



19 DIC 1974

P.- 59.200

Case F 2007 B
Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

433109

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

Int. Cl. C07D 311/74 // A61K 31/35;
C07D 257/04

establecida en 27, Dosnomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japon.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS
PARA LA SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE CROTONA"

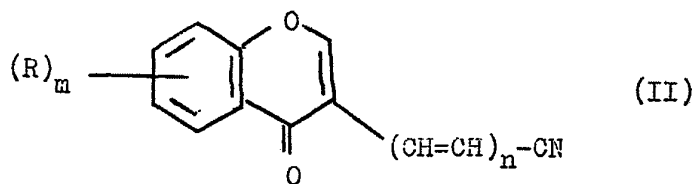
(Clase Internacional C07d)

POOR
QUALITY



El presente invento se refiere a un método para la producción de compuestos nuevos y útiles que se representan por la fórmula general siguiente (II)

5



10

en la que n es 0 ó 1, m es 0, 1 ó 2 cuando cada uno de los R representa halógeno, nitro, alcoholo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoholo cíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono o butadienileno (-CH=CH-CH=CH-) que forma un anillo de benceno con cuales

15

quiera de dos átomos adyacentes en las posiciones 5, 6, 7 y 8, -CCOR', en donde R' es hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un grupo alcoholo o

20

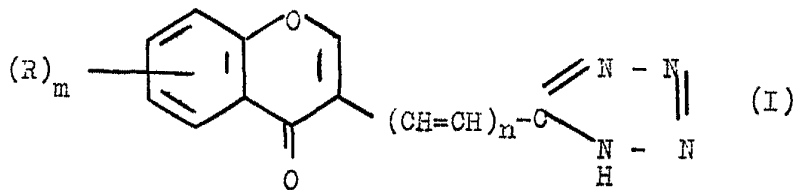
aralcoholo inferior o un grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por R'CO-, en donde R' es un alcoholo o arilo de cadena recta o ramificada, o alcoholo inferior, aralcoholo, o arilo, m es 0 ó 1 cuando cada uno de los R representa hidróxi, alcoxi inferior o R'COO-, en donde R' es un grupo alcoholo o arilo de cadena recta

25



o ramificada.

Los compuestos (II) son útiles para preparar, por ejemplo, nuevos derivados de cromona que tienen una acción antialérgica eficaz y que se representan por la fórmula general (I)



15 en donde m es 0, 1 ó 2, n es 0 ó 1, y cada uno de los R representa halógeno, nitro, hidroxilo, alconilo incluyendo un caso en el que dos grupos alconilo en dos cualesquiera de los átomos de carbono adyacentes en las posiciones 5, 6, 7 y 8 forman un anillo bencénico con los dos átomos de carbono, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi que puede estar esterificado, carboxamida que puede estar

20 no sustituida o sustituida por al menos un grupo alconilo o aralcoholo, o un grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por un grupo acilo o un residuo hidrocarbonado, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Hasta hoy día se han conocido muchas clases de agentes antihistamínicos, y algunos de ellos se han lle-



gado a emplear en la práctica. No obstante, los agentes antihistamínicos conocidos antedichos no son muy satisfactorios, 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.

Además, la mayoría de los agentes antihistamínicos 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 enfermedades alérgicas causadas por una sustancia mediadora de la alergia, por ejemplo SRSA (sustancia de anafilaxis de reacción 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 logrado sintetizar ningún compuesto que satisfaga este objeto, 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 sin-



tetizar nuevos derivados específicos (I) de cromona de-
finidos anteriormente, que nunca habían sido sinteti-
zados anteriormente.

5 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 his-
tamina a partir de las células de un organismo viviente,
y muestran también una toxicidad muy baja; además, mues-
tran las acciones anteriores de un modo efectivo inclu-
10 so por administración oral.

