

413577

F.C. 9-V-75



P.- 53.968

Case F 2007 B Takeda's  
Case 59619

Int. Cl. C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

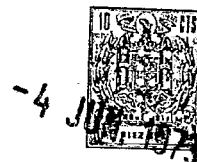
para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

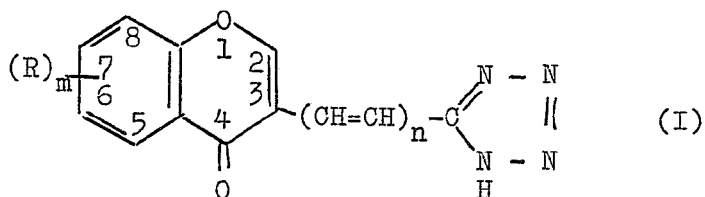
establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón.

por: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE CROMONA"  
(Clase Internacional C07d)



La presente invención se refiere a nuevos derivados de cromona que tienen una acción antialérgica efectiva, que se muestran en la fórmula general (I) siguiente:

5



10

donde m es 0, 1 ó 2, n es 0 ó 1, y cada uno de los R representa un átomo de halógeno, nitro, hidroxilo, alcoholo, incluyendo el caso en que los dos grupos alcoholo sobre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en las posiciones 5, 6, 7 y 8 forman un anillo de benceno con los dos átomos de carbono, alcoxi inferior, aciloxi, carboxilo que puede estar esterificado, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un grupo alcoholo o aralcoholo, o grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por un grupo acilo o un resto de hidrocarburo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la producción de estos derivados de cromona.

25

Hasta hoy día se han conocido muchas clases de

413577



5 agentes antihistamínicos, y algunos de ellos se han llega-  
do a emplear en la práctica. No obstante, los agentes an-  
tihistamínicos conocidos antedichos no son muy satisfac-  
torios, a causa de uno o más de inconvenientes tales como  
el mostrar una actividad antialérgica más bien baja y una  
toxicidad más bien alta, y el causar efectos secundarios  
(por ejemplos sedación, estimulación cardíaca y dolor de  
cabeza) durante una administración a largo plazo.

10 Además, la mayoría de los agentes antihistamíni-  
cos conocidos sólo muestran antagonismo hacia la histamina  
desprendida o producida en un cuerpo vivo, y, por lo tanto,  
no son satisfactorios como medicina para tratar enfermeda-  
des alérgicas causadas por una sustancia mediadora de la  
alergia, por ejemplo SRSA (sustancia de anafilaxis de reac-  
15 ción lenta) distinta de la histamina.

La inhibición de la secreción de mediadores  
químicos tales como la SRSA y la histamina es muy efectiva  
para el tratamiento de enfermedades alérgicas, por ejemplo  
el asma bronquial. Hasta ahora, sin embargo, nadie ha lo-  
20 grado sintetizar ningún compuesto que satisfaga este obje-  
to, al menos desde un punto de vista práctico o industrial.

En estas circunstancias, en la presente invención  
se han hecho estudios amplios, y se ha logrado sintetizar  
nuevos derivados específicos (I) de cromona definidos ante-  
riormente, que nunca habían sido sintetizados anteriormente.  
25

413577



También se ha encontrado inesperadamente en la presente invención que estos compuestos tienen una acción muy fuerte de prevención de la secreción de SRSA e histamina a partir de las células de un organismo viviente, y muestran también una toxicidad muy baja; además, muestran las acciones anteriores de un modo efectivo incluso por administración oral.

Dadas estas características, los compuestos de la presente invención pueden usarse como medicina efectiva para evitar y/o tratar enfermedades alérgicas, especialmente el asma bronquial y la rinitis, por medio de su administración oral. La presente invención se ha realizado sobre la base de estos descubrimientos.

Así pues, el objeto principal de la presente invención es proporcionar los derivados (I) de cromona y sus sales farmacéuticamente aceptables útiles como agente anti-alérgico efectivo, y otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la producción de estos compuestos.

En la fórmula general (I), el grupo alcoholilo representado por el símbolo R puede ser cualquiera recto, ramificado o cíclico que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. Pueden ser ejemplos típicos del grupo alcoholilo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo y ciclohexilo.

