



10 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	457.173	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		24.3.1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.465
Case F-2290

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
34014/76	26-3-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE CROMONA"

71 SOLICITANTE (S)
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)
Akira Nohara, Takeshi Kato, Tadao Kawarazaki y Yoichi Sawa

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.- 65.465

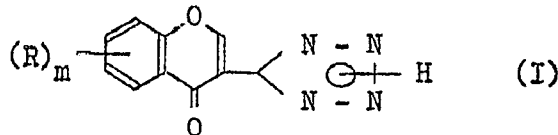
1

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de cromona, y más particularmente se refiere a un nuevo procedimiento, industrialmente factible, para producir derivados de cromona de fórmula general (I)

5

o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como medicamentos para prevenir y/o tratar las enfermedades alérgicas, especialmente el asma bronquial y la rinitis, para uso en seres humanos o animales:

10



15

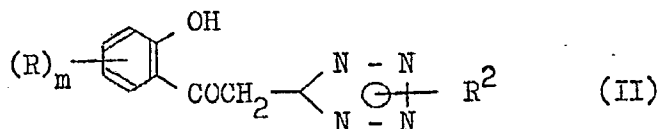
en la fórmula m es 0, 1 ó 2, y R es un átomo de halógeno, nitro, grupo amino que puede estar no sustituido, o sustituido por un grupo alcoholo, arilo, aralcoholo o acilo, alcoholo, alcoxilo, aciloxi, hidroxilo, $-COOR'$ donde R' es hidrógeno, alcoholo o aralcoholo, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un alcoholo o aralcoholo, butadienileno ($-CH=CH-CH=CH-$) que forma un anillo de benceno con dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en posiciones 5, 6, 7 y 8, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

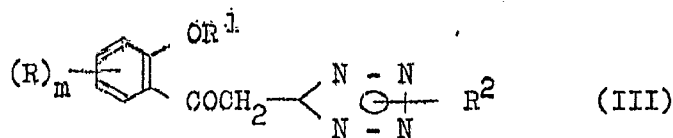
25

El procedimiento de la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

30



1 donde m y R son como se han definido antes; R² es hidróge-
no, alcoholo, aralcoholo o arilo, con ácido fórmico o un
derivado del mismo, y después, si es necesario, separar
R². Además, esta invención se refiere a nuevos derivados
5 de acetofenona, representados por la fórmula general (III)



10

donde R, R² y m son como se han definido antes; R¹ es hi-
drógeno, alcoholo o aralcoholo.

Los nuevos derivados de acetofenona son útiles
como compuestos intermedios para derivados de cromona (I)
15 que tienen una acción anti-alérgica eficaz. Además, los com-
puestos de fórmula general (III) donde tanto R¹ como R²
son hidrógeno, y sus sales, tienen actividad anti-alérgi-
ca, y, por lo tanto, son valiosos como anti-alérgicos y
otros medicamentos.

20

Hasta ahora se ha indicado un nuevo método para
producir los compuestos de fórmula general (I) (por ej.
la patente de los EE.UU. nº 3.896.114) en el que se usan
las sales de azida de hidrógeno, por ej. azida de sodio,
que se usan comúnmente en la síntesis de un anillo de te-
25 trazol. Son capaces de desprender azida de hidrógeno, que
es un gas explosivo y muy nocivo, o producir una sal de me-
tal explosiva, y, por lo tanto, es un compuesto difícil
de manejar comercialmente. El método de esta invención no
implica el uso de azida de hidrógeno o su sal, y también
30 en este sentido es un método muy ventajoso comercialmente.

