtos podem ser separados por métodos habituais, tais como cristalização ou cromatografia, e em muitos casos também se revelou favorável uma combinação de ambos os métodos. Pode então atribuir-se aos produtos a configuração global de cada um, por meio de ensaios físicos correntes, tais como designadamente a análise estrutural por raios X ou a espectroscopia RMN. Os compostos de fórmula I opticamente individualizados, e por conseguinte, na forma de enantiómeros puros, podem ser obtidos por uma posterior dissociação de racematos. Se no entanto forem logo utilizadas as amidas ou tioamidas heterocíclicas de fórmula III, ou os seus derivados de sililo de fórmula V, na forma de enantiómeros puros, obtêm-se então os compostos de fórmula I presentes como diastereoisómeros, igualmente numa forma de enantiómeros puros, e a dissociação de racematos é supérflua.

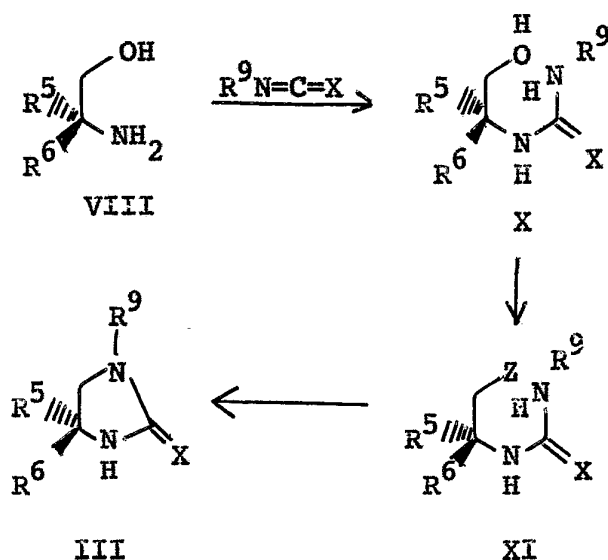
As bromidrinas II ou os epóxidos IV em muitos casos já são conhecidos (ver a este respeito as patentes citadas adiante ou J- Med. Chem. 1986, 29, 2194-2201) ou podem ser preparadas analogamente aos métodos ali indicados.

As amidas ou tioamidas heterocíclicas de fórmula III também são conhecidas em muitos casos, ou podem ser facilmente preparadas de acordo com métodos conhecidos da literatura. Por exemplo, podem ser obtidos compostos de fórmula III nos quais $Y=0$, $X=0$ e $m=0$, fazendo-se reagir os 2-amino-1-alcois de fórmula VIII com equivalentes de fosgeno, como carbonato de difenilo, carbonato de dietilo, N,N-carbonildiimidazol ou cloroformiato de triclorometilo, num dissolvente apropriado (ver por exemplo J. Org. Chem. 1985, 50, 1830-1835).



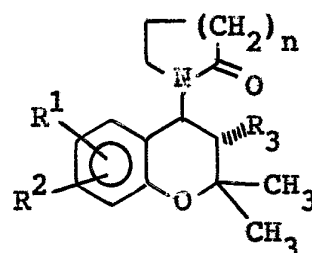
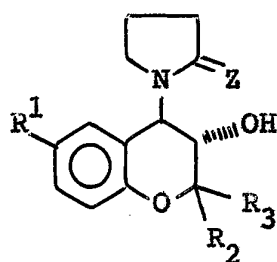
São obtidos compostos análogos nos quais X representa enxofre, de forma correspondente, com equivalentes de tiofosgeno.

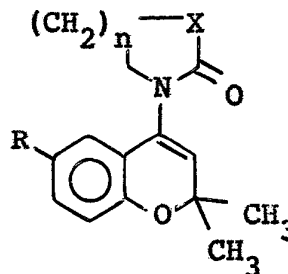
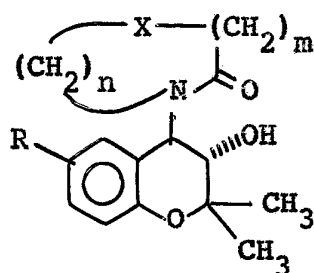
Os compostos de fórmula III nos quais $Y = NR^9$, $X = O$ ou S e m é 0, podem ser preparados por exemplo de acordo com a seguinte equação.



Os 2-amino-1-alcancóis substituídos de fórmula VIII são transformados, com isocianatos ou isotiocianatos, nas ureias ou tioureias de fórmula X, a partir das quais são obtidos os compostos de fórmula XI com reagentes de halogenação, tais como cloreto de tionilo. Por subsequente reacção de fecho de anel obtêm-se então as imidazolidino-2-onas substituídas de fórmula III.

Em J. Med. Chem. 1936, 29, 2194-2201 são descritos compostos que se aproximam dos compostos da invenção. São ali representados pelas seguintes fórmulas gerais:



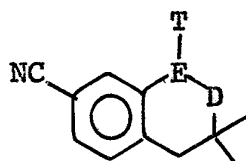


em que R^1 , R^2 , R^3 , X , Z , n , m , R têm os significados ali definidos. Uma grande parte destes compostos é também descrita em diversos pedidos de patente, dos quais se citam: EP 107 423, EP 120 427, EP 76 075, EP 120 428, EP 277 611.