413577



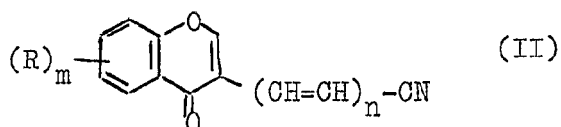
Entre ellos se prefieren, para fines prácticos, los grupos alcoholo inferior que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alcoxi inferior representado por el símbolo R puede ser preferiblemente el que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e isobutoxi. El grupo aciloxi representado por el símbolo R puede ser un grupo alcoholo inferior-carboniloxi cuyo resto de alcoholo es uno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y un grupo aril-carboniloxi. Ejemplos típicos del grupo aciloxi pueden ser acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y benzoiloxi. El grupo carboxilo R que puede estar esterificado está representado por la fórmula  $-COOR'$ , donde R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo aralcoholo. El grupo alcoholo inferior representado por el símbolo R' es uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo, y pueden ser ejemplos típicos del grupo aralcoholo representado por el símbolo R' el bencilo y el fenetilo. El grupo carboxamido sustituido por alcoholo representado por el símbolo R incluye los mono- ó di-sustituídos por alcoholo cuyo resto de alcoholo es un alcoholo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y los mono- o disustituídos por diaralcoholo (por ejemplo bencilo). Pueden ser ejemplos típicos de estos grupos la N-metil-carboxamida, N,N-dimetil-carboxamida,



N-etil-carboxamida, N,N-dietil-carboxamida, N-propil-carboxamida, N-bencil-carboxamida y N,N-dibencil-carboxamida. El grupo amino sustituido por acilo representado por el símbolo R incluye un grupo amino sustituido por un grupo alcoholo inferior-carbonilo cuyo resto de alcoholo es uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y un grupo amino sustituido por un grupo arilcarbonilo. Los ejemplos típicos de este grupo pueden ser acetilamino, propionilamino, butirilamino y benzoilamino. El grupo amino sustituido por hidrocarburo representado por el símbolo R incluye los mono- ó disustituídos por alcoholo inferior cuyo resto de alcoholo es uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono, los mono- o disustituídos por arilo (por ejemplo fenilo, naftilo) y los mono- ó disustituídos por aralcoholo (por ejemplo bencilo, fenetilo). Pueden ser ejemplos típicos de estos grupos al metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, fenilamino, difenilamino, bencilamino o fenetilamino. El átomo de halógeno representado por el símbolo R puede ser cloro, bromo, yodo y flúor.

En la presente invención, los compuestos objeto de la misma de la fórmula general (I) son producidos haciendo reaccionar el compuesto (II)

413577



5

donde R, m y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, con ácido hidrazoico o una sal del mismo.

La sal de ácido hidrazoico que puede emplearse en la presente invención incluye las sales de ácido hidra-  
 10 zoico con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como la azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida de magnesio, azida de calcio, azida de bario y azida de estroncio; las sales del ácido hidrazoico  
 15 con otros metales capaces de formar sales con ácido hidrazoico, tales como la azida de aluminio, azida de estaño, azida de zinc y azida de titanio; y las sales de ácido hidrazoico con amoníaco o aminas orgánicas (por ejemplo anilina, quinoleína, imidazol).

20 En la reacción de la presente invención, las sales de ácido hidrazoico con metales alcalinos pueden emplearse también en combinación, por ejemplo, con un ácido de Lewis tal como el cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro de zinc o tetracloruro de titanio, o cloruro  
 25 de amonio.

413577



-4

5 La cantidad de ácido hidrazoico, una sal del mismo o el ácido de Lewis, o su equivalente, usada en combinación con la sal de ácido hidrazoico, es generalmente de aproximadamente 1 a 7 moles por mol del compuesto de partida (II) para fines prácticos.

10 En general, es deseable efectuar la reacción en un disolvente orgánico. Un ejemplo de disolvente son los hidrocarburos, tales como el benceno, tolueno, éter de petróleo; los éteres, tales como el tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico y éter dimetílico de etilenglicol; la dimetilformamida, la formamida; el dimetilsulfóxido. Aunque las condiciones de reacción que incluyen los factores de temperatura y tiempo son ampliamente opcionales, generalmente es conveniente efectuar la reacción a temperatura  
15 ambiente o hasta aproximadamente 150°C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 días.

20 Cuando se usa una sal de ácido hidrazoico como uno de los compuestos de partida, la reacción de esta invención produce el compuesto buscado de la fórmula general (I) en forma de la sal correspondiente al hidrazoato usado, debido a la función ácida del anillo de tetrazol. No obstante, esta sal puede convertirse fácilmente en el compuesto (I) objeto de la invención, que posee un anillo de tetrazol libre, tratándola con un ácido adecuado (por ejemplo  
25 un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

413577

-4



5 El compuesto objeto de la fórmula general (I) que puede obtenerse de la manera antedicha, puede aislarse y purificarse por procedimientos que son convencionales per se (por ejemplo extracción, cromatografía, recristalización, etc).

10 Cuando el compuesto de la fórmula general (I) objeto de la invención es sustituido por grupo(s) alcoxi o aciloxi, estos grupos alcoxi y aciloxi pueden convertirse en grupos hidroxilo por procedimientos de desalcoholación o desacilación convencional (por ejemplo hidrólisis con un hidrácido tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, y con un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico).