1 Haciendo referencia al sustituyente representado
por el símbolo R en las fórmulas generales (I) y (II), el
grupo alcohol puede ser alcohol de cadena recta, ramifi-
cada o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono, por ej. metilo,
5 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo,
pentilo, ciclopentilo, hexilo y ciclohexilo. Para fines co-
merciales son particularmente deseables los alcoholes infe-
riores de 1 a 3 átomos de carbono. El halógeno puede ser
cloro, bromo, yodo o flúor. El grupo amino sustituido pue-
10 de ser, por ejemplo, uno de los grupos amino mono- o disus-
tituidos, tales como alcoholamino, arilamino, aralcoholami-
no o acilamino. Como ejemplos de dicho grupo alcoholamino
pueden citarse el amino sustituido por uno o dos alcoholos
inferiores desde 1 a alrededor de 3 átomos de carbono, por
15 ej. metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, die-
tilamino y dipropilamino. El grupo arilamino puede ser, por
ejemplo fenilamino o difenilamino, mientras que el grupo
aralcoholamino citado puede ser, por ejemplo, bencilamino o
fenetilamino. Como ejemplos del grupo acilamino citado pue-
20 den citarse los grupos amino sustituidos por grupos alcohol
carbonilo inferiores (alcohol de C₁₋₃) o arilcarbonilo,
por ej. acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, etc. El
grupo alcoxi citado anteriormente es un alcoxi cuyo resto
de alcohol contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como
25 metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. El grupo aciloxilo puede
ser, por ejemplo, un alcoholcarboniloxi inferior (alcohol
de C₁₋₃) o arilcarboniloxi, tales como acetoxi, propioni-
loxi, butiriloxi o benzoiloxi.

30 La fórmula -COOR' representa carboxi y su grupo
derivado, en el que R' es hidrógeno, alcohol o aralcohol.

1 El grupo alcoholo representado por R' es el que tiene de
2 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo
3 e isopropilo, y los ejemplos típicos del grupo aralcoholo
4 representado por R' pueden ser bencilo y fenetilo. El gru-
5 po carboxamido sustituido por alcoholo representado por R
6 incluye los sustituidos por mono- o dialcoholo cuyo resto
7 de alcoholo es alcoholo inferior que tiene de 1 a 3 átomos
8 de carbono y los sustituidos por mono- ó diaralcoholo (por
9 ejemplo bencilo). Los ejemplos típicos de estos grupos pue-
10 den ser N-metilcarboxamida, N,N-dimetilcarboxamida, N-etil-
11 carboxamida, N,N-diethylcarboxamida, N-propilcarboxamida,
12 N-bencilcarboxamida, y N,N-dibencilcarboxamida.

Haciendo referencia al sustituyente R', el alco-
13 hilo puede ser por ejemplo metilo, etilo, propilo o buti-
14 lo, y el aralcoholo puede ser por ejemplo bencilo o fene-
15 tilo.

En cuanto al sustituyente R², el grupo alcoholo,
16 aralcoholo y arilo puede estar sustituido opcionalmente
17 por un grupo que contiene heteroátomos. Más particularmen-
18 te, dicho alcoholo puede ser un alcoholo de 1 a 6 átomos
19 de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
20 butilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, 2-cianoetilo, etc. El
21 aralcoholo puede ser, por ejemplo, bencilo o 4-metoxiben-
22 cilo, mientras que el arilo puede ser, por ejemplo, fenilo.

23 Esta invención comprende hacer reaccionar un com-
24 puesto de fórmula (II) con ácido fórmico o uno de sus deri-
25 vados, y opcionalmente someter al producto de reacción a
26 una separación del grupo protector R².

27 Como ejemplo del derivado de ácido fórmico emplea-
28 do para la reacción de ciclización del compuesto (II), pue-
29 do

1 den citarse ésteres tales como formiato de metilo, formiato
de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, ortoformiato de metilo, ortoformiato de etilo, etc; derivados de
5 amida, tales como formamida, dimetilformamida, dietilformamida, N-fenil-N-metilformamida, etc; y el anhídrido mixto
de ácido fórmico y otro ácido orgánico (por ej. ácido acético). La reacción del compuesto (II) con tal derivado de
ácido fórmico se efectúa preferiblemente en presencia de
una base, que puede ser por ejemplo metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio,
10 hidruro de potasio o hidruro de calcio. La reacción se efectúa generalmente, ventajosamente, en un disolvente orgánico.
Como ejemplos de este disolvente pueden citarse alcoholes, por ej. metanol, etanol, propanol, butanol, etc; hidrocarburos
15 tales como benceno, tolueno, xileno, éter de petróleo, etc; y éteres, tales como tetrahydrofurano, dioxano, éter etílico, éter dimetílico de etilenglicol, etc. La proporción del derivado de ácido fórmico empleado en la reacción de ciclización del compuesto (II) es normalmente de alrededor de 1 a 40 equivalentes molares por mol de compuesto de partida (II) para fines prácticos. La temperatura, el tiempo y demás condiciones de la reacción no son críticas de modo particular. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura desde la temperatura ambiente a unos 150°C,
20 durante unos 30 minutos a 2 días. Si se emplea un derivado de amida de ácido fórmico, la proporción de este derivado de amida no es particularmente crítica, aunque generalmente es ventajoso emplear de alrededor de 1 a 40 equivalentes molares con respecto al compuesto (II). Aunque puede emplearse el derivado de amida de ácido fórmico como tal, es prefe-