Dadas estas características, los compuestos de
fórmula (I) pueden usarse como medicina efectiva para
evitar y/o tratar enfermedades alérgicas, especialmente
el asma bronquial y la rinitis, por medio de su adminis-
15 tración oral.

En las fórmulas generales (I) y (II), el gru-
po alcohilo 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
20 grupo alcohilo el metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, ci-
clopentilo, hexilo y ciclohexilo. Entre ellos se prefie-
ren, para fines prácticos, los grupos alcohilo inferior
que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alcoxi
25 inferior representado por el símbolo R puede ser prefe-



riblemente el que tenga de 1 a 4 átomos de carbono,
tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi
e isobutoxi. El grupo aciloxi representado por la
fórmula $R'COO-$ puede ser un grupo alcoholo inferior-
5 -carboniloxi cuyo resto de alcoholo es uno que tiene
de 1 a 3 átomos de carbono, y un grupo aril-carboni-
loxi. Ejemplos típicos del grupo aciloxi pueden ser
acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y benzoiloxi. El
grupo carboxilo R que puede estar esterificado está
10 representado por la fórmula $-COOR'$, donde R' represen-
ta un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior
que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo aral-
coholo. El grupo alcoholo inferior representado por el
símbolo R' es uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono,
15 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
20 alcoholo cuyo resto de alcoholo es un alcoholo inferior
que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y los mono- o disus-
tituídos por diaralcoholo (por ejemplo bencilo). Pue-
den ser ejemplos típicos de estos grupos la N-metil-car-
boxamida, N,N-dimetil-carboxamida, N-etil-carboxamida,
25 N,N-dietyl-carboxamida, N-propil-carboxamida, N-bencil-



19 DIC. 1974

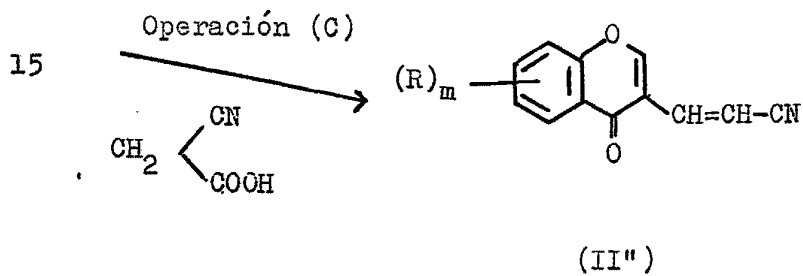
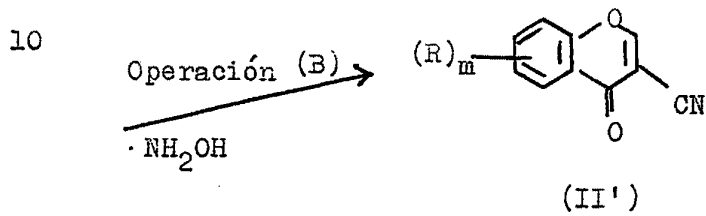
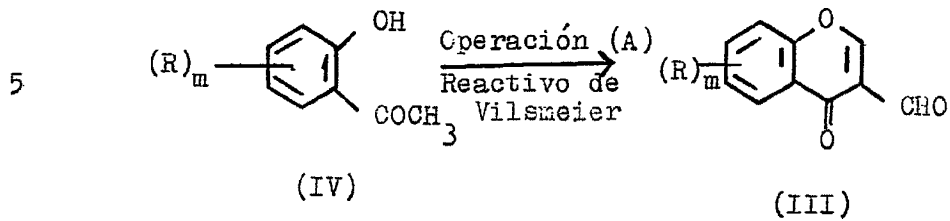
-carboxamida y N,N-dibencil-carboxamida. El grupo amino sustituido por grupo acilo que se representa por R'CO- incluye un grupo amino sustituido por un grupo alcoholo inferior-carbonilo cuyo resto de alcoholo es uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y un grupo amino sustituido por un grupo arilcarbonilo. 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.

