



ESPAÑA

① ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ 446.874	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	
	⑭ 9-4-76	

P.- 62.659

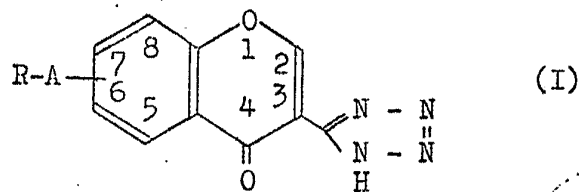
PATENTE DE INVENCION

Case No. F-2240A

⑩ PRIORIDADES:		
⑪ NUMERO	⑫ FECHA	⑬ PAIS
15061/75	11-4-75	Gran Bretaña
⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
⑰ TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE GROMONA"		
⑱ SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japon		
⑲ INVENTOR (ES)		
Akira Nohara, Toshihiro Ishiguro y Yasushi Sanno		
⑳ TITULAR (ES)		
㉑ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

P.-62.659

1 La presente invención se refiere a nuevos derivados de cromona que tienen excelentes actividades farmacológicas. Más en particular, la presente invención proporciona nuevos derivados de cromona de la fórmula (I)



10 en la que R es hidrógeno o alcoholo inferior y A es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}' \end{array}$

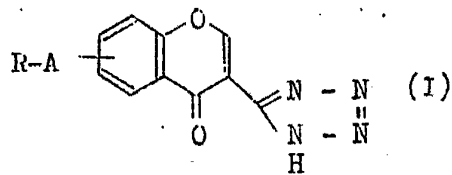
15 (R' es hidrógeno o alcoholo inferior) o $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ y sus sales fisiológicamente aceptables, que tienen excelentes actividades farmacológicas, tales como actividad antialérgica. La presente invención proporciona también un método industrialmente factible para la producción de estos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden estos com-

20 puestos.

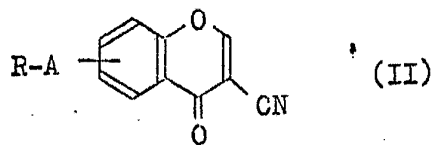
En la fórmula (I), los compuestos que tienen algunos de los substituyentes, por ejemplo, l-hidroxietilo, l-hidroxi-
 25 xipropilo, l-metil-l-hidroxibutilo, representados por R-A, existen en dos formas isómeras, es decir, isómeros dextrorrotatorio y levorrotatorio. Tanto los isómeros dextrorrotatorio como los levorrotatorio sustancialmente puros, de estos compuestos, como las mezclas racémicas, se consideran que son parte integrante de esta invención.

30 Los derivados de cromona (I) anteriormente mencionados pueden ser producidos por el siguiente procedimiento.

Los compuestos de la fórmula



10 en la que R y Z tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y sus sales, se pueden producir haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (II)



en la que R y A tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, con un ácido hidrazoico o con una sal del mismo.

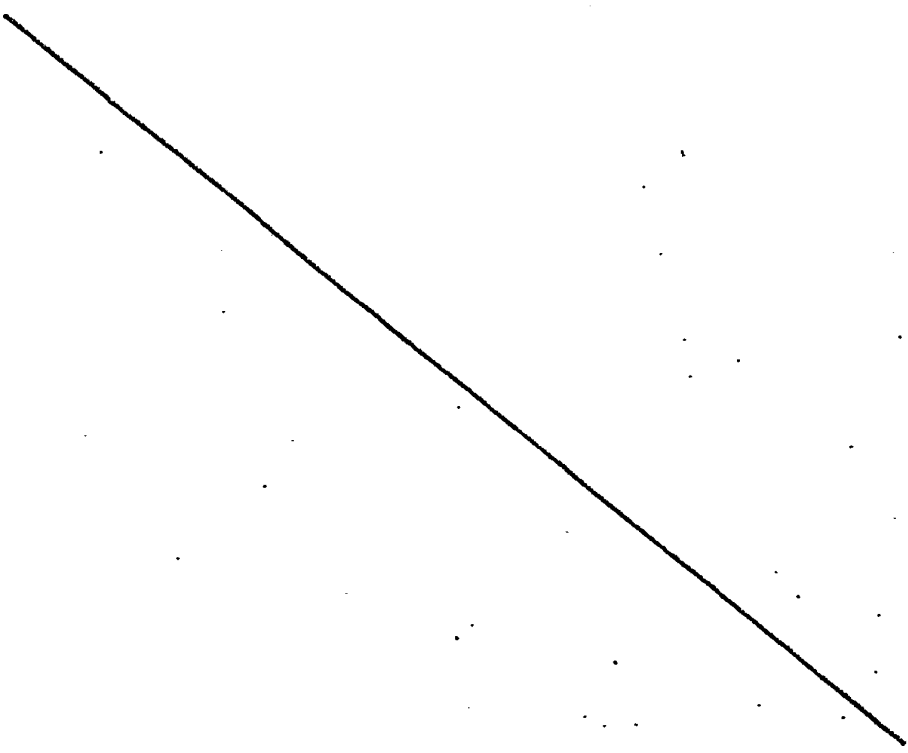
20 Los substituyentes indicados en cada una de las fórmulas anteriormente mencionadas pueden estar substituidos en una posición opcional de las posiciones 5, 6 7 y 8 del anillo de cromona. En cada una de las fórmulas, R es hidrógeno o alcoholo inferior. El alcoholo inferior que representa R puede ser recto o ramificado y puede ser ilustrado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terbutilo, pentilo, hexilo y similares. Entre