15 Además, cuando el compuesto objeto de la invención, de la fórmula general (I) es sustituido por grupo(s) acilamino, el grupo acilamino puede convertirse en grupo(s) amino en condiciones similares a las condiciones anteriores de hidrólisis que se usan convencionalmente para la escisión de enlaces de amida. Por el contrario, cuando el  
20 compuesto objeto de la fórmula general (I) está sustituido por grupo(s) hidroxilo, amino o carboxilo, estos grupos pueden convertirse en grupos aciloxi, acilamino, carboxilo esterificado o carboxamida, que pueden sustituirse por acilación, esterificación o amidación convencional. Además,  
25 cuando el compuesto objeto de la fórmula general (I) tiene



un anillo de tetrazol libre, puede convertirse en una sal de amina orgánica, una sal de metal alcalino o una sal de amonio haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (I) con una amina orgánica, por ejemplo etanolami-  
5 na, dimetilefedrina, 1-(3,5-dihidroxifenil)-L-isopropilaminoetanol, isoproterenol, dextrometorfano, Hetrazan (dietilcarbamazina), dietilamina o trietilamina; un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; carbonato de metal alcalino, por ejemplo  
10 carbonato de sodio o carbonato de potasio; o amoníaco de una manera convencional per se, por ejemplo mezclando y calentando los reactivos conjuntamente en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo agua, alcohol, dioxano, tetrahidrofurano).

15 El compuesto objeto de la invención (I) así producido, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y sobre todo las sales con las aminas orgánicas citados antes específicamente, tienen una acción antialérgica efectiva y son útiles como medicinas para enfermedades alérgicas, ta-  
20 les como el asma bronquial alérgica, dermatitis alérgica, rinitis alérgica y fiebre del heno.

Además, como las sales de metales alcalinos y las sales de aminas orgánicas del compuesto (I) son altamente solubles en agua, y las disoluciones así formadas son esta-  
25 bles, se prestan bien por sí mismas para fabricar prepara-

413577



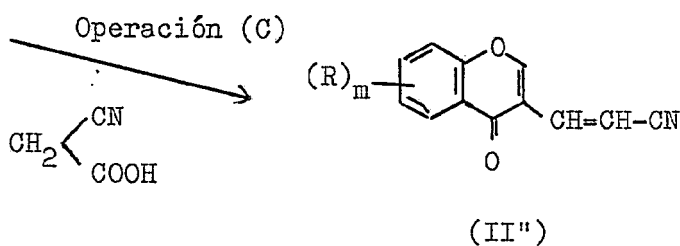
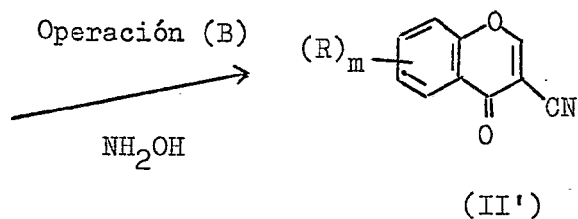
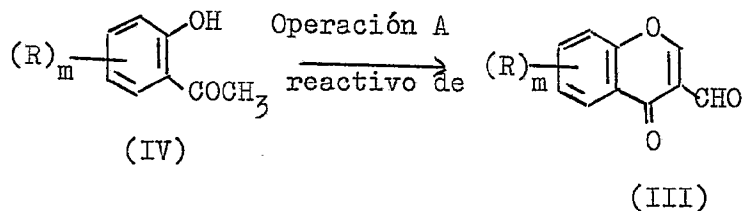
ciones farmacéuticas tales como inyecciones y disoluciones.

5 Cuando los compuestos de la fórmula general (I),  
o sus sales farmacéuticamente aceptables, se emplean como  
agentes antialérgicos para el tratamiento o prevención  
de las enfermedades alérgicas anteriores, estos compues-  
tos son administrados per se o en forma de una composi-  
ción farmacéuticamente aceptable, en mezcla con excipien-  
tes o coadyuvantes adecuados y convencionales.

10 La composición farmacéutica puede tomar la for-  
ma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones,  
inyecciones, ungüentos, pulverizaciones o inhalantes en  
aerosol, y pueden administrarse por vía oral o parenteral.  
Especialmente, los compuestos de la presente invención  
muestran una acción efectiva por administración oral, y  
15 por lo tanto son muy ventajosos desde un punto de vista  
práctico.

Las dosis diarias usuales de los compuestos de  
la presente invención están comprendidas en el intervalo  
de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, y de modo  
20 más preciso de aproximadamente 50 a 500 mg por administra-  
ción oral, y aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg,  
por administración parenteral por persona adulta.

Uno de los compuestos de partida (II) de la pre-  
sente invención puede producirse, por ejemplo, por el pro-  
cedimiento siguiente:  
25



donde R y m tienen el mismo significado definido anteriormente.