25
30

1 rible emplear el derivado de amida juntamente con alrededor de 1 a 40 equivalentes molares, con relación al compuesto (II), de un halogenuro inorgánico tal como oxiclo-
5 de tionilo, pentacloruro de fósforo o fosgeno. Generalmente puede confiarse al derivado de amina el papel de disolvente de reacción. Alternativamente, pueden usarse también hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, o hidrocarburos halogenados tales como cloroformo,
10 diclorometano o tetracloroetano, como disolvente de reacción.

En la reacción anterior, el compuesto (III) en el que R^1 es alcoholo o aralcoholo, en lugar del compuesto (II), puede hacerse reaccionar con ácido fórmico para
15 obtener el compuesto (I).

La reacción del compuesto (III), en el que R^1 es alcoholo o aralcoholo, con ácido fórmico, se efectúa preferiblemente en presencia de un ácido, que por ejemplo puede ser ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o ácido fosfórico. La cantidad del ácido fórmico no
20 es particularmente crítica, ya que puede actuar como disolvente de reacción, aunque generalmente es ventajoso emplear alrededor de 1 a 100 equivalentes molares con respecto al compuesto de partida. La temperatura y el tiempo de la reacción no son particularmente críticos. La reacción se efectúa en general a una temperatura comprendida
25 entre la temperatura ambiente y 160°C, durante alrededor de 30 minutos a 3 días.

Por ejemplo, los compuestos (II) en los que R^1 es metilo y R^2 es terc-butilo, R^1 es metilo y R^2 es hidró
30

1 geno, ó R^1 es hidrógeno y R^2 es terc-butilo, se calientan respectivamente con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido fórmico directamente, para obtener los correspondientes compuestos (I).

5 La relación de ácido bromhídrico y ácido fórmico y sus respectivos volúmenes no son particularmente críticos, aunque es ventajoso que el compuesto de partida se disuelva homogéneamente al calentar.

10 Se supone teóricamente que la separación del grupo protector R^1 que tiene lugar en el curso de la reacción da como resultado la ciclización del compuesto (III) a compuesto (I). Por lo tanto, el que suceda tal reacción como anteriormente ha de tenerse en cuenta también en la interpretación del alcance de esta invención.

15 Si es necesario, el grupo protector R^2 se separa del compuesto obtenido por la ciclización del compuesto (II). De este modo se produce el compuesto (I). La reacción para separar el grupo protector R^2 se efectúa normalmente en presencia de un ácido mineral o un ácido de Lewis. Como
20 ejemplos del ácido mineral pueden citarse el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, o una disolución de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno en un ácido orgánico (por ej, ácido acético), ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y
25 ácido fosfórico, mientras que dicho ácido de Lewis puede ser, por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, cloruro de zinc o fluoruro de boro. Cuando el ácido de Lewis es sólido, la reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico. Como ejemplos de este disolvente orgánico
30 pueden citarse los hidrocarburos aromáticos tales como

1 (En las fórmulas anteriores, R, R¹, R² y m son como se han
definido antes; R³ es alcoholilo, aralcoholilo o arilo; X es
hidroxi o halógeno, con la condición de que el(los) susti-
tuyente(s) R en el compuesto (IV) está(n) sustituido(s)
5 en cualquier posición o posiciones distintas de la posición
2).

La reacción anterior se efectúa en presencia de
un ácido de Lewis que generalmente puede usarse en reaccio-
nes de Friedel-Crafts, tales como cloruro de aluminio, clo-
10 ruro estánnico, tetracloruro de titanio, cloruro de zinc,
fluoruro de boro, ácido polifosfórico, etc., dando un com-
puesto de la fórmula general (III).