25

ellos, por razones prácticas. son ventajosos los alcoholes in-
inferiores que tienen hasta 4 átomos de carbono. Haciendo
referencia a las fórmulas (I) y (II), el alcohol inferior
representado por el símbolo R' es, ventajosamente, uno rec-
5 to, que tiene hasta 3 átomos de carbono, es decir, metilo,
etilo o propilo.

Este procedimiento se realiza haciendo reaccio-
nar un compuesto de la fórmula (II) con ácido hidrazoico o
con una sal del mismo.

10 En esta reacción, cuando se emplea un compuesto
de la fórmula (II) en la que R-A- representa un grupo car-
boxialdehído (al que se hace referencia en lo que sigue
como compuesto (II-1), si es necesario, el grupo carboxi-
aldehído puede ser protegido por conversión del compuesto
15 (II-1) en dialcoholacetal (por ejemplo, dimetilacetal),
éster diacílico (por ejemplo, éster diacetílico), 1,3-dio-
xolano o similares.



1 Tal protección puede efectuarse por procedimientos en
sí conocidos y, por ejemplo, el dimetilacetal se prepara -
haciendo reaccionar el compuesto (II-1) con ortoformiato -
de metilo, en presencia de cloruro de hidrógeno, el éster
5 de diacetilo se prepara haciendo reaccionar el compuesto -
(II-1) con anhídrido acético, en presencia de ácido acéti-
co, y el 1,3-dioxolano se prepara haciendo reaccionar el -
compuesto (II-1) con etilenglicol en presencia de ácido pa-
ra-toluensulfónico.

10 Después de la reacción deseada, dicho grupo carboxial-
dehído protegido puede ser transformado, fácilmente, en un
grupo carboxialdehído no protegido, por procedimientos que
son en sí convencionales, tales como hidrólisis con un áci-
do adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico).

15 La sal del ácido hidrazoico que se emplea en esta reac-
ción incluye, entre otras, las sales del ácido hidrazoico
con metales alcalinos, tales como azida de litio, azida só-
dica, azida potásica, etc.; las sales del ácido hidrazoico
con metales alcalino-térreos, tales como azida magnésica,
20 azida cálcica, azida bárica, azida estróncica, etc.; las -
sales del ácido hidrazoico con otros metales capaces de --
formar sales con el ácido hidrazoico, tales como azida de
aluminio, azida de estaño, azida de zinc, azida de titanio,
etc.; y las sales del ácido hidrazoico con amoníaco o con
25 aminas orgánicas (por ejemplo, anilina). Además, una sal -
de metal alcalino del ácido hidrazoico, por ejemplo la azi-
da sódica, se utiliza en combinación con, por ejemplo, un
ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, cloruro es--
tánnico, cloruro de zinc o tetracloruro de titanio o con -
30 cloruro amónico. Parece que, en tales casos, la sal de me-

1 tal alcalino del ácido hidrazoico se convierte en una sal
del ácido hidrazoico del catión del compuesto auxiliar, -
tal como azida de aluminio, azida de estaño, azida de zinc,
azida de titanio o azida amónica y, seguidamente, esta sal
5 del ácido hidrazoico reacciona con el compuesto de partida
de la fórmula (II). La cantidad de ácido hidrazoico, de --
una sal del mismo o del ácido de Lewis o equivalente, que
se utiliza en combinación con la sal es generalmente de --
aproximadamente 1 a 7 moles por mol de compuesto de parti-
10 da (II) para fines prácticos.