La reacción de la operación (A) se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV) con reactivo de Vilsmeier, que consta de equivalente-mol(es) de dimetilformamida y cloruro de ácido tal como oxiclورو de fósforo, tetracloropirofosfato, cloruro de tionilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo, etc. en presencia o au-

413577

-4



sencia de un disolvente inerte adecuado. Como disolvente puede emplearse cualquiera que no obstaculice la reacción. Son ejemplos típicos de disolvente el benceno, éter dietílico, bencina de petróleo, cloroformo, o sus mezclas.

5                   La cantidad de la dimetilformamida y el cloruro de ácido del reactivo de Vilsmeier es usualmente de no menos de 2 moles como mínimo, y preferiblemente 10 a 12 moles por mol de un compuesto de la fórmula general (IV), respectivamente. La reacción puede transcurrir a temperatura ambiente bajo presión atmosférica, pero si es necesario puede efectuarse por calentamiento hasta el punto de ebullición de la dimetilformamida o del disolvente usado, o enfriamiento a  $-30^{\circ}\text{C}$ , o bajo calentamiento y presión elevada. El tiempo de reacción varía con las condiciones  
10                   de reacción, tales como la temperatura, presión o clases de cloruro de ácido y disolvente usados, pero en general es de 25 minutos a 24 horas.

                  La reacción de la operación (B) es efectuada preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (III) con hidroxilamina, en presencia de un  
20                   disolvente adecuado tal como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol y propanol) o éter (por ejemplo dioxano y tetrahidrofurano).

                  Aunque la hidroxilamina puede ser la base libre,  
25                   es preferible emplear el clorhidrato correspondiente. La



cantidad de este reactivo es usualmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 moles por mol del compuesto (III).

Las condiciones de reacción que incluyen la temperatura y el tiempo de reacción son ampliamente opcionales, y usualmente es suficiente efectuar la reacción a 0º a 150ºC durante 1 a 24 horas.

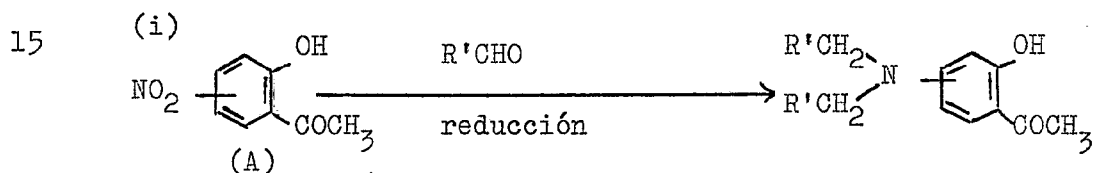
La reacción de la operación (C) se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (III) con ácido cianoacético en un disolvente y en presencia de una base. La cantidad de ácido cianoacético a emplear en esta reacción es usualmente de aproximadamente 1 a 2 moles por mol del compuesto de la fórmula general (III).

El disolvente es ilustrado por hidrocarburos tales como el benceno, éter de petróleo, etc; éteres, tales como éter metílico, éter etílico, etc., y alcoholes tales como metanol, etanol, etc. La base es ilustrada por aminas terciarias tales como la trimetilamina, trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, etc.; compuestos heteroaromáticos, tales como la piridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, quinoleína, 2-metilquinoleína, imidazol, 2-metilimidazol, etc. Entre estos compuestos, los más deseables son los compuestos heteroaromáticos para todos los fines prácticos. Puede esperarse que las bases actúen también como disolvente de reacción. Las condiciones de reacción que incluyen la temperatura y el tiempo no pue-

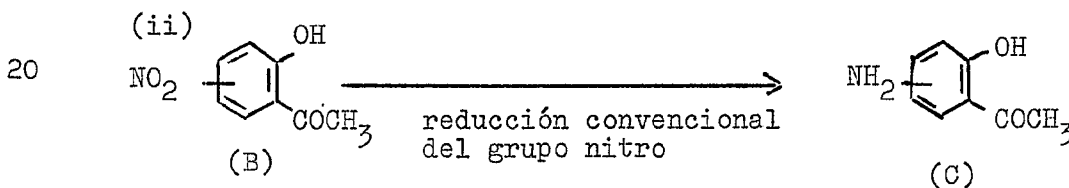


den indicarse de modo general, ya que dependen del tipo de disolvente y de los compuestos de partida a emplear. Hablando en términos generales, es deseable efectuar la reacción a temperatura desde la ambiente hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente usado, aunque se puede efectuar la reacción a una temperatura reducida, si se necesita. El tiempo de reacción es, usualmente, de aproximadamente varios minutos a aproximadamente 10 horas.