Uno de los compuestos (II) del presente invento puede producirse, por ejemplo, por el procedimien-

25



to siguiente:



20 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-
25 te-mol(es) de dimetilformamida y cloruro de ácido tal

19 DICIEMBRE 1974

como oxiclорuro de fósforo, tetracloropirofosfato, cloruro de tionilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo, etc. en presencia o ausencia 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.

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°C , o bajo calentamiento y presión elevada. El tiempo de reacción varía con las condiciones 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 disolvente adecuado tal como alcoholes (por ejemplo



metanol, etanol y propanol) o éter (por ejemplo dioxano y tetrahidrofurano).

5 Aunque la hidroxilamina puede ser la base libre, es preferible emplear el clorhidrato correspondiente. La cantidad de este reactivo es usualmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 moles por mol de compuesto (III).

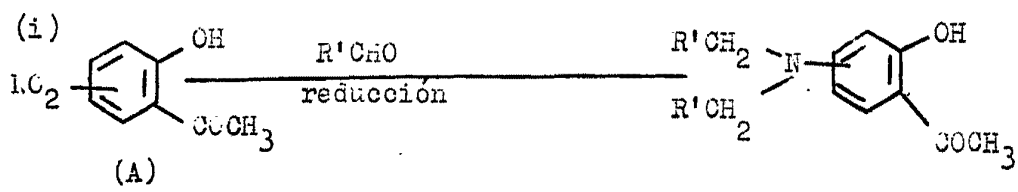
10 Las condiciones de reacción que incluyen la temperatura y el tiempo de reacción son ampliamente opcionales, y usualmente es suficiente efectuar la reacción a 0° a 150°C durante 1 a 24 horas.

15 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).

20 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,
25 N-metilpirrolidina, etc.; compuestos heteroaromáticos,

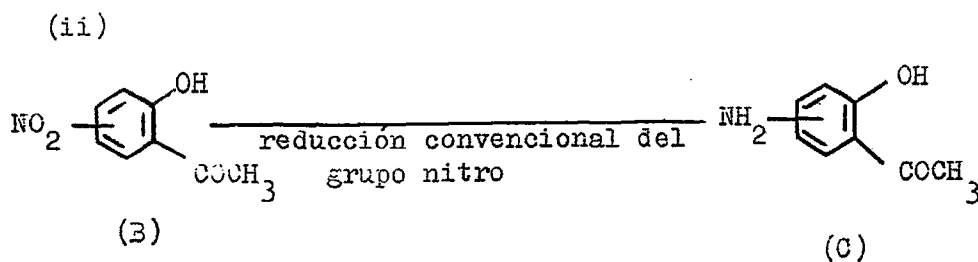
tales como la piridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, quinoleína, 2-metilquinoleína, imidazol, 2-metilimidazol, etc. Entre estos compuestos, los más deseables son los compuestos heteroaromáticos para todos los fines prácticos. Puede esperarse que las bases actúen también como disolvente de reacción. Las condiciones de reacción que incluyen la temperatura y el tiempo no pueden 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.

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)

19 DIC. 1974



El compuesto (IV) anterior en el que R es un grupo amino que está sustituido por un grupo alcohol, aralcoholo o acilo puede producirse también haciendo reaccionar el compuesto (C) con un agente convencional de alcoholación, aralconilación o acilación.

10

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 formaldehído al 37%, se introducen a 25°C 5500 partes en volumen de 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

20

Los compuestos deseados de la fórmula general (I) se producen haciendo reaccionar el compuesto (II)

25



19 DEC. 1974

con ácido hidrazoico o una sal del mismo.

La sal de ácido hidrazoico que puede emplearse en la reacción anterior incluye las sales de ácido hidrazoico con metales alcalinos o metales alcalino-térreos, 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 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).

En la reacción, 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 de amonio.

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 (II) para fines prácticos.