Na especificação EP 107 423 e na EP 277 611 são descritos compostos que são os mais aproximados aos compostos da invenção.

Destes compostos sabe-se que permitem baixar a pressão sanguínea elevada em consequência de doenças, podendo relaxar os músculos chatos dos vasos sanguíneos, ou protegê-los contra subidas de pressão, ou torná-los insensíveis.

Na especificação EP 0 107 423 descrevem-se derivados de cromano de fórmula A.



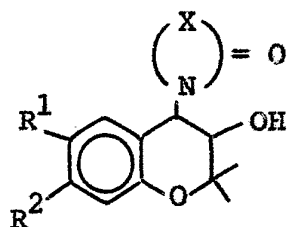
A

na qual

T pode representar 3-oxazolidinil-2-ona, 3-tiazolidinil-2-ona, 1-morfolinil-2-ona, 1-tiomorfolinil-2-ona e 1-piperazinil-2-ona substituída no azoto e E-D pode representar CH-CH(OH) ou CH=CH.

Estes compostos, todavia, não transportam quaisquer substituintes no anel amida ou tioamida heterocíclico.

Na especificação EP 277 611 são descritos com-
postos de fórmula B



B

na qual X representa uma cadeia $(CH_2)_m$ que está substituída por um grupo alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, assim como pode estar interrompida por um heteroátomo Y que representa oxigênio, enxofre ou NR' , e em que m tem os valores 2, 3 ou 4.

De acordo com as definições, são pois descritos apenas compostos nos quais um heteroátomo Y é um membro de uma cadeia $(CH_2)_m$, mas que não está na posição terminal, como a presente invenção reivindica como exclusivo no caso de m ser 0.

As amidas e tioamidas heterocíclicas aqui descritas oferecem a vantagem de se utilizarem para a síntese, entre outros, 2-amino-1-alcanóis substituídos, opticamente activos, obtidos economicamente segundo processos de produção conhecidos e dos seus derivados.

A vantagem da utilização de componentes amida heterocíclicas preparadas a partir de 2-amino-1-alcanóis quirálicos, tais como imidazolidino-2-onas substituídas e oxazolidino-2-onas substituídas na posição 4, consiste no facto de se obter os compostos de fórmula I, diastereoisómeros, igualmente numa forma enantiomericamente pura, e ser desnecessária uma dissociação de racematos.

A utilização dos derivados dos α -aminoácidos enantiomericamente puros possibilita não só a obtenção pretendida da configuração na posição α relativamente ao átomo de azoto de amida, mas garante também especialmente a introdução de um grande número de substituintes R^5 e R^6 , significando nestes ca-

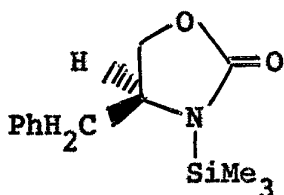
R⁵ = Metilo
R⁶ = H a D-Alanina

R⁵ = H
R⁶ = isopropilo a L-Alanina

R⁵ = isopropilo
R⁶ = H a D-Valina

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção, como já foi referido, são anti-hipertensivos e espasmolíticos, que podem ser utilizados como composições farmacêuticas na medicina humana e veterinária. São administrados em doses de pelo menos 0,001 mg/kg/dia, de preferência de 0,005 mg e especialmente 0,5 mg/kg/dia, até ao máximo de 10 mg/kg/dia, de preferência 5 mg/kg/dia e especialmente 2 mg/kg/dia, em cápsulas, drageias, comprimidos, pós, supositórios ou soluções, com adição ou sem adição de substâncias auxiliares galénicas, por via entérica, por exemplo via oral, ou parentérica (e nomeadamente por injeção no sistema vascular, por exemplo por injeção intravenosa) sempre referidos a um peso de cerca de 75 kg. Prestam-se para o tratamento de hipertónias, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos com acção anti-hipertensiva, como designadamente diuréticos, antagonistas de cálcio, inibidores de ACE ou β -bloqueadores. Estas indicações referem-se a um homem de cerca de 75 kg.

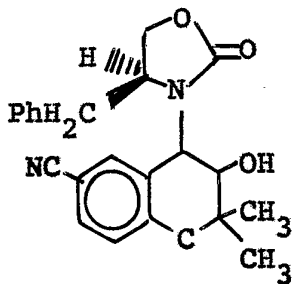
a) N-trimetilsilil-4S-benzil-oxazolidino-2-ona



9,9 g (55 mmole) de 4S-benziloxazolidino-2-ona são postos em suspensão em atmosfera de árgon, em 50 ml de hexametildisilazano, e aquecem-se lentamente até 125°C, transformando-se o sistema bifásico inicial numa solução límpida ao fim de 2,5 h. Depois de um período posterior de aquecimento de 7,5 h a 125°C elimina-se em vácuo o excesso de hexametildisilazano e o resíduo é destilado em vácuo de bomba de óleo.