Generalmente, la reacción se realiza, deseablemente,
en un disolvente orgánico. El disolvente está ilustrado --
por hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, éter de pe-
tróleo, etc.; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano,
15 éter etílico, éter dimetílico de etilenglicol, etc.; aceto-
nitrilo; dimetilformamida; formamida; sulfóxido de dimeti-
lo; etc. Aunque las condiciones de reacción que incluyen -
temperatura y factores de tiempo son en gran parte opcio--
nales, es conveniente, generalmente, realizar la reacción
20 entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C, du-
rante aproximadamente una hora a aproximadamente 2 días.

Cuando se utiliza una sal del ácido hidrazoico como --
uno de los compuestos de partida, la reacción proporciona
el compuesto objeto de la fórmula (I), en forma de sales -
25 correspondientes al hidrazoato utilizado, debido a la fun-
ción ácida del anillo de tetrazol. Sin embargo, esta sal -
puede ser convertida fácilmente en el compuesto objeto (I)
que posee un anillo de tetrazol libre, por tratamiento de
ésta con un ácido adecuado (por ejemplo, un ácido mineral,
30 tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

1 El compuesto de la fórmula (I) en la que A es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ (de
nominado en lo que sigue compuesto (I-1)), puede convertir
se en el compuesto correspondiente de la fórmula (I) en la

5 que A es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$ en donde R' es hidrógeno (denominado en lo

que sigue compuesto (I-2), por cualquier reacción de reduc
ción. La reacción de reducción se efectúa, generalmente, -
en presencia de agua o un disolvente orgánico (tal como me
10 tanol, etanol, éter etílico, dioxano, benceno, etc.). En -
cuanto a los procedimientos de reducción específicos, se -
puede mencionar, por ejemplo, la reducción catalítica con
un catalizador, tal como platino, paladio o similares, la
reducción con un hidruro metálico, tal como hidruro de alu
15 minio y litio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de -
litio, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o simi
lares, la reducción de Meerwein-Poundorf-Verley, que impli
ca el empleo de isopropóxido de aluminio o similares, la -
reducción por medio de sodio metálico, magnesio metálico o
20 similares, y un alcohol, la reducción con polvo de zinc y
una base, la reducción por medio de un metal, por ejemplo
hierro, zinc o similares, en combinación con un ácido, por
ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético o similares, la -
reducción electrolítica, la reducción con ayuda de la enzi
25 ma reductasa, etc. Además de los procedimientos anteriormen
te mencionados, se pueden emplear, igualmente, cualesquiera
otros medios capaces de reducir un grupo carbonilo a un
hidroxilo alcohólico. Aunque la temperatura de reacción con
la que puede operarse, varía con los diferentes procedimien
30 tos de reducción seleccionados, ordinariamente está, de --

1 preferencia, dentro del margen de aproximadamente -20 a --
aproximadamente 100°C. La presente reacción puede ser efec-
tuada con éxito, a la presión atmosférica, pero, si es ne-
cesario, puede realizarse a una presión elevada o a una --
5 presión reducida. Los disolventes mencionados en lo que an-
tecede, pueden ser utilizados solos o en combinación, pu-
diéndose emplear, también, cualquier otro disolvente, en -
tanto éste no interfiera con la reacción considerada.

El compuesto (I-2) puede convertirse en el compuesto
10 (I-1) correspondiente por, cualquier medio de oxidación --
capaz de oxidar el hidroxilo alcohólico del compuesto (I-2)
a un grupo carbonilo. Generalmente, la reacción de oxida-
ción se lleva a cabo, dejando que un agente oxidante reac-
cione sobre el compuesto (I-2) en un medio ácido. Como - -
15 agente oxidante se pueden mencionar, por ejemplo, trióxido
de cromo, dicromato potásico, permanganato potásico, dióxi-
do de manganeso, etc. Esta reacción de oxidación se lleva
a cabo generalmente, en presencia de un disolvente orgáni-
co. Como disolvente orgánico se pueden emplear, convenien-
20 temente, por ejemplo, cetonas (por ejemplo, acetona, metil-
etilcetona, etc.), dimetilformamida, formamida, etc., pudién-
dose emplear, también, cualquier otro disolvente orgánico,
en tanto éste no interfiera con la reacción de oxidación -
considerada. Aunque las condiciones de reacción que inclu-
25 yen temperaturas y factor tiempo son en gran parte opciona-
les, es ventajoso, generalmente, llevar a cabo la reacción
a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y
aproximadamente 100°C, especialmente en las proximidades -
de la temperatura ambiente, durante entre aproximadamente
30 5 minutos y aproximadamente 2 días. Como ácido que se em--

1 plea para alcanzar el estado ácido, se pueden emplear, en la práctica, ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc.