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 tetrahydrofurano,
dioxano, éter etílico y éter dimetílico de etilenglicol;
la dimetilformamida, la formamida; el dimetilsulfóxido.
Aunque las condiciones de reacción que incluyen los fac-
5 tores de temperatura y tiempo son ampliamente opciona-
les, generalmente es conveniente efectuar la reacción
a temperatura ambiente o hasta aproximadamente 150°C
durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 días.

10 Cuando se usa una sal de ácido hidrazoico co-
mo uno de los compuestos de partida, la reacción produce
el compuesto 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)
15 objeto de la invención, que posee un anillo de tetrazol
libre, tratándola con un ácido adecuado (por ejemplo un
ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfú-
rico).

20 El compuesto 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, recrista-
lización, etc).

25 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).

Además, cuando el compuesto 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 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, 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 etanolamina, dimetilefedrina, 1-(3,5-dihidroxifenil)-L-isopropilaminoetanol, isoproterenol, dextrometorfano, Hetrazan (dietilcarbama-



zina), dietilamina o trietilamina; un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio; o amoníaco de una manera convencional per se, por ejemplo
5 mezclando y calentando los reactivos conjuntamente en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo agua, alcohol, dioxano, tetrahidrofurano).

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

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 estables, se prestan bien por sí mismas para
20 fabricar preparaciones farmacéuticas tales como inyecciones y disoluciones.

Cuando los compuestos de la fórmula general (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se emplean como agentes antialérgicos para el tratamiento o
25 prevención de las enfermedades alérgicas anteriores,

estos compuestos son administrados per se o en forma de una composición farmacéuticamente aceptable, en mezcla con excipientes o coadyuvantes adecuados y convencionales.

5 La composición farmacéutica puede tomar la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, inyecciones, ungüentos, pulverizaciones o inhalantes en aerosol, y pueden administrarse por vía oral o parenteral. Especialmente, los compuestos
10 de la presente invención muestran una acción efectiva por administración oral, y 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
15 mg, y de modo más preciso de aproximadamente 50 a 500 mg por administración oral, y aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por administración parenteral por persona adulta.

20 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
25 a la que hay entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

Referencias.

19 DIC. 1974



Reacción de la operación (A):

En 80 partes en volumen de dimetilformamida se 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-benzopiran-3-carboxaldehído en forma de cristales incoloros que funden a $152-153^{\circ}\text{C}$.

Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4$: Calculado: C 73,97; H 4,14
Encontrado: C 73,86; H 4,23

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

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

25

190



Materiales de partida	Producto	Forma original Disolvente re-cristalizado	Punto de fusión 20
2-hidroxi-5-cloroacetofenona + dimetilformamida	6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Escamas blancas acetona	166-168
2-hidroxi-5-nitroacetofenona + dimetilformamida	6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Prismas amarillos pálidos acetona	163-164
2-hidroxi-3,5-dimetilacetofenona + dimetilformamida	6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Agujas incoloras dimetilformamida + acetona	186-187
2-hidroxi-3,5-dibromoacetofenona + dimetilformamida	6,8-dibromo-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Agujas incoloras Acetona	177-178
2-hidroxi-5-dimetilaminoacetofenona + dimetilformamida	6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Agujas amarillas Dimetilformamida + acetona	153-154,5
2-hidroxi-5-isopropilacetofenona + dimetilformamida	6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Agujas amarillas Acetato de etilo + éster petróleo.	98-99,5
2-hidroxi-5-propilacetofenona + dimetilformamida	6-propil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Escamas amarillas Ligroína + acetato etilo	100-102
2-hidroxi-5-n-butilacetofenona + dimetilformamida	6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehido	Agujas incoloras Ligroína + ciclohexano	86,5-88,5

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

19 DI 1974

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

Producción y receta de compuestos de la fórmula general (I).