$P_{e0,1} = 151^{\circ}\text{C}$,
cristais incolores, pf. 52-54°C.

b) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-fenilsulfonil-trans[3-hidroxi-4-(4'-S-benzil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano isômeros A e B

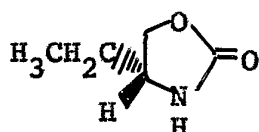


Adicionam-se à temperatura ambiente e mediante agitação, às porções, 31,5 g (20 mmole) de fluoreto de tetra-n-butil-amônio trihidrato a uma solução de 4,0 g (20 mmole) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-3,4-epoxi-6-ciano-2H-benzo[b]pirano e 5,5 g (22 mmole) de N-trimetilsilil-4S-benziloxazolidino-2-ona em 100 ml de N,N-dimetilacetamida. Seguidamente aquece-se durante 2 h a 70°C, incorporam-se à temperatura ambiente em 200 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio. Depois da extração com acetato de etilo, secagem e concentração em vácuo, o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com ciclohexano/acetato de etilo (1:1). As frações correspondentes são concentradas e a mistura dos produtos dos 2 isômeros é levada a cristali-

zar com acetato de etilo. De acordo com um espectro ^1H -RMN (270 MHz) forma-se uma mistura aproximadamente 50:50 dos isômeros A e B. Pf. 188-190°C.

Exemplo 2

a) 4R-etil-oxazolidino-2-ona

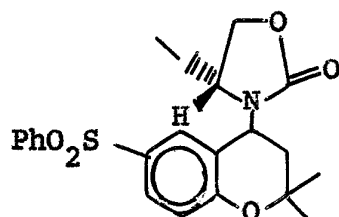


A 14,8 g (0,15 mole) de R-(-)-amino-1-butanol em 200 ml de dioxano anidro adicionam-se às porções, mediante agitação, à temperatura ambiente, 24,3 g (0,15 mole) de N,N-carbinildiimidazol e aquece-se 1 hora a 80°C e depois 1 hora à temperatura de refluxo. Depois da concentração em vácuo filtra-se para remover o imidazol separado por cristalização, o filtrado é depois misturado com 100 ml de ácido clorídrico 1N, é extraído 3 vezes com diclorometano e a fase orgânica é depois seca com sulfato de magnésio. Depois da eliminação do solvente por destilação obtém-se um produto oleoso.

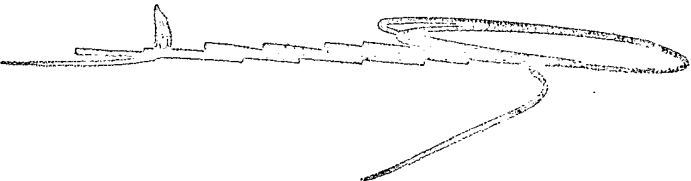
^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz):

δ = 6,70 (s (br) NH), 4,23 (t, 1H), 3,80 (m, 2H) 1,55 (m, CH_2), 0,93 (t, CH_3).

b) 2,2-dimetil-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)-6-fenil-sulfonyl-2H-benzo[b]pirano



Sob atmosfera de azoto adicionam-se às porções a 4,6 g (40 mmole) de 4R-etil-oxazolidino-2-ona em 70 ml

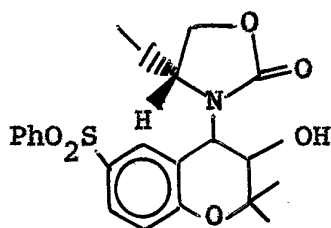


de N,N-dimetilacetamida, mediante agitação, 4,5 g (40 mmole) de t-butilato de potássio. Passados 30 min. adicionam-se gota a gota, à temperatura ambiente, 11,0 g (33 mmole) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-3,4-epoxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]pirano dissolvidos em 25 ml de N,N-dimetilacetamida. Seguidamente aquece-se 1,5 h a 65°C, deixa-se arrefecer e verte-se em 2 l de água gelada. O produto bruto que se separa de forma cristalina é removido por filtração, é tomado em diclorometano, é seco e é cromatografado através de sílica-gel com ciclohexano/acetato de etilo (1:1). As fracções correspondentes são concentradas e o produto é levado a cristalizar com éter dietílico. Pf. 149-151°C.

Exemplo 3

2,2-dimetil-3,4-dihidro-trans[3-hidroxi-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)]-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]pirano, isômero A

2,2-dimetil-3,4-dihidro-trans[3-hidroxi-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)]-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]pirano, isômero B



Analogamente ao exemplo 1b) fazem-se reagir 6,3 g (20 mmole) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-3,4-epoxi-6-fenilsulfonil-2H-benzo[b]pirano, 4,1 g (22 mmole) de N-trimetilsilil-4R-etil-oxazolidinil-2-ona (preparada analogamente ao exemplo 1 a)) e 6,9 g (22 mmole) de fluoreto de tetra-n-butilamônio trihidrato, agitando-se a mistura reactiva a 3 h a 90°C. Depois da separação cromatográfica do produto bruto com ciclohexano/acetato de etilo (2:1) através de sílica-gel (30-70 µm) obtém-se o isômero A a partir das correspondentes fracções, o qual se faz cristalizar com éter dietílico,

Pf. 175 - 177 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 6,88 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1,55 (s, C-CH_3), 1,23 (s, C-CH_3), 0,67 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

A partir das fracções correspondentes promove-se a cristalização do isómero B.