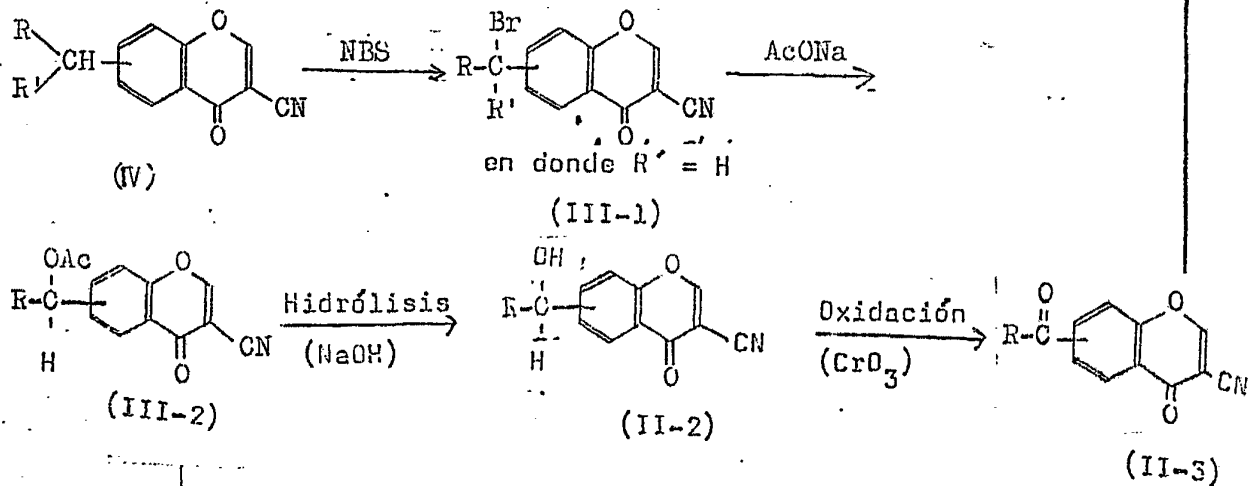
5 El compuesto objeto (I) se produce por el procedimiento anteriormente mencionado, y dicho compuesto se puede recuperar, fácilmente, por medios en sí convencionales, tales como extracción, cromatografía, recristalización, etc. El compuesto objeto (I) se puede recuperar, bien sea en estado libre o en forma de sales. Por ejemplo, el compuesto
10 objeto (I) se puede convertir en una sal de amina orgánica, en una sal de metal alcalino o en una sal amónica, haciendo reaccionar el compuesto (I) con una amina orgánica, por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina, dl-metilefedrina, 1-(3,5-hidroxi-fenil)-L-isopropil aminoctanol, isoproterenol,
15 dextrometorfano (d-3-metoxi-N-metilmorfinano), Metrazan (dietilcarbamazina), dietilamina o trietilamina, pirrolidina, piperidina; un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico; o amoníaco, como puede ser el caso, en una manera en sí convencional; por ejemplo,
20 plo, por mezclado y calentamiento de los reaccionantes entre sí, en presencia de un disolvente apropiado.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables, que pueden ser producidos por el procedimiento anterior, poseen poderosas propiedades antialérgicas, con baja toxicidad, y son utilizables como medicamentos para prevenir y tratar trastornos alérgicos, tales como asma alérgica, dermatitis alérgica y fiebre del heno. Además, como las sales de metales alcalinos y las sales de aminas orgánicas son altamente solubles en agua, y las soluciones así formadas son estables, se prestan bien por sí
25
30

1 mismas para la producción de preparaciones farmacéuticas,
tales como inyecciones y soluciones.

5 Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) o -
una sal del mismo, en calidad de, por ejemplo, medicamen-
to para evitar y tratar los trastornos alérgicos anterior
mente mencionados, éste puede administrarse por vía oral,
en forma de tabletas, cápsulas, polvos o soluciones, o en
formas de dosificación opcionales, tales como inyecciones,
inhalentes de aerosol o ungüentos, generalmente, a una do-
10 sis diaria para adultos humanos de aproximadamente 1 a 500
mg.

El compuesto de la fórmula (II) se produce, por ejem-
plo, por el siguiente procedimiento:



25 (en la que Ac significa acetilo, y R y R' tienen los mismos
significados que se definen anteriormente).