10 Incidentalmente, el compuesto (IV) anterior en el que R es un grupo amino que puede estar sustituido por un grupo alcoholo, puede producirse, por ejemplo, por los procedimientos siguientes:



(donde R' es alcoholo inferior o hidrógeno)



25 El compuesto (IV) anterior en el que R es un grupo amino que está sustituido por un grupo alcoholo, aralcoholo-



lo o acilo puede producirse también haciendo reaccionar el compuesto (C) con un agente convencional de alcoholación, aralcoholación o acilación.

5 Por ejemplo, el compuesto (IV) en el que R es un grupo dimetilamino se produce como sigue:

En una mezcla de 10 partes en peso de 2-hidroxi-  
-5-nitroacetofenona en 200 partes en volumen de metanol y  
22 partes en volumen de disolución acuosa de formaldehido  
al 37%, se introducen a 25°C 5500 partes en volumen de  
10 hidrógeno, en presencia de 2 partes en peso de catalizador de paladio sobre carbono y 5 partes en volumen de ClH 2N. El material resultante es filtrado y concentrado para dar 5-dimetilamino-2-hidroxiacetofenona en forma de agujas amarillas que funden a 75-76,5°C.

15 Para dar una explicación adicional de la presente invención se dan las siguientes Referencias y Ejemplos, en los que la palabra "parte(s)" es en peso, a no ser que se indique otra cosa, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s)" en volumen" corresponde a la que hay entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

20

#### Referencias

Reacción de la operación (A):

25 En 80 partes en volumen de dimetilformamida se

413577



5 disuelven 25 partes de ortohidroxiacetofenona, y, mientras la disolución es enfriada exteriormente a aproximadamente -20°C con acetona-hielo seco, se añaden gota a gota a la disolución 80 partes en volumen de ácido tetracloropirofosfórico. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 13 horas. Después, la mezcla de reacción es vertida en agua de hielo y los cristales resultantes se recuperan por filtración, se lavan con agua y etanol, y finalmente se recristalizan a partir de acetona. El procedimiento de 4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído en forma de cristales incoloros que funden a 152-153°C.

10

Análisis para C H O : Calculado: C73,97; H 4,14  
18 12 4                    Encontrado: C73,88; H 4,23

15                    Cuando se emplean, respectivamente, dietilformamida y fenilmetilformamida en lugar de dimetilformamida en el procedimiento anterior, se producen respectivamente 4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído.

20                    Por un procedimiento similar a la referencia anterior, se sintetizan los compuestos siguientes.



Materiales de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente recristalizado	Punto de fusión °C
2-hidroxi-5-cloroacetofenona + dimetilformamida	6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Escamas blancas / acetona	166-168
2-hidroxi-5-nitroacetofenona + dimetilformamida	6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Prismas amarillo pálido / acetona	163-164
2-hidroxi-3,5-dimetilacetofenona + dimetilformamida	6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Agujas incoloras / Dimetilformamida + acetona	186-187
2-hidroxi-3,5-dibromoacetofenona + dimetilformamida	6,8-dibromo-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Agujas incoloras / Acetona	177-179
2-hidroxi-5-dimetilaminoacetofenona + dimetilformamida	6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Agujas amarillas / Dimetilformamida + acetona	153-154,5
2-hidroxi-5-isopropilacetofenona + dimetilformamida	6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Agujas amarillas / Acetato de etilo + éster petróleo.	98-99,5
2-hidroxi-5-propilacetofenona + dimetilformamida	6-propil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Escamas amarillas / Ligroína + acetato etilo	100-102
2-hidroxi-5-n-butilacetofenona + dimetilformamida	6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Agujas incoloras / Ligroína + ciclohexano	86,5-88,5

413577



Materiales de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente re-cristalizado	Punto de fusión °C
2-hidroxi-5-metilacetofenona + dimetilformamida	6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Escamas incoloras / Acetona	174-175
2-hidroxi-4-metoxiacetofenona + dimetilformamida	7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Agujas amarillo pálido / Acetona	188-190
2-hidroxi-5-metoxiacetofenona + dimetilformamida	6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Placas amarillo pálido / Acetona	165-166
2-hidroxi-6-metoxiacetofenona + dimetilformamida	5-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Placas amarillo pálido / Acetona	115-116
2-hidroxi-5-etil-acetofenona + dimetilformamida	6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Escamas incoloras / Acetato de etilo	109-111
2-hidroxi-6-acetoxi-acetofenona + dimetilformamida	5-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Agujas incoloras / Acetona	174,5-176,5
2-hidroxi-4-acetoxi-acetofenona + dimetilformamida	7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Agujas amarillo pálido / Acetona	155-156



Materiales de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente re-cristalizado	Punto de fusión °C
2-hidroxi-5-carboxiacetofenona + dimetilformamida	6-carboxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Cristales incoloros	Acetona	271,5-273,5 (se descomp)
2,4-dihidroxiacetofenona + dimetilformamida	7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Prismas amarillos	DMF + acetona + H <sub>2</sub> O	266,5-268,5 (se descomp)
2-hidroxi-5-acetaminoacetofenona + dimetilformamida	6-acetamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Polvo amarillo pálido	Acetona	231-233

15 Reacciones de la operación (B) y (C):

Referencia 1

2,52 partes de 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido se mezclan bien con 2,10 partes de clorhidrato de hidroxilamina, seguido por la adición de 30 partes en volumen de alcohol etílico de 95% en peso y 0,5 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La totalidad de la mezcla se somete a reflujo durante 6 horas, y se enfría. El precipitado resultante se recupera por filtración, se trata con carbono activado y se recristaliza a partir de etanol. Este procedimiento da 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo en forma de cristales incoloros.