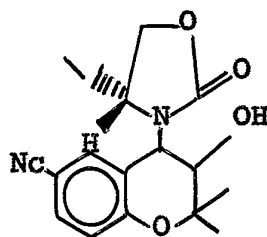
Pf. 153 - 155 °C (éter dietílico)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 6,93 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1,48 (s, C-CH_3), 1,23 (s, C-CH_3), 0,84 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Exemplo 4

2,2-dimetil-3,4-dihidro-trans-[3-hidroxi-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)]-6-ciano-2H-benzo[b]pirano, isómero A

2,2-dimetil-3,4-dihidro-trans-[3-hidroxi-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)]-6-ciano-2H-benzo[b]pirano, isómero B



Analogamente ao exemplo 1 b) fazem-se reagir 5,0 g (25 mmole) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-3,4-epoxi-6-ciano-2H-benzo[b]pirano, 4,8 g (25 mmole) de N-trimetilsilil-4R-etil-oxazolidinil-2-ona e 8 g (25 mmole) de fluoreto de tetra-n-butilamônio trihidrato, agitando-se a mistura reactiva 1,5 h a 60°C e depois a 90°C, eliminando-se a N,N-dimetilacetamida continuamente por destilação em vácuo, misturando-se o resíduo com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraíndo-se com acetato de etilo. Depois da separação cromatográfica do produto bruto com tolueno/acetato de etilo através de sílica gel (30-70 μm) a partir das fracções correspondentes obtêm-se os isómeros

A e B que são levados a cristalizar com éter dietílico.

Isômero A

Pf. 208 - 210 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 Hz): δ = 7,53 (s, 1H), 7,44 (m, 1H),
6,87 (d, J=9Hz, 1H), 1,58
(s, CH_3), 1,27 (s, CH_3), 0,77
(t, CH_2CH_3).

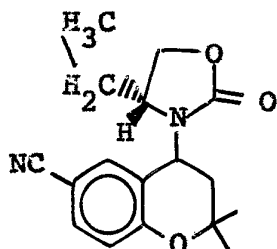
Isômero B:

Pf. 166 - 168 °C (éter dietílico)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 Hz): δ = 7,46 (m, 1H), 7,40 (s, 1H),
6,90 (d, J=9Hz, 1H), 1,58
(s, CCH_3), 1,27 (s, CH_3),
0,94 (t, CH_2CH_3).

Exemplo 5

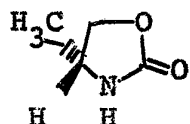
2,2-dimetil-4-(4'R-etil-3-oxazolidinil-2-ono)-6-ciano-2H-benzo[b]pirano



O composto de título é preparado como no exemplo 2 b) a partir de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-3,4-epoxi-6-ciano-2H-benzo[b]pirano e de 4R-etil-oxazolidino-2-ona; cristais incolores de pf. 188-189°C (éter dietílico).

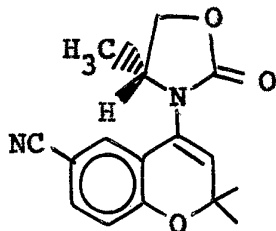
Exemplo 6

a) 4R-metiloxazolidino-2-ona



Analogamente ao exemplo 2 a) fazem-se reagir 15 g (0,2 mole) de D-alaninol com 32,5 g (0,2 mole) de N,N-carbonildiimidazol, pf. 51-53°C.

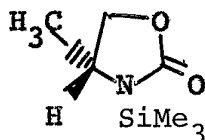
b) 2,2-dimetil-4-(4'R-metil-3-oxazolidinil-2-ono)-6-ciano-2H-benzo[b]pirano



O composto de título é obtido como no exemplo 2 b) a partir de 2,2-dimetil-3,3-dihidro-3,4-epoxi-6-ciano-2H-benzo[b]pirano e de 4R-metiloxazolidino-2-ona; cristais incolores
pf. 195-197°C (éter dietílico)

Exemplo 7

a) N-trimetilsilil-4R-metiloxazolidino-2-ona



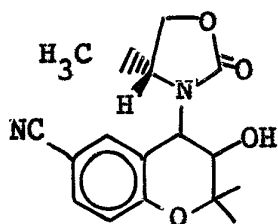
Obtém-se o composto de título analogamente ao exemplo 1 a) a partir de 4R-metiloxazolidino-2-ona e de hexametildisilazano,

pe₂ = 85 °C

pf. = 46 - 48 °C

b) 2,23-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans-[3-hidroxi-4-(4'R-metil-3-oxazolidinil-2-ona)]-2H-benzo[b]pirano, isômero A

2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'R-metil-3-oxazolidinil-2-ona)]-2H-benzo[b]pirano, isômero B



Analogamente aos exemplos 1 e 4 fazem-se reagir 5 g (25 mmole) de 2,2-dimetil-3,5-dihidro-3,4-epoxi-6-ciano-2H-benzo[b]pirano e 5,2 g (30 mmole) de N-trimetilsilil-4R-metiloxazolidino-2-ona e o produto bruto é purificação cromatograficamente através de sílica-gel com tolueno/acetato de etilo (1:1).