Los compuestos de la fórmula (III-1), se producen por
reacción del compuesto de la fórmula (IV), que es un com-
puesto en sí conocido (solicitud de patente japonesa núme-
30 ro 37235/1972, expuesta a la inspección pública el 25 de -

1 diciembre de 1973 bajo la consideración de Solicitud de Pa
tente expuesta al público número 103578/1973), con N-bromo
succinimida (a la que se hace referencia en lo que sigue,
5 abreviadamente, como NBS), bajo irradiación de rayos infra-
rojos. La cantidad de NBS que se utiliza en esta reacción
es, generalmente, de aproximadamente 1 a 2 moles por mol -
del compuesto (IV). La reacción se lleva a cabo, deseable-
mente, en un disolvente orgánico, tal como cloroformo, te-
traclorometano, diclorometano, tetracloroetano. Aunque las
10 condiciones de reacción son en gran parte opcionales, es -
ventajoso, generalmente, realizar la reacción a una tempe-
ratura próxima al punto de ebullición del disolvente emplea-
do, bajo irradiación con rayos infrarrojos, durante aproxi-
madamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas. El compues-
15 to (III-1) resultante se hace reaccionar con acetato de so-
dio para obtener el compuesto (III-2). Los compuestos así
producidos de las fórmulas (III-1) y (III-2) pueden ser so-
metidos, convenientemente, sin ser aislados, sino en forma
de mezcla de reacción, a una reacción de hidrólisis para -
20 obtener el compuesto (II-2), el cual se oxida después con
trióxido de cromo para obtener el compuesto (II-3).

Los siguientes ejemplos, así como los ejemplos de re-
ferencia, se dan simplemente con fines ilustrativos y no -
deben ser considerados como limitación de la presente in-
25 vención.

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos,
los términos "parte(s)" significan "partes en peso", a me-
nos que se especifique de otro modo, y la relación entre -
"parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la exis-
30 tente entre gramo(s) y mililitro(s).

Ejemplo de referencia 1

- 1 a) Una mezcla de 9,95 partes de 6-etil-4-oxo-4H-1-
-benzopirano-3-carbonitrilo, 8,90 partes de NBS y 300 par-
tes en volumen de tetraclorometano, se pone a reflujo, con
5 agitación e irradiación de rayos infrarrojos (100 voltios,
375 wátios nominales), durante 2 horas. El tetraclorometano
se separa por destilación y el residuo sólido se agita
intensamente con 500 partes en volumen de acetato de etilo
y 100 partes en volumen de agua. La capa de acetato de etilo
10 se recoge y se agita con 100 partes en volumen de agua.
De esta manera, la capa de acetato de etilo es lavada repete-
tidamente con agua, hasta que desaparece el residuo sólido.
La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico, se
concentra y se enfría. El procedimiento proporciona
15 12,11 partes de 6-(1-bromoetil)-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-
-carbonitrilo, en forma de cristales incoloros.
Punto de fusión: 162-164°C.
Análisis elemental para $C_{12}H_8BrNO_2$
Calculado : C, 51,82; H, 2,90; N, 5,04
20 Encontrado: C, 51,89; H, 2,81; N, 5,14
- b) Una mezcla de 5,56 partes de 6-(1-bromoetil)-4-
-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo, 1,640 partes de acetato
sódico anhídrido y 8 partes en volumen de dimetilformamida,
se calienta a 70°C, con agitación, durante 50 minutos.
25 Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en 100
partes en volumen de agua, para dar precipitados, los cuales
se recogen y recristalizan en etanol y, subsiguientemente,
en acetato de etilo. El procedimiento proporciona -
30 2,90 partes de 6-(1-acetoxi-etil)-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-
-carbonitrilo.

1 Punto de fusión: 148-149°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{11}NO_4$

Calculado : C, 65,36; H, 4,31; N, 5,45

Encontrado: C, 65,15; H, 4,34; N, 5,30

5 c) A una mezcla de 45 partes en volumen de tetrahi-
drofurano y 4,005 partes de cloruro de aluminio anhidro, -
se añaden 3,86 partes de 6-(1-acetoxietil)-4-oxo-4H-1-ben-
zopiran-3-carbonitrilo y 2,925 partes de azida sódica, y -
10 la mezcla resultante se pone a reflujo, con agitación, du-
rante 1,5 horas. Después de enfriar se separa el disolven-
te por destilación. Al residuo sólido se añaden 2,1 partes
de nitrito sódico y agua helada, y la mezcla se agita inten-
samente. El material insoluble se recoge por filtración y
se recristaliza en acetato de etilo. El procedimiento pro-
15 porciona 1,88 partes de 6-(1-acetoxietil)-3-(1H-tetrazol-
-5-il)-cromona, en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 231-232°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}N_4O_4$