Cuando el ácido de Lewis es líquido, puede usar-
se también como disolvente. La proporción de tal ácido de
15 Lewis no es particularmente crítica, aunque para fines prác-
ticos es apropiado emplear de 1 a 20 equivalentes molares
del mismo por mol del compuesto (VI). Aunque el disolvente
puede ser de cualquier tipo que no interfiera con la reac-
ción, pueden citarse hidrocarburos aromáticos (por ej. ben-
20 ceno, xileno, nitrobenceno, etc), hidrocarburos halogenados
(por ej. tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tetra-
cloroetano, etc), disulfuro de carbono, e hidrocarburos
(por ej. n-hexano, éter de petróleo, etc). El compuesto (IV)
puede emplearse en exceso, de modo que actúe también como
25 disolvente. Aunque la reacción se efectúa normalmente a una
temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente,
no se ha observado ningún efecto perjudicial si se emplea
una temperatura inferior. Para fines prácticos se prefiere
el intervalo de alrededor de 40 a 160°C. También hay casos
30 en que la reacción transcurre más satisfactoriamente en pre-

1 sencia de un catalizador tal como yodo.

 Un residuo oleoso bruto que contiene compuesto
(III) puede someterse a la siguiente reacción tal como es-
tá.

5 La clase y relación de los compuestos (III) obte-
nidos por la reacción anterior puede variar con las clases
de ácido de Lewis o el sustituyente R^1 , o las condiciones
de reacción a emplear. Por ejemplo, cuando un compuesto (VI)
en el que R^3 es terc-butil y X es cloro se hace reaccionar
10 con un compuesto (IV) en el que R^1 es metilo, en dicloro-
etano como disolvente y en presencia de cloruro estánnico
anhidro, se obtiene una mezcla de compuestos (III) en los
que R^1 es metilo y R^2 es terc-butilo, R^1 es metilo y R^2 es
hidrógeno, y R^1 es hidrógeno y R^2 es terc-butilo, o cuando
15 un compuesto (VI) en el que R^3 es etilo y X es cloro se ha-
ce reaccionar con un compuesto (IV) en el que R^1 es metilo
en dicloroetano, en presencia de cloruro de aluminio anhi-
dro, se obtiene principalmente el compuesto (III) en el que
 R^1 es metilo y R^2 es etilo.

20 Cada una de las mezclas anteriores puede dividir-
se en sus compuestos respectivos, por ejemplo por extracción
o cromatografía, aunque es preferible someter la mezcla de
reacción a la reacción siguiente.

 El compuesto (III) obtenido por la reacción ante-
rior, en el que R^2 es alcoholo, aralcoholo o arilo, y R^1 es
25 alcoholo o aralcoholo, puede convertirse en un compuesto
(II-1), (II-2) ó (II-3) calentándolo conjuntamente con ácido
bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, clorhidrato
de piridinio o similar, en ausencia o presencia de un ácido
30 orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético.

1 Los compuestos (III) y (II-2) pueden convertirse
en compuestos (II-3) y (II-1) separando el grupo protector
R² de modo similar al descrito para la separación del gru-
po protector R² del compuesto obtenido por ciclización del
5 compuesto (II), respectivamente.

No obstante, la clase del compuesto obtenido por
la reacción anterior para la separación de los grupos pro-
tectores R¹ y R² varía con las condiciones de reacción, el
agente o el disolvente de reacción a emplear.

10 Por ejemplo, cuando un compuesto (III) en el que
R¹ es metilo y R² es terc-butilo se hace reaccionar con áci-
do sulfúrico al 50-60% en ácido acético o ácido fórmico, se
obtiene principalmente el compuesto (II-3) en el que R¹ es
metilo y R² es hidrógeno; cuando el compuesto (III) en el
15 que R¹ es metilo y R² es terc-butilo se hace reaccionar con
ácido bromhídrico al 47% en ácido acético, se obtiene el
compuesto (II-1) en el que R¹ y R² son hidrógeno, o cuando
un compuesto (III) en el que R¹ es metilo y R² es etilo se
calienta con ácido bromhídrico al 47%, se obtiene el com-
20 puesto (II-2) en el que R¹ es hidrógeno y R² es etilo.

El compuesto (II-3) puede convertirse en el com-
puesto (II-1) calentándolo con, por ejemplo, ácido bromhí-
drico en ausencia o presencia de ácido acético.