Referencia 1

15 A 100 partes en volumen de tetrahydrofurano seco se añaden 4,28 partes de cloruro de aluminio anhidro triturado, 2,50 partes de 4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo y 4,18 partes de azida de sodio, en este orden, y la totalidad de la mezcla es sometida a reflujo

20 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 tetrahydrofurano por destilación bajo presión reducida. El residuo sólido resultante es recuperado por filtración y recris-

25 talizado a partir de dimetilformamida. Este procedimiento

da 3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas vellosas incoloras.

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

5 Análisis para $C_{10}H_6N_4O$: Calculado ϕ : C 56,07; H 2,82;
N 26,16
Encontrado: C 56,16; H 2,60;
N 26,27

Referencia 2

10 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 metanol, dimetilformamida-agua, y después a partir de metanol. Este procedimiento de trans-1-(4-oxo-4H-1-benzopiran-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).

15

20

25



19 Dic. 1974

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

5 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-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-metilcromona	Escamas incoloras	Dimetilformamida	256-259 (se descompone)
6-etil-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona	Agujas incoloras	Dimetilformamida-agua	217-218
6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-clorocromona	Agujas incoloras	Dimetilformamida-agua	267,5 (se descompone)
6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-metoxicromona	Agujas vellosas 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			

Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
7-n-butoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-n-butoxicromona	Columnas incolores	Dimetilformamida-acetona	236-238 (se descompone con espumación)
6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-dimetilaminocromona	Polvo cristalino ranja	Dimetilformamida-agua	303-305 (se descompone con espumación)
3-cianobenzof/cromona	3-(1H-tetrazol-5-il)benzof/cromona	Rombos pálido	Dimetilformamida-agua	303-305 (se descompone con espumación)
3-cianobenzof/cromona	3-(1H-tetrazol-5-il)-benzof/cromona	Prismas incolores	Dimetilformamida-agua	282-285 (se descompone con espumación)
6-ciclohexil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-ciclohexilcromona	Agujas incolores	Metanol-tetrahidrofurano	252-253
6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-n-propilcromona	Agujas incolores	Dimetilformamida-metanol	214-215
6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-isopropilcromona	Agujas incolores	Dimetilformamida-metanol	222-223
7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-metoxicromona	Prismas incolores	Dimetilformamida	277-279



190

Compuesto de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión °C
6-n-butyl-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-butyl-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-)-acrilonitrilo	Trans-1-(6-n-butyl-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)
7-hidroxil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-7-hidroxicromona	Agujas incoloras	Dimetilformamida-agua	superior a 300
6-amino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-6-amincromona			

Referencia 3

A 140 partes de disolución acuosa que contiene

20 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 de 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona de sodio en forma de cristales amarillos pálidos

25



que funden a 286-288°C (se descomponen).

Análisis para $C_{12}H_9N_4O_2 \cdot Na \cdot 2H_2O$:

Calculado: C 46,00; H 4,36; N 18,66

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

5

Referencia 4

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

10

Análisis para $C_{23}H_{27}O_3N_5$:

15

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

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

Por un procedimiento similar al descrito anteriormente se obtienen los compuestos siguientes.

20

25

19 DIC 1972

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

Referencia 5

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

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-hidroxicromona en forma de agujas incoloras que funden a más de 300°C.

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



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

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

Referencia 6

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

A. Tableta)

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

20 (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
25 ejemplo azúcar.



B. (Cápsula)

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

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

C. (Inyección)

	(1) 3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona de sodio	10 mg
	(2) inositol	100 mg
15	(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.

Ejemplos

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

Ejemplo 1

2,52 partes de 4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído 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 par-

tes 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 activa-
 5 do y se recristaliza a partir de etanol. Este procedimiento da 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo en forma de cristales incoloros.

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

10

Ejemplo 2

Una mezcla de 10,44/partes de 4-oxo-4H-1-benzopirane3-carboxaldehído y 5,4 partes de ácido cianoacético es calentada en un baño de aceite a 110°C, y a la mezcla
 15 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 re-
 20 cristalizan 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.