Calculado : C, 56,00; H, 4,03; N, 18,66

20 Encontrado: C, 55,88; H, 3,91; N, 18,50

Ejemplo de referencia 2

a) Una mezcla de 1,43 partes de 6-(1-acetoxietil)-
-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo y 25 partes en volu-
men de hidróxido sódico 1 N, se agita a la temperatura am-
25 biente durante 80 minutos. Después de ser acidificada con
ácido clorhídrico 1 N, se extrae la mezcla de reacción con
acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua y se seca sobre sulfato sódico. El acetato de etilo -
se separa por destilación y el residuo resultante se recris-
30 taliza en acetato de etilo. El procedimiento proporciona -

1 0,790 partes de 6-(1-hidroxietil)-4-oxo-4H-1-benzopiran-
-3-carbonitrilo, en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 147-418°C.

Análisis elemental para $C_{12}H_9NO_3$

5 Calculado : C, 66,97; H, 4,22; N, 6,51

Encontrado: C, 66,91; H, 4,06; N, 6,28

b) A una solución de 0,645 partes de 6-(1-hidroxi-
etil)-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo en 20 partes en
10 volumen de acetona, con agitación a la temperatura ambien-
te, se añaden, gota a gota, durante un período de una hora,
1,0 partes en volumen de una solución, que se prepara a --
partir de trióxido crómico, ácido sulfúrico de 97% y agua,
en una proporción de 6,0 partes : 3,6 partes en volumen :
18 partes en volumen. Las resinas de color verde oscuro --
15 que precipitan en el fondo del matraz, se separan de la --
mezcla de reacción por decantación, y la solución se con--
centra a la temperatura ambiente hasta un tercio de su vo-
lumen y, seguidamente, se mezcla con agua para dar precipi-
tados. Los precipitados se recogen por filtración, se la--
20 van con agua y se recristalizan en acetato de etilo. El --
procedimiento proporciona 0,440 partes de 6-acetil-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo, en forma de cristales in-
coloros.

Punto de fusión: 170-172°C.

25 Análisis elemental para $C_{12}H_7NO_3$

Calculado : C, 67,60; H, 3,31; N, 6,57

Encontrado: C, 67,71; H, 3,33; N, 6,41

Ejemplo de referencia 3

30 A una solución de 9,25 partes de 6-metil-4-oxo-4H-1-
-benzopiran-3-carbonitrilo en una mezcla de 100 partes en

1 volumen de ácido acético, 100 partes en volumen de anhídri-
do acético y 10 partes en volumen de ácido sulfúrico de ---
97%, mantenida a 5-10°C, se añadieron 15,5 partes de trióxido
de cromo, durante un período de 4 horas, con agitación.
5 La mezcla de reacción se vertió en 1.500 partes en volumen
de agua helada para dar precipitados, los cuales se recogie-
ron por filtración, se lavaron con agua y se recrystaliza-
ron en etanol. El procedimiento proporcionó 8,19 partes de
10 6-diacetoximetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo, en
forma de agujas incoloras.

Punto de fusión: 185-186°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{11}NO_6$

Calculado : C, 59,80; H, 3,68; N, 4,65

Encontrado: C, 60,01; H, 3,93; N, 4,52

15 Espectro de absorción infrarroja $\bigvee_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 2245(CN),
1765 (OAc), 1665 (CO).

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6) δ :
9,19(1H,s), 8,15(1H,m), 8,02(1H,dd), 7,78(1H,d, J=9Hz),
7,65(1H,s), 2,14(6H,s).

Ejemplo de referencia 4

20 A una solución de 2,58 partes de 6-(1-hidroxietil)-3-
-(1H-tetrazol-5-il)cromona en 700 partes en volumen de ace-
tona mantenida a 9-15°C, se añaden, gota a gota, durante -
un período de 30 minutos, 4,5 partes en volumen de una so-
lución que se prepara a partir de trióxido crómico, ácido
25 sulfúrico de 97% y agua, en una proporción de 6,0 partes:
3,6 partes en volumen : 18 partes en volumen. La mezcla de
reacción se concentra a una temperatura inferior a 30°C --
hasta un décimo de su volumen y, seguidamente, se mezcla -
con 700 partes en volumen de agua, para dar precipitados.
30 Los precipitados se recogen por filtración y se recrystaliz

1 zan en dimetilformamida. El procedimiento proporciona 1,70 partes de 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona en forma de cristales incoloros.