A partir das fracções correspondentes obtém-se o isômero A, que se escoia lentamente.

Pf. 242 - 243 °C (acetato de etilo)

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): CH₃ Sinais: δ = 1,58 (s),
1,27 (s),
0,96 (d).

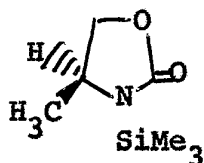
Uma fracção mista de isômero A:isômero B (cerca de 1:2), obtida cromatograficamente, é dissolvida em etanol e em seguida é misturada com uma quantidade igual de água. A partir desta solução cristaliza uma mistura na qual a proporção de A é maioritária. A partir das águas-mãe obtém-se o isômero B na forma de cristais incolores.

Pf. 203 - 204 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) CH₃-sinais δ = 1,50 (s),
1,35 (d),
1,25 (s).

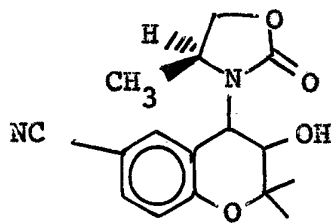
Exemplo 8

a) N-trimetilsilil-4S-metil-oxazolidino-2-ona



Analogamente ao exemplo 1 a) obtêm-se o composto de título a partir de 4S-metiloxazolidino-2-ona,
 $pe_2 = 84 - 86\text{ }^{\circ}\text{C}$
 $pf. = 46 - 48\text{ }^{\circ}\text{C}$

- b) 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'S-metil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero A
 2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'S-metil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero B



A preparação é realizada analogamente aos exemplos 1, 4 e 7.

O isolamento é realizado como se descreve no exemplo 7 b) por cromatografia de coluna e cristalização:

Isômero A:

Pf. $241 - 243\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): CH_3 -sinais: $\delta = 1,58$ (s),
 1,27 (s),
 0,96 (d).

Isômero B:

Pf. $202 - 204\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): CH_3 -sinais: $\delta = 1,50$ (s),
 1,35 (d),
 1,25 (s).

Exemplo 9

2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'R-isopropil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero A

pf. 226-228 °C (acetato de etilo)

2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4'R-isopropil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero B

pf. 173-175 °C (em éter dietílico)

Exemplo 10

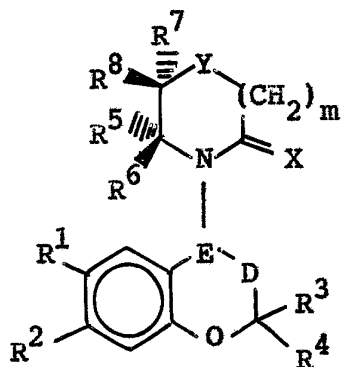
2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'S-isopropil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero A

pf. 227-228 °C (em éter dietílico)

2,2-dimetil-3,4-dihidro-6-ciano-trans[3-hidroxi-4-(4'S-isopropil-3-oxazolidinil-2-ono)]-2H-benzo[b]pirano, isômero B

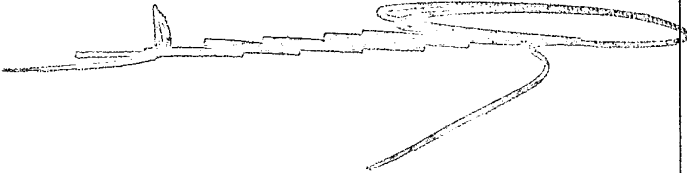
pf. 174-175 °C (em éter dietílico)

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos de fórmula I nos quais E-D, como é definido em a), representa CH-CH(OH), m é 0, R², R⁷ e R⁸ representam hidrogênio, X representa oxigênio e R³ e R⁴ representam metilo.