20

25

413577

-4 JUN



Punto de fusión: 177-178°C.

Análisis para  $C_{10}H_5NO_2$ : Calculado: C 70,17; H 2,95; N 8,19

Encontrado: C 70,00; H 2,80; N 8,13

5 Referencia 2

Una mezcla de 10,44/partes de 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído y 5,4 partes de ácido cianoacético es calentada en un baño de aceite a 110°C, y a la mezcla se añaden gota a gota 25 partes en volumen de piridina, durante aproximadamente 30 segundos, y después de este tiempo toda la mezcla es calentada durante 8 minutos. Después de enfriada, los cristales separados se recuperan por filtración, se tratan con carbono activado y se recristalizan tres veces a partir de etanol. Este procedimiento da trans-3-(4-oxo-4H-1-benzopiran-13-il)-acrilonitrilo en forma de prismas de color amarillento pálido. Punto de fusión 192-194°C.

15 Análisis para  $C_{12}H_7NO_2$ : Calculado: C 73,09; H 3,58; N 7,10

Encontrado: C 73,48; H 3,60; N 7,10

20 Por procedimientos similares al anterior procedimiento se sintetizan los compuestos siguientes:

413577 - 4



Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas incoloras / Etanol	152,5-153,5
6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Cristales incoloros / Etanol	123-124
6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Prismas amarillos / Metanol	210-213
6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas incoloras / Etanol	194-195
6-n-hexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-n-hexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Placas incoloras / Etanol + hexano	55
7-n-butoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-n-butoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Placas amarillo pálido / Benceno -n-hexano	120-121

413577



-4 JUN. 1973

Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillas / Cloroformoacetato de etilo	167-168
3-formilbenzo(h)cromona	3-cianobenzo(h)cromona	Placas pardas pálidas / Acetona	229-230 (se descompone)
3-formilbenzo(f)cromona	3-cianobenzo(f)cromona	Agujas incoloras / Etanol	194,5-195,5
6-ciclohexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-ciclohexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Placas pardas pálidas / Metanol	164-165
6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido / Etanol	102-104
6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido / Etanol	118-120

413577



Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido / Metanol	191-193
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	Agujas incoloras / Etanol	94-95
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	Trans-3-(6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-il)-acrilonitrilo	Agujas incoloras / Ligroína-benceno	124-126
6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	Placas incoloras / Metanol-cloroformo	211-213
7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	Agujas incoloras / Etanol	278-280
6-etoxicarbonil-4-oxo-4H-benzopirán-3-carboxaldehído	6-etoxicarbonil-5-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	Agujas incoloras / Benceno	164-165

413577

-4



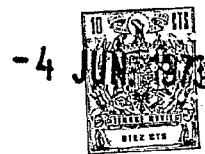
Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas incoloras	acetona	196-198
7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	cristales vellosos incoloros	etanol	182-183 (se descompone)
7-benzoiloxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-benzoiloxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	placas	etanol tetrahidrofurano	200-202
6,7-dihidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6,7-dihidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Polvo pardo pálido	Dimetilformamida-agua	más de 300

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

A 100 partes en volumen de tetrahidrofurano seco se añaden 4,28 partes de cloruro de aluminio anhidro triturado, 2,50 partes de 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo y 4,18 partes de azida de

413577



5 sodio, en este orden, y la totalidad de la mezcla es sometida a reflujo bajo agitación durante 23 horas. Después se añaden a la mezcla resultante 35 partes en volumen de ácido clorhídrico al 15% en peso, seguido de separación del tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. El residuo sólido resultante es recuperado por filtración y recristalizado a partir de dimetilformamida. Este procedimiento da 3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas vellosas incoloras.