Análisis elemental para $C_{12}H_8N_4O_3$

5 Calculado : C, 56,25; H, 3,15; N, 21,87

Encontrado: C, 55,95; H, 3,30; N, 21,98

Espectro de absorción infrarrojo $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1}$: 1685, 1635

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6) δ :

9,28(1H,s, H_2), 8,68(1H,d, $J=2\text{Hz}$, H_5), 8,38(1H,dd, $J=2$ y
10 8Hz, H_7), 7,87(1H,d, $J=8\text{Hz}$, H_8), 2,68(3H,s,Ac).

Espectro de masa m/e: 256(M^+), 200, 185(máximo base), 157,129.

15 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, se obtiene sal de pirrolidina de 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona.

Análisis elemental para $C_{16}H_{17}N_5O_3$

Calculado : C, 58,70; H, 5,23; N, 21,40

Encontrado: C, 58,69; H, 4,96; N, 21,25

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6+D_2O) δ :

20 8,78(1H,s), 8,63(1H,d, $J=2\text{Hz}$), 8,23(1H,dd, $J=2$ y 9 Hz), 7,76 (1H,d, $J=9\text{Hz}$), 3,25(4H,t, $J=7\text{Hz}$), 2,65(3H,s), 1,92(4H,m)

Ejemplo de referencia 5

25 A una suspensión de 0,128 partes de 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en 5 partes en volumen de metanol, se añaden agitando, 0,020 partes de borohidruro sódico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 minutos y, seguidamente, se pone a reflujo durante 2 minutos. El disolvente se separa por destilación y al residuo se añaden 10 partes en volumen de ácido clorhídrico

30

1 drico 1 N. Los precipitados resultantes se recogen por fil-
tración y se recristalizan dos veces en etanol, para obte-
ner 0,013 partes de 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-
-il)-cromona, en forma de cristales incoloros que funden
5 a 234-236°C (descomposición con formación de espuma).

Ejemplo de referencia 6

Una suspensión de 0,242 partes de 3-(1H-tetrazol-5-
-il)cromona-6-carboxialdehído en 5 partes en volumen de -
metanol, se calentó hasta disolver el compuesto de parti-
10 da en la medida de lo posible. A la solución se añadieron,
con agitación, poco a poco, 0,038 partes de borohidruro só-
dico, calentando, para obtener una solución casi homogénea.
La solución resultante se calentó de nuevo hasta disolu-
ción completa y, seguidamente, se añadieron adicionalmen-
15 te a la solución resultante, poco a poco, 0,019 partes de
borohidruro sódico, con calentamiento. El disolvente se se-
paró por destilación y al residuo se añadieron 20 partes
en volumen de ácido clorhídrico 1 N. Los precipitados de
color amarillo pálido resultantes se recogieron por fil-
20 tración y se recristalizaron en etanol, para obtener 0,090
partes de 6-hidroximetil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona, en
forma de cristales de color amarillo pálido. Punto de fu-
sión: 264-266°C (descomposición).

Análisis elemental para: $C_{11}H_8N_4O_3$

25 Calculado : C, 54,10; H, 3,30; N, 22,94

Encontrado: C, 54,10; H, 3,29; N, 22,99

Espectro de absorción infrarrojo \checkmark $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 3325,
1660(CO).

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6) δ :
30 9,22(1H,s), 8,13(1H), 7,55-7,95(2H,m), 4,65(2H,s).

1

Ejemplo 1

A 40 partes en volumen de tetrahidrofurano se añaden, enfriando 4,0 partes de cloruro de aluminio anhidro, 3,20 partes de 6-acetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo y 2,93 partes de azida sódica, por el orden mencionado y, -
5 agitando, se pone la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriada, la mezcla de reacción se concentra - hasta sequedad. Al residuo se añaden 100 partes en volumen de ácido clorhídrico 1N y 3,10 partes de nitrito sódico, y el material insoluble se recoge por filtración y se re-
10 cristaliza 4 veces en dimetilformamida, para obtener 0,380 partes de 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona en forma de cristales incoloros.

15

Por un procedimiento similar al procedimiento descrito anteriormente, se obtiene 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona, a partir de 6-(1-hidroxietil)-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo.

Ejemplo 2

20

25

A 3 partes en volumen de tetrahidrofurano se añadieron, enfriando, 0,267 partes de cloruro de aluminio anhidro pulverizado, 0,301 partes de 6-diacetoximetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo y 0,195 partes de azida sódica, por el orden mencionado, y la mezcla resultante se puso a reflujo, agitando durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadieron adicionalmente a la mezcla 0,133 partes de cloruro de aluminio anhidro y 0,098 partes de azida sódica y, agitando, se puso de nuevo la mezcla de reacción a reflujo, durante una hora.