R ¹	R ⁵	R ⁶	Y	Isómero
CN	i Prop.	H	NMe	A
CN	i Prop.	H	NMe	B
SO ₂ Me	i Prop	H	O	A
SO ₂ Me	i Prop	H	O	B
SO ₂ Ph	i Prop.	H	O	A
SO ₂ Ph	i Prop.	H	O	B
CN	H	i Prop.	NMe	A
CN	H	i Prop.	NMe	B
SO ₂ Me	H	i Prop.	O	A
SO ₂ Me	H	i Prop.	O	B
SO ₂ Ph	H	i Prop.	O	A
SO ₂ Ph	H	i Prop.	O	B
CN	CH ₂ CH(CH ³) ₂	H	O	A
CN	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O	B
SO ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O	A
SO ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O	B
CN	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O	A
CN	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O	B
SO ₂ Me	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O	A
SO ₂ Me	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O	B
CN	H	Et	O	A
CN	H	Et	O	B
SO ₂ Ph	H	Et	O	A
SO ₂ Ph	H	Et	O	B
SO ₂ Me	Et	H	O	A
SO ₂ Me	Et	H	O	B
CN	Ph	H	O	A
CN	Ph	H	O	B
SO ₂ Me	Ph	H	O	A
SO ₂ Me	Ph	H	O	B
SO ₂ Ph	Ph	H	O	A
SO ₂ Ph	Ph	H	O	B
CN	H	Ph	O	A
CN	H	Ph	O	B

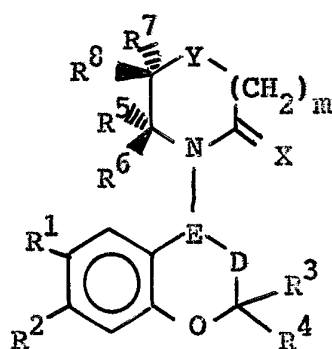


R ¹	R ⁵	R ⁶	Y	Isómero
SO ₂ Me	H	Ph	O	A
SO ₂ Me	H	Ph	O	B
SO ₂ Ph	H	Ph	O	A
SO ₂ Ph	H	Ph	O	B
CN	Bz	H	O	A
CN	Bz	H	O	B
SO ₂ Me	Bz	H	O	A
SO ₂ Me	Bz	H	O	B
SO ₂ Ph	Bz	H	O	A
SO ₂ Ph	Bz	H	O	B
SO ₂ Ph	H	Bz	O	A
SO ₂ Ph	H	Bz	O	B
CN	Me	H	NBz	A
CN	Me	H	NBz	B
SO ₂ Me	Me	H	O	A
SO ₂ Me	Me	H	O	B
SO ₂ Ph	Me	H	O	A
SO ₂ Ph	Me	H	O	B
CN	H	Me	NBz	A
CN	H	Me	NBz	B
SO ₂ Ph	H	Me	O	A
SO ₂ Ph	H	Me	O	B
SO ₂ Me	H	Me	O	A
SO ₂ Me	H	Me	O	B
CN	Me	H	NMe	A
CN	Me	H	NMe	B
CN	H	Me	NMe	A
CN	H	Me	NMe	B
SO ₂ Ph	Me	H	N-nBu	A
SO ₂ Ph	Me	H	N-nBu	B
CN	Me	H	N-nBu	A
CN	Me	H	N-nBu	B
CN	i Prop.	H	N-nBu	A
CN	i Prop.	H	N-nBu	B
CN	Ph	H	NMe	A
CN	Ph	H	NMe	B

REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I



na qual

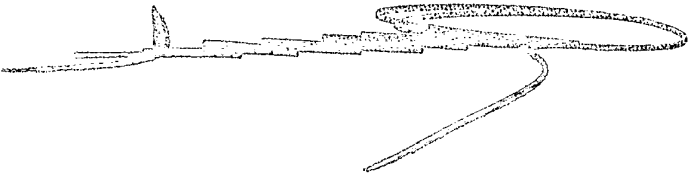
E - D representa a) CH - CH(OH) ou
b) C = CH

X representa oxigênio ou enxofre,

Y representa oxigênio, enxofre, SO, SO₂ e NR₉, em que

R₉ representa hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo e benzilo, estando o anel fenilo insubstituído ou substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, NO₂, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

R¹ representa ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, alcoxycarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, SO_n-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, SO_n-Ar; em que n é 1 ou 2, Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor,



cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, e p é 1 ou 2,

R^2 representa hidrogênio, hidroxilo, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, em que R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou alquilcarbonilo com 1 a 5 átomos de carbono na parte alquilo,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e representam alquilo com 1 a átomos de carbono, podendo também os significados de R^1 e R^2 indicados acima estar permutados,

R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CONH}^{10}\text{R}^{11}$, em que R^{10} e R^{11} têm os significados anteriores,

$-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-CO}$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-\text{CO}_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercaptoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada uma das partes alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, $(\text{CH}_2)_f\text{Ar}$, em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, hidroxil, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2 -al-

quilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2H ,
 SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono,
 p é 1 ou 2,
 f é 0, 1, 2 e 3,
mas excluindo-se os compostos nos quais R^5 e R^6 representam
simultaneamente hidrogênio,

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, al-
quilo com 1 a 3 átomos de carbono ou fenilo,

m é 0, 1 ou 2; mas excluindo-se os compostos nos quais simulta-
neamente

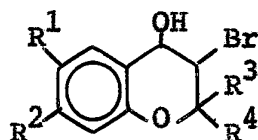
1º m é 1,

2º um dos dois substituintes R^5 ou R^6 representa metilo e o
outro representa hidrogênio,