25 El compuesto (II-1) puede convertirse en el com-
puesto (II-2) sometándolo a alcoholación, aralcoholación
o arilación. El compuesto (II-2) resultante es normalmente
una mezcla del compuesto con sustitución en 1 sobre el
anillo de tetrazol, y el compuesto con sustitución en 2 so-
bre el mismo anillo, y esta mezcla puede resolverse en sus
30 respectivos isómeros, por ejemplo por cristalización frac-

1 cionada o cromatografía, aunque es preferible someter la
mezcla de reacción como está a la reacción siguiente. La
reacción antedicha de alcoholación, aralcoholación o arila-
ción puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto sus-
5 trato en presencia de un ácido, por ej. ácido sulfúrico,
por ejemplo con terc-butanol o alcohol bencílico, que tam-
bién actúa como disolvente, o usando ácido trifluoroacéti-
co como disolvente. Alternativamente, el compuesto sustra-
to puede hacerse reaccionar con un halogenuro de alcoholo
10 (por ej. bromuro de etilo, yoduro de metilo, bromuro de
propilo, bromuro de isopropilo, bromuro de butilo o bromu-
ro de terc-butilo), cloruro de bencilo, bromuro de bencilo
o cloruro de fenilo, por ejemplo, en presencia de una base,
por ej. un compuesto de metal alcalino (carbonato de pota-
15 sio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de
sodio, hidróxido de potasio, etc) o una amina orgánica
(trietilamina, etc).

Por medio del procedimiento anterior se obtienen
los compuestos (II-1), (II-2) y (II-3), es decir el compues-
20 to (II).

Los compuestos (I) y (II-1) pueden convertirse,
cada uno, en la correspondiente sal de amina orgánica, sal
de metal alcalino o sal de amonio por un procedimiento co-
nocado per se, por ej. calentando un compuesto (I) ó (II-1)
25 juntamente con una amina orgánica (por ej. etanolamina, dl-
-metilefedrina, 1-(3,5-dihidroxifenil)-L-isopropilaminoeta-
nol, isoproterenol, dextrometorfán, hetrazan (dietilcarba-
mazina), dietilamina, trietilamina, etc), un hidróxido de
metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,
30 etc) o amoníaco, en un disolvente adecuado.

1 El compuesto (I) y (II-1) resultante, así como
sus sales, tienen propiedades anti-alérgicas y, por lo tan-
to, son valiosos como medicamentos profilácticos y terapéu-
ticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas tales
5 como el asma alérgica, la dermatitis alérgica y la fiebre
del heno.

Además, como dichas sales de metal alcalino y
de amina orgánica son muy solubles en agua y dan disolucio-
nes acuosas estables, son convenientes para la producción
10 de inyecciones, disoluciones acuosas u otras ciertas formas
de dosificación. Cuando un compuesto según esta invención
se usa como medicamento profiláctico y terapéutico para
las enfermedades alérgicas antedichas, la dosificación nor-
mal para un ser humano adulto es de alrededor de 1 a 500 mg,
15 por día en el caso del compuesto (I) o su sal; y de alrede-
dor de 10 a 1000 mg por día en el caso del compuesto (II-1)
o una sal del mismo, incluyendo las formas de dosificación
las tabletas, cápsulas, los polvos y disoluciones acuosas
para administración oral, y las disoluciones inyectables,
20 inhalaciones, ungüentos, etc para aplicación por otras
vías.

Uno de los compuestos de partida usados en esta
invención; el compuesto (IV), puede producirse por un méto-
do similar al descrito por W.L. Olson y otros, Journal of
25 American Chemical Society, 69, 2451 (1947), es decir hacien-
do reaccionar un compuesto de fórmula general (V):

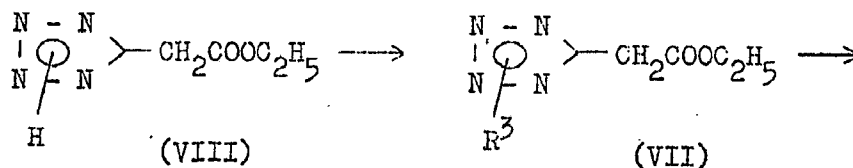


(V)

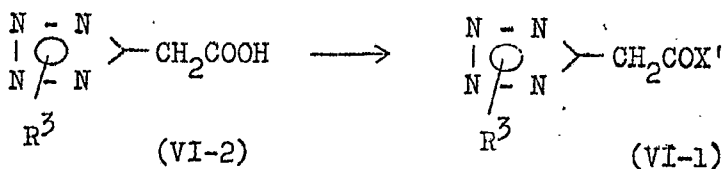
1 donde R y m son como se han definido anteriormente, con la
condición de que el (los) sustituyente(s) R (esté(n) sus-
tituido(s) en cualquier posición o posiciones distintas de
la posición 2, por ejemplo con halogenuro de alcoholo (por
5 ej. yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo,
bromuro de butilo, bromuro de terc-butilo) o un halogenuro
de aralcoholo (por ej. cloruro de bencilo, bromuro de ben-
cilo, cloruro de fenetilo).