30

Seguidamente, se separó el disolvente por destilación. Al residuo se añadieron 20 partes en volumen de ácido - -

1 clorhídrico 1 N y el material insoluble se recogió por fil-
 tración y se puso en suspensión en una solución mixta de
 5 partes en volumen de ácido acético y 5 partes en volumen
 de ácido clorhídrico 1 N y, agitando, se puso a reflujo --
 5 durante 15 minutos. Después de enfriar, se recogió el ma-
 terial insoluble por filtración, se lavó con agua y, segui-
 damente, con acetato de etilo y se recrystalizó en dimetil
 formamida y agua, para obtener 0,140 partes de 3-(1H-tetra-
 10 zol-5-il)-cromona-6-carboxialdéhido, en forma de lamini-
 llas de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 283-286°C (descomposición).

Análisis elemental para $C_{11}H_6N_4O_3$

Calculado : C, 54,55; H, 2,50; N, 23,14

Encontrado: C, 54,28; H, 2,54; N, 23,34

15 Espectro de absorción infrarrojo } KBr cm^{-1} : 3260(NH),
 max 1700(CO), 1650(CO).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CF_3COOD) δ :
 9,78(1H,s), 9,12(1H,s), 8,67(1H,d,J=1,5Hz), 8,02(1H,dd),
 7,59(1H,d,J=9Hz).

20 Ejemplo 3

Algunos ejemplos de recetas prácticas, en las que --
 los compuestos de esta invención se utilizan como remedio
 para enfermedades alérgicas, son los siguientes:

A. (Tabletas)

25	(1) 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)	
	cromona	20 mg
	(2) Lactosa	35 mg
	(3) Fécula de maíz	150 mg
	(4) Celulosa microcristalina	30 mg
30	(5) Estearato magnésico	5 mg
		<u>240 mg por</u>
		tableta.

1 Los compuestos (1), (2), (3), una cantidad de $\frac{2}{3}$ de
 (4) y la mitad de la cantidad de (5) se mezclan íntimamente y, seguidamente, se granula la mezcla. El resto de la
 5 cantidad $\frac{1}{3}$ de (4) y la mitad de (5) se añaden a los gránulos y se comprimen en forma de tabletas. Las tabletas -
 así preparadas pueden ser recubiertas posteriormente con un agente de recubrimiento adecuado, por ejemplo azúcar.

B. (Cápsula)

	(1) 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona	20 mg
10	(2) Lactosa	102 mg
	(3) Celulosa microcristalina	70 mg
	(4) Estearato magnésico	<u>8 mg</u>
		200 mg por cápsula.

15 Los compuestos (1), (2), (3) y la mitad de la cantidad de (4) se mezclan íntimamente y, seguidamente, se granula la mezcla. La restante mitad de (4) se añade a los gránulos y el conjunto se carga en una cápsula de gelatina.

C. Inyección)

20	(1) Sal sódica de 6-hidroximetil-3-(1H)-tetra- zol-5-il)cromona	10 mg
	(2) Inosita	100 mg
	(3) Alcohol bencílico	20 mg

25 Todos los ingredientes se disuelven en agua hasta completar 2,0 ml de la solución (pH 7,5) que sirve como inyección.

REIVINDICACIONES

1

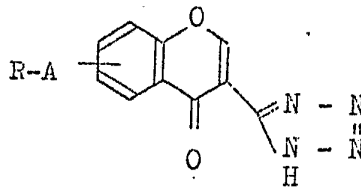
5

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:

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

15



20

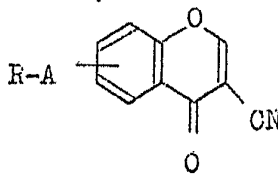
en la que R representa hidrógeno o un alcoholo inferior y

A representa $\begin{matrix} \text{OH} & \text{O} \\ | & || \\ -\text{C}- & -\text{C}- \\ | & \\ \text{R}' & \end{matrix}$, siendo R' hidrógeno o alcoholo inferior,

25

o de una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

30



1 en la que R y A tienen el mismo significado que se ha de-
finido anteriormente, con ácido hidrazoico o con una sal
del mismo.

5 2ª.- Un método para la producción de nuevos deriva-
dos de cromona.

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

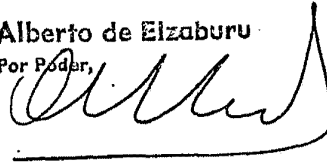
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

10

Madrid, 30. MAR. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25

30

ARS/.