3º Y representa oxigênio, NH ou N -alquilo com 1 a 4 átomos
de carbono,

caracterizado por

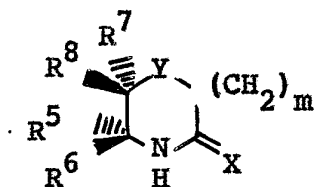
a) se fazer reagir um composto de fórmula II



II

na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados acima indica-
dos,

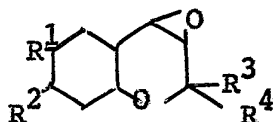
com um lactama ou tiolactame de fórmula III



III

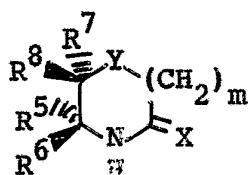
na qual R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y e m têm os significados an-
teriormente indicados, ou por

b) se fazer reagir um composto de fórmula IV



IV

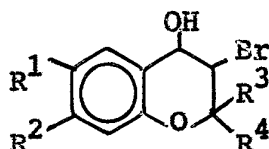
na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados acima referidos, com uma amida ou tioamida heterocíclica de fórmula III



III

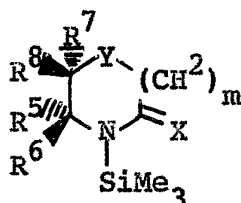
ou por

c) se fazer reagir um composto de fórmula II



II

na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados anteriormente indicados com um composto de fórmula V

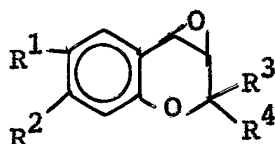


V

na qual R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Y e m têm os significados anteriormente indicados,

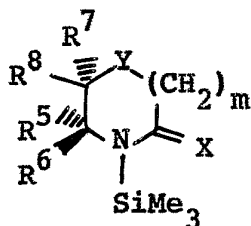
ou por

d) se fazer reagir um composto de fórmula IV



IV

na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados acima indicados, com um composto de fórmula V

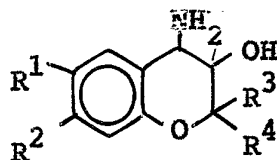


V

na qual R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X e Y e m têm os significados mencionados acima,

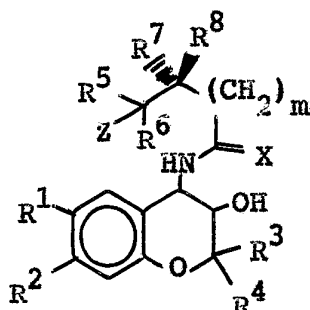
ou por

e) se acilar um composto de fórmula VI



VI

na qual R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados indicados acima, obtendo-se com composto de fórmula VII



VII

na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X e m são definidos como anteriormente e

Z tem o significado de um grupo volátil, como por exemplo cloro ou bromo,

e se ciclicizar este composto com obtenção de um composto de fórmula I.

- 2a -

Processo de acorco com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem compostos nos quais os substituintes e índices têm os seguintes significados:

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são definidos como na reivindicação 1, um dos dois substituintes R^5 e R^6 representa hidrogênio ou metilo e o outro é definido como na reivindicação 1,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m, f, X e Y são definidos como na reivindicação 1.

- 33 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem compostos nos quais os seguintes substituintes e índices têm os seguintes significados:

R^1 representa ciano, nitro, SO_2 -alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi, flúor, cloro, trifluormetilo,

R^2 representa hidrogênio ou alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono,

R^3 e R^4 representam metilo e etilo,

um dos dois substituintes R^5 e R^6 representa hidrogênio ou metilo e o outro representa n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono, $(CH_2)_{1-6}CO_2$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_{1-6}CONR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} têm os significados anteriores,

$(CH_2)_{1-6}CO_2H$, $-(CH_2)_{1-6}$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-CO_2H$, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfinil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercaptoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_fAr$, em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2 -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2H , SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono,

p é 1 ou 2 e

f é 0, 1, 2 e 3,

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo,

R⁹ representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo e benzilo, em que o anel fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

m é 0 ou 1,

X representa oxigênio ou enxofre e

Y representa oxigênio, SO, SO₂ ou NR⁹, em que R⁹ é definido como anteriormente.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem compostos nos quais os seguintes substituintes e índices têm os seguintes significados:

R¹ representa SO₂-fenilo, em que o grupo fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 substituintes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, SO_p-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, e

p é 1 ou 2,

R² representa hidrogênio e alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono,

R³ e R⁴ representam metilo e etilo,

um dos dois substituintes R⁵ e R⁶ representa hidrogênio ou metilo e o outro representa n-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 10 átomos de carbono,

-(CH₂)₁₋₆CO₂-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte al

- 35 -

quilo, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} têm os significados indicados acima,