10 Punto de fusión: 284-285°C (se descompone con formación de espuma)

Análisis para  $C_{10}H_6N_4O_2$ : Calculado  $\phi$ : C 56,07; H 2,82; N 26,16

Encontrado : C 56,16; H 2,60; N 26,27

15 Ejemplo 2

Con agitación, se añaden 4,6 partes de cloruro de aluminio anhidro a 100 partes en volumen de tetrahidrofurano seco, seguido por adición de 3,11 partes de trans-3-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-acrilonitrilo y 4,5 partes de azida de sodio. La mezcla completa es sometida a reflujo durante 28 horas, y después se añaden a la mezcla resultante 35 partes en volumen de ácido clorhídrico al 15% en peso, y finalmente se separa el tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante es recuperado por filtración y recristalizado a partir de

20

25

413577



metanol, dimetilformamida-agua, y después a partir de metanol. Este procedimiento da trans-1-(4-oxo-4H-1-benzopiranz-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etileno en forma de agujas de color amarillo claro. Punto de fusión: 254,5-255°C (se descompone con formación de espuma).

Análisis para  $C_{12}H_8N_4O_2$ : Calculado C 60,00; H 3,36; N 23,32  
Encontrado C 59,98; H 3,25; N 23,15.

Espectro de masas : m/e 240 ( $M^+$ ), 212, 196

Por procedimientos similares al procedimiento descrito anteriormente se sintetizan los compuestos siguientes.

Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiranz-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-metilcromona	Escamas incoloras	Dimetilformamida	258-259 (se descompone)
6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiranz-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona	Agujas incoloras	Dimetilformamida-agua	217-218
6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopiranz-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-clorocromona	Agujas incoloras	Dimetilformamida-agua	267,5 (se descompone)

413577



Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-metoxicromona	Agujas verdes incoloras / Dimetilformamida-agua	281-282 (se descompone con espumación)
6-n-hexil-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-n-hexilcromona	Placas incoloras / Dimetilformamida-metanol	207-210
7-n-butoxi-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-n-butoxicromona	Columnas incoloras / Dimetilformamida-acetona	236-238 (se descompone con espumación)
6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-dimetilaminocromona	Polvo cristalino naranja / Dimetilformamida-agua	303-305 (se descompone con espumación)
3-cianobenzol/h/cromona	3-(1H-tetrazol-5-il)benzo/h/cromona	Rombos pardo / Dimetilformamida-agua	303-305 (se descompone con espumación)
3-cianobenzol/f/cromona	3-(1H-tetrazol-5-il)benzo/f/cromona	Prismas incoloros / Dimetilformamida-agua	282-285 (se descompone con espumación)
6-ciclohexil-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-ciclohexilcromona	Agujas incoloras / Metanol-tetrahydrofurano.	252-253

413577

-4



Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-n-propilcromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida-metanol	214-215
6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-isopropilcromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida-metanol	222-223
7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-metoxicromona	Prismas incoloros / Dimetilformamida	277-279
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-n-butilcromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida-metanol	206-209
Trans-3-(6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3)-acrilonitrilo	Trans-1-(6-n-butil-4-oxo-1-benzopirán-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)etileno	Agujas finas amarillo pálido / Dimetilformamida-acetona	247,5-250
6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-nitrocromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida	285-286 (se descompone con espumación)

413577

-4



Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-hidroxicromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida -agua	superior a 300
6-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-aminocromona	Placas amarillo rojizas / Dimetilformamida -agua	superior a 300
6-etoxicarbonil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etoxicarbonilcromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida -acetona	271-273 (se descompone con espumación)
6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6,8-dimetilcromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida	274-275 (se descompone con espumación)
7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-acetoxicromona	Microcristales incoloros / Dimetilformamida	247-248 (se descompone con espumación)
7-benzoiloxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-benzoiloxicromona	Placas incoloras / Dimetilformamida -etanol	243-245

413577

-4



Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
6,7-dihidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-7-dihidroxi-cromona	Agujas incoloras / Dimetilformamida-agua.	Superior a 300

### Ejemplo 3

A 140 partes de disolución acuosa que contiene 8 partes de carbonato de sodio, se añaden 20 partes de 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona, y se calienta a continuación. Después de enfriar, la parte insoluble se separa por filtración y las aguas madres resultantes se enfrían. Este procedimiento da 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona de sodio en forma de cristales amarillos pálidos que funden a 286-288°C (se descomponen).

10 Análisis para  $C_{12}H_9N_4O_2Na \cdot 2H_2O$ :

Calculado: C 48,00; H 4,36; N 18,66

Encontrado: C 48,02; H 4,46; N 18,76

15

21-5-73

-31-

413577



Ejemplo 4

0,112 partes de 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromo-  
na y 0,0895 partes de DL-metilefedrina se añaden a 5 partes  
de etanol, con agitación. La disolución resultante es con-  
centrada hasta sequedad, y el residuo precipitado es re-  
cristalizado a partir de 2 partes de etanol. Este procedi-  
miento da sal de 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona DL-me-  
tilefedrina, en forma de placas incoloras que funde a  
172°C.