10 El otro compuesto, o pareja, usado en la práctica
de esta invención, es decir el compuesto (VI) puede produ-
cirse por medio de las siguientes etapas de reacción a par-
tir del compuesto (VIII), que, a su vez, puede obtenerse
por el método descrito por I. Va. Postovskii, Dohl, Acad.
Nauk., SSSR 170, 604 (1956).

15



20



25 donde R³ es como se ha definido antes; X' es halógeno.

La alcoholación, aralcoholación o arilación del
compuesto (VIII) produce generalmente un compuesto (VII)
que es realmente una mezcla del compuesto con sustitución
en 1 sobre el anillo de tetrazol y el compuesto con susti-
tución en 2 sobre el mismo anillo. Aunque estos isómeros
30

1 pueden aislarse independientemente, es más ventajoso someter
la mezcla tal como está a la siguiente reacción. La reac-
ción antedicha de alcoholación, aralcoholación o arilación
puede efectuarse en presencia de un ácido, por ej. ácido
5 sulfúrico, por ejemplo usando terc-butanol o alcohol benci-
lico, que también actúa como disolvente, o en presencia de
ácido trifluoroacético como disolvente.

Alternativamente, un halogenuro de alcoholo (por
ej. bromuro de etilo, yoduro de metilo, bromuro de propilo,
10 bromuro de isopropilo, bromuro de butilo, bromuro de terc-
-butilo), cloruro de bencilo o bromuro de bencilo o cloruro
de fenilo, por ejemplo, pueden hacerse reaccionar con el
compuesto de sustrato, en presencia de una base tal como
un compuesto de metal alcalino (por ej. carbonato de pota-
15 sio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de so-
dio, hidróxido de potasio) o una amina orgánica (por ej.
triethylamina). El compuesto (VII) no se purifica normalmen-
te, pero puede hidrolizarse en una disolución acuosa de ál-
cali, por ej. hidróxido de sodio, al compuesto (VI-2).

20 El compuesto (VI-2) puede hacerse reaccionar con
un agente halogenante, por ej. pentacloruro de fósforo, tri-
cloruro de fósforo o cloruro de tionilo, en ausencia o pre-
sencia de cualquier tipo de disolvente que no perjudique a
la reacción (por ej. dicloroetano), para obtener el haloge-
25 nuro de ácido (VI-1).

La mezcla de reacción obtenida por la reacción an-
terior puede someterse a la reacción siguiente, reacción de
Friedel-Crafts, tal como está.

El compuesto (II-1) puede sintetizarse también por
30 medio del siguiente procedimiento. El compuesto (I), que pue-

1 de obtenerse por el método descrito en la patente de los
E.E.UU. nº 3.896.114, se hace reaccionar con una disolución
acuosa de álcali. El álcali que se acaba de citar puede
ser, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,
5 hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de ba-
rio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o amoníaco
acuoso. La proporción de álcali es normalmente de alrededor
de 1 a 20 equivalentes molares, para usos prácticos, con
base en el compuesto (I). Aunque la temperatura, el tiempo
10 y demás condiciones de reacción no son particularmente crí-
ticas, generalmente es apropiado efectuar la reacción a una
temperatura de desde 50°C hasta la temperatura de reflujo
durante alrededor de 10 minutos a 5 horas. Después de la
reacción de hidrólisis el producto se trata con un ácido
15 adecuado, por ej. un ácido mineral tal como ácido clorhídri-
co o ácido sulfúrico, con lo que se obtiene fácilmente el
compuesto (II-1) con un anillo de tetrazol libre.

El compuesto (II-1) puede someterse a la reacción
de alcoholación, aralcoholación o arilación antedicha, para
20 obtener el compuesto (II-2).

Ejemplo de referencia 1

Una disolución que constaba de (III-tetrazol-5-il)-
acetato de etilo (1,64 g), terc-butanol (1,2 ml), ácido tri-
fluoroacético (4,0 ml.) y ácido sulfúrico concentrado (0,3
25 ml.) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tras
lo cual se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le
añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (20 ml.)
juntamente con una disolución acuosa concentrada de hidróxi-
do de sodio (5 ml.), y después se agitó a temperatura ambien-
30 te durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó con aceta-

1 to de etilo y la capa de agua se tomó, se acidificó con ácido
do clorhídrico concentrado y se sometió a extracción con
acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de so-
5 dio anhidro y el disolvente se separó por destilación. El
residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-éter
de petróleo. Por el procedimiento anterior se obtuvo ácido
(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acético en forma de crista-
les incoloros. Producción: 1,01 g; punto de fusión: 125-
127°C.

10 Espectro de absorción infrarroja (KBr): 1725 cm^{-1} (CO)
Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) δ : 10,78
(1H, s, OH), 4,02 (2H, s, CH_2), 1,72 (9H, s, terc-Bu).
Análisis elemental, para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$
Calculado: C 45,64; H 6,57; N 30,42
15 Encontrado: C 45,91; H 6,60; N 30,56

Ejemplo de referencia 2

Una mezcla de 3,1 g de (1H-tetrazol-5-il)acetato
de etilo, 20 ml. de dimetilformamida, 2,3 g de bromuro de
etilo y 3,9 g. de trietilamina, se agitó a temperatura am-
20 biente durante 5 horas. El disolvente se separó por desti-
lación y, tras la adición de 70 ml. de agua, el residuo se
sometió a extracción con acetato de etilo. La capa de ace-
tato de etilo se lavó con amoníaco acuoso al 20% y agua, y
después se separó por destilación el acetato de etilo, con
25 lo que se obtuvieron 3,0 g de aceite de color amarillo pá-
lido. Con base en su espectro de RMN (en deuterocloroformo)
se supone que este producto es una mezcla de (2-etil-2H-te-
trazol-5-il)acetato de etilo y (1-etil-1H-tetrazol-5-il)ace-
tato de etilo (aprox. 3:1).

30 Una porción de 2,8 g. de la mezcla anterior se to-

1 mó y se sometió a reflujo con 50 ml. de hidróxido de potasio
alcohólico al 5% durante 1,5 horas. El disolvente se
separó por destilación y el residuo se agitó con acetato
de etilo. Se tomó la capa acuosa y se hizo ácida con ácido
5 clorhídrico. Después de la adición de cloruro de sodio, el
precipitado aceitoso se sometió a extracción con acetato de
etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolu-
ción acuosa saturada de cloruro de sodio y el acetato de
etilo se separó por destilación, con lo que se obtuvieron
10 1,6 g. de cristales. Este residuo cristalino se recrista-
lizó dos veces en acetato de etilo. Por el procedimiento
se obtuvo ácido (2-etil-2H-tetrazol-5-il)acético en forma
de agujas incoloras, de punto de fusión 88-92°C.

Análisis elemental, para $C_5H_8N_4O_2$:

15 Calculado: C 38,46; H 5,16; N 35,88

Encontrado: C 38,62; H 4,87; N 36,16

Ejemplo de referencia 3

Una mezcla de 1,56 g. de (1H-tetrazol-5-il)aceta-
to de etilo, 2 ml. de terc-butanol, 10 ml. de ácido trifluo-
20 roacético y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado se agitó
a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se se-
paró por destilación bajo presión reducida y se añadió agua
al residuo. El precipitado oleoso resultante se sometió a
extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo
25 se lavó con agua, amoníaco acuoso diluido y agua en el orden
citado, y después el acetato de etilo se separó por destila-
ción.

Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,8 g.
de (2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acetato de etilo en forma
30 de un residuo aceitoso.

1 El aceite anterior se sometió a reflujo con 10
ml. de hidróxido de potasio alcohólico al 10% durante 2 ho-
ras, tras lo cual el disolvente se separó por destilación.
Se añadió agua al residuo y la mezcla se hizo ácida con
5 ácido clorhídrico, tras lo cual se separaron unos crista-
les. Por filtración se obtuvieron 1,2 g de cristales. Los
cristales se recrystalizaron después en acetato de etilo
para obtener ácido (2-terc-butyl-2H-tetrazol-5-il)acético
en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 124-125°C.

10

Análisis elemental, para $C_7H_{12}N_4O_2$:

Calculado: C 45,64; H 6,57; N 30,42

Encontrado: C 45,54; H 6,31; N 30,73

Ejemplo de referencia 4

15

Del mismo modo que en los Ejemplos de referencia
2 y 3, se sintetizaron los compuestos siguientes.

- Acido (1-n-butyl-1H-tetrazol-5-il)acético. Punto de
fusión: 114-115°C

Análisis elemental, para $C_7H_{12}N_4O_2$:

Calculado: C 45,64; H 6,57; N 30,42

Encontrado: C 45,78; H 6,58; N 30,52

20

- Acido (2-bencil-2H-tetrazol-5-il)acético. Punto de fu-
sión: 87-88°C

Análisis elemental, para $C_{10}H_{10}N_4O_2$:

Calculado: C 55,04; H 4,62; N 25,68

Encontrado: C 54,92; H 4,65; N 25,58

25

- Acido (1-bencil-1H-tetrazol-5-il)acético. Punto de fu-
sión: 150-151°C

Análisis elemental, para $C_{10}H_{10}N_4O_2$:

Calculado: C 55,04; H 4,62; N 25,68

Encontrado: C 54,74; H 4,47; N 26,02

30

1

Ejemplo de referencia 5

5

Una mezcla de 5,0 g. de ácido (2-etil-2H-tetrazol-5-il)acético, 4,9 g. de pentacloruro de fósforo, y 20 ml. de benceno, se agitó a 70-75°C durante 1,5 horas. El disolvente y el oxiclорuro de fósforo subproducto se separaron por destilación bajo presión reducida. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 5,5 g de cloruro de (2-etil-2H-tetrazol-5-il)acetilo en forma de un producto aceitoso.

10

Espectro de absorción infrarroja (película líquida): 1795 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3), ppm: 1,61 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,45 (2H, s), 4,66 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

15

Ejemplo de referencia 6

20

Una mezcla de 18,4 g. de ácido (2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acético y 150 ml de benceno se agitó, y tras la adición de 21,8 g de pentacloruro de fósforo en pequeñas porciones, la mezcla se agitó a 70-75°C durante 1,5 horas. El disolvente y el oxiclорuro de fósforo subproducto se separaron por destilación bajo presión reducida. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 20,0 g de cloruro de 3-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acetilo en forma de un aceite.

25

Espectro de absorción infrarroja (película líquida): 1800 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) ppm: 1,73 (9H,s), 4,48(2H,s)

30

Ejemplo 1

Una porción de 2,1 g del aceite obtenido en el Ejemplo de referencia 5 se añadió a una mezcla de 1,4 g de p-etilanol y 20 ml. de 1,2-dicloroetano, y después se añá-

1 dieron 2,8 g. de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se
agitó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción
se puso en mezcla hielo-agua y se sometió a extracción con
5 acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con
agua, una disolución diluida de hidróxido de sodio y agua,
en el orden citado, y se secó sobre sulfato de magnesio
anhidro. El acetato de etilo se separó por destilación y
el residuo aceitoso se purificó por cromatografía sobre
10 gel de sílice (elución con benceno). Por el procedimiento
anterior se obtuvieron 1,2 g. de 2-(2-etil-2H-tetrazol-5-
-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona en forma de un producto
aceitoso.

Una mezcla de 0,7 g del aceite anterior y 7 ml.
de ácido bromhídrico al 47% se sometió a reflujo durante
15 1 hora, y al cabo de este tiempo se añadió agua. El precipitado
aceitoso resultante se sometió a extracción con ben-
ceno y la capa de benceno se lavó con una disolución acuosa
diluida de amoniaco y con agua, por este orden, y des-
pués se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El benceno
20 se separó después por destilación y se añadió n-hexano al
residuo sólido. Por filtración se obtuvieron 400 mg de cris-
tales. La recristalización en una mezcla de benceno y n-he-
xano produjo 2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidro-
xiacetofenona en forma de escamas incoloras.

25 Punto de fusión: 68-69°C

Análisis elemental, para $C_{13}H_{16}N_4O_2$:

Calculado: C 59,99; H 6,20; N 21,53

Encontrado: C 59,87; H 6,28; N 21,64

Ejemplo 2

30 Una mezcla de 6,1 g de p-etilfenol, 80 ml. de

1 1,2-dicloroetano y 10 g. de cloruro de aluminio anhidro se
agitó a