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 7,01

25

19 DIC 1974



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

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			
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
6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillas	Cloroformo-acetato de etilo	167-168



Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
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-ciclonexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	6-ciclonexil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Placas pardas pálidas	Metanol	164-165
6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	6-n-propil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido	Etanol	102-104
6-ixopropil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	6-ixopropil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido	Etanol	118-120
7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	7-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas amarillo pálido	Metanol	191-193
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	Agujas incoloras	Etanol	94-95
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehido	Trans-3-(6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-acrilonitrilo	Agujas incoloras	Ligroína-benceno	124-126

19 DIC



Compuestos de partida	Producto	Forma cristalina	Disolvente de recristalización	Punto de fusión, °C
6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirana-3-carboxaldehído	6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirana-3-carbonitrilo	Placas incolores	Metanol-cloroformo	211-213
7-acetoxi-4-oxo-4H-1-benzopirana-3-carboxaldehído	7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirana-3-carbonitrilo			

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

15.

- REIVINDICACIONES -

20

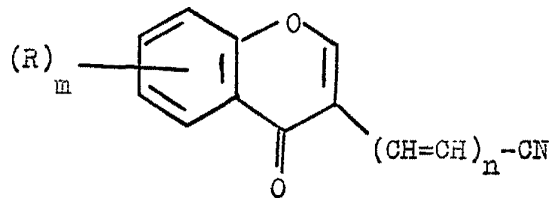
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que
 25 se recogen en las reivindicaciones siguientes:



19 Dic. 1974

1ª.- Un método para la obtención de productos intermedios para la síntesis de nuevos derivados de cromona, teniendo dichos productos intermedios la fórmula general:

5



en la que n es 0 ó 1, m es 0, 1 ó 2 cuando cada uno de los R representa halógeno, nitro, alconilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoholo cíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono o butandienileno (-CH=CH-CH=CH-) que forma un anillo de benceno con cualesquiera de dos átomos adyacentes en las posiciones 5, 6, 7 y 8, -COCR', en donde R' es hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un grupo alcoholo o aralcoholo inferior o un grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por R'CO-, en donde R' es un alcoholo o arilo de cadena recta o ramificada, o alcoholo inferior, aralconilo, o arilo, m es 0 ó 1 cuando cada uno

15

20

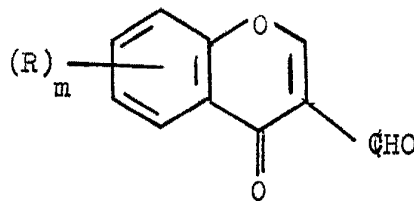
25



19 DIC. 1974

de los R representa hidroxilo, alcoxi inferior o R'OOO-, en donde R' es un grupo alconilo o arilo de cadena recta o ramificada, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.

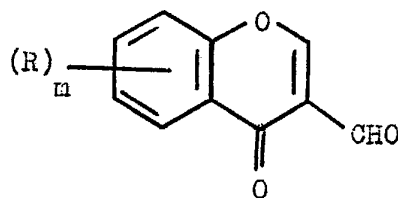


10

en la que R y m son tal como se han definido anteriormente, con hidroxilamina o ácido cianacético.

15

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto de la fórmula general



20

en la que R y m son tal como se han definido anteriormente se hace reaccionar con hidroxilamina.

25

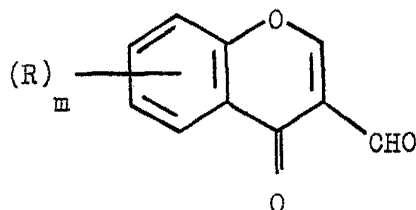
3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en

19 DIC 1974



al que el compuesto de la fórmula general

5



10 en la que R y m son tal como se han definido anteriormente se hace reaccionar con ácido cianacético.

4º.- Un método para la obtención de productos intermedios para la síntesis de nuevos derivados de cromona.

15

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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

19 DIC. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu
For For...

14.12.74/REA.-