10 Análisis para  $C_{23}H_{27}O_3N_5$ :

Calculado: C 65,53; H 6,45; N 16,61

Encontrado: C 65,79; H 6,52; N 16,44

15 Por un procedimiento similar al descrito ante-  
riormente se obtienen los compuestos siguientes.

413577 -4



Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina / Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona + dietanolamina	Sal de dietanolamina	Placas incoloras / Etanol	150
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona + monoetanolamina	Sal de monoetanolamina	Agujas incoloras / Etanol	152
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona + dietilamina	Sal de dietilamina	Escamas incoloras / Etanol-éter etílico	223

### Ejemplo 5

0,244 partes de 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-metoxicromona se añaden a 8 partes de ácido yodhídrico de 57% en peso, y la mezcla completa se calienta a 140°C durante 2 horas.

5

La parte insoluble resultante se recoge por filtración y se recristaliza a partir de dimetilformamida-agua, con lo que se obtiene 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-hidroxycromona en forma de agujas incoloras que funden a más de 300°C.

10

413577



Análisis para  $C_{10}H_6N_4O_3$ :

Calculado: C 52,18; H 2,63; N 24,34

Encontrado: C 51,81; H 2,68; N 24,16

5 Espectro infrarrojo (Brk),  $cm^{-1}$  : 1635, 1610, 1588 (cromona),  
1540

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 10,5 (1H, ancha, OH),  
9,25 (1H, singulete,  
 $C_2$ -H), 7,2- 7,8 (3H,  
multiplete)

10

### Ejemplo 6

A continuación se dan algunos ejemplos de recetas  
prácticas en las que se utilizan los compuestos de esta in-  
vención como remedio para una enfermedad alérgica:

15

A. (Tableta)

	(1) 3-(1H-tetrazol-5-il-6-etilcromona	20 mg
	(2) Lactosa	35 mg
20	(3) Almidón de maíz	150 mg
	(4) celulosa microcristalina	30 mg
	(5) estearato de magnesio	5 mg
		<hr/>
		240 mg por ta- bleta

25

413577

-4 J



(1), (2), (3), 2/3 partes de la cantidad de (4) y la mitad de (5) se mezclan a fondo, y después la mezcla es granulada. El 1/3 de (4) y la mitad de (5) restante se añaden a los gránulos y se comprimen en tabletas. Las tabletas así preparadas pueden recubrirse además con un agente adecuado de recubrimiento, por ejemplo azúcar.

B. (Cápsula)

	(1) 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona	20 mg
10	(2) lactosa	102 mg
	(3) celulosa microcristalina	70 mg
	(4) estearato de magnesio	8 mg
		<hr/>
		200 mg pcr
		cápsula

(1), (2), (3) y la mitad de (4) se mezclan a fondo, y después se granula la mezcla. La mitad restante de (4) se añade a los gránulos y el conjunto se introduce en una cápsula de gelatina.

C. (Inyección)

20	(1) 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona de sodio	10 mg
	(2) inositol	100 mg
	(3) alcohol bencílico	20 mg

Todos los ingredientes se disuelven en agua hasta completar 2,0 mililitros de la disolución (pH 7,5) que sirven como inyección.

413577



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón el 12 de Abril de 1972 con el nº 37235/1972, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

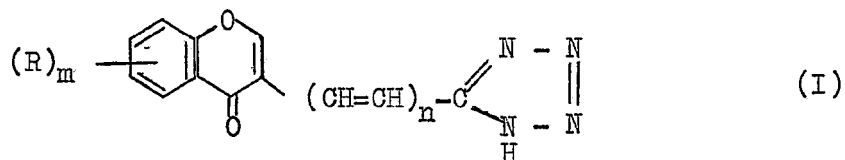
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un método para la producción de derivados de cromona de la fórmula general

20



25

en la que  $m$  es 0, 1 ó 2,  $n$  es 0, 1 ó 2, y cada uno de los R representa un átomo de halógeno, nitro, hidroxilo, alcoholilo, incluyendo el caso en que los dos grupos alcohili-

6-12-74

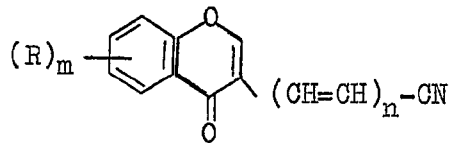
- 36 -

413577



1901-1974

lo sobre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en las posiciones 5, 6, 7 y 8 forman un anillo de benceno con los dos átomos de carbono, alcoxi inferior, aciloxi, carboxilo que puede estar esterificado, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un grupo alcoholo o aralcoholo, o un grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por un grupo acilo o un resto de hidrocarburo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que R, m y n tienen el mismo significado definido anteriormente, con ácido hidrazoico o una sal del mismo.

2ª.- Un método para la producción de derivados de cromona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

413577



19 DIC. 1974

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas es  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 DIC. 1974

5

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.

6-12-74  
jui

- 38 -