$-(CH_2)_{1-6}-CO_2H$, $-(CH_2)_{1-6}-CO$ -alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, $-CO_2H$, alquilmercapto-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfinil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, hidroxialquilo com 1 a 7 átomos de carbono, mercaptoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, N-alquil-amino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, N,N-dialquil-amino-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono em cada uma das partes alquilamino e 1 a 7 átomos de carbono na parte alquilo, $(CH_2)_fAr$ em que Ar representa um sistema aromático ou heteroaromático, que está insubstituído ou está substituído por 1 a 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, hidróxi, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2 -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, CO_2H , SO_p -alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, p é 1 ou 2, e f é 0, 1, 2 e 3,

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e fenilo,

R^9 representa hidrogênio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono fenilo e benzilo, em que o anel fenilo está insubstituído ou está substituído por 1 ou 2 substituintes iguais ou diferentes da série alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo, ciano, nitro, CO-alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo,

m é 0 ou 1,

X representa oxigênio ou enxofre e

Y representa oxigênio, SO, SO_2 ou NR^9 , em que R^9 tem o significado indicado anteriormente.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem compostos nos quais os seguintes substituintes e índices têm os seguintes significados:

E - D é definido como anteriormente em a) e

R^1 representa ciano ou SO_2CH_3 ,

R^2 representa hidrogênio,

R^3 e R^4 representa metilo,

um dos substituintes R^5 e R^6 representa hidrogênio e o outro representa n-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, isoalquilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo, piridilo, em que o sistema aromático ou heteroaromático está insubstituído ou está substituído por um radical da série alquilo com 1 a 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluormetilo e ciano, R^7 e R^8 representam hidrogênio,

m é o,

X representa oxigênio e

Y representa oxigênio ou NR^9 , em que R^9 representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e benzilo.

Processo para a preparação de um agente anti-hipertensivo ou de um agente espasmolítico, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, quando preparado por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, em combinação com substâncias auxiliares farmacologicamente correntes.

A requerente reivindica a prioridade do pedi-

do alemão apresentado em 21 de Janeiro de 1989, sob o número
P 39 01 720.6.

Lisboa, 19 de Janeiro de 1990

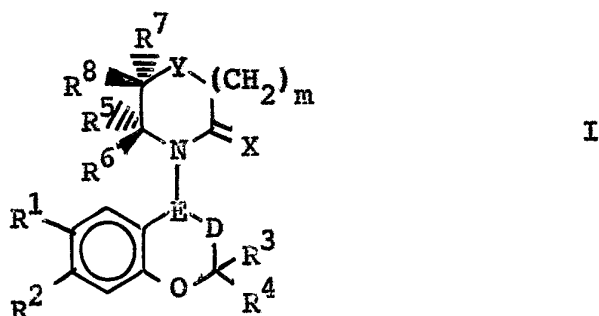
O AGENTE OFFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in dark ink, featuring a stylized, elongated horizontal stroke with a small loop at the end, and a vertical stroke extending downwards from the center.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZO[b]PIRANOS SUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I

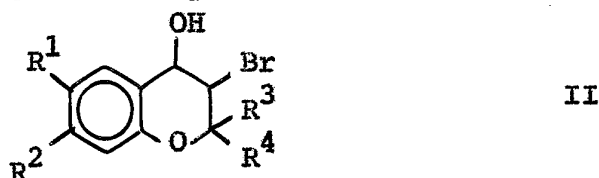


a) $\text{CH} - \text{CH}(\text{OH})$ ou

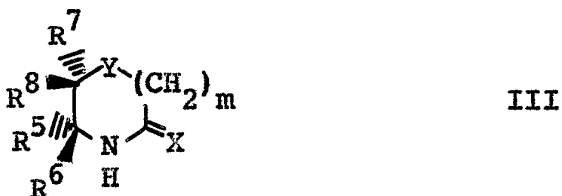
b) $\text{C} = \text{CH}$

que compreende nomeadamente

a) fazer-se reagir um composto de fórmula II

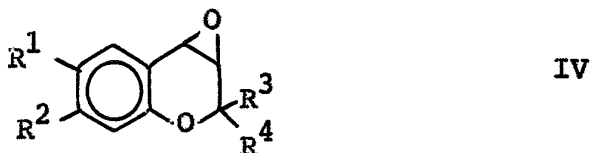


com um lactame ou tiolactame de fórmula III

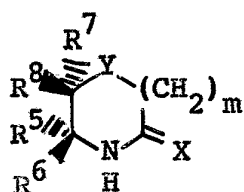


ou por

b) se fazer reagir um composto de fórmula IV



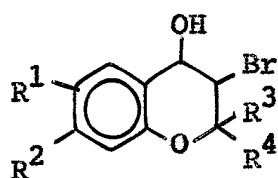
com uma amida ou tioamida heterocíclica de fórmula III



III

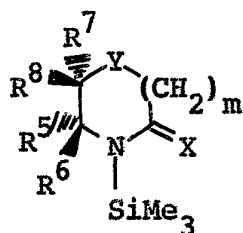
ou por

c) se fazer reagir um composto de fórmula II



II

com um composto de fórmula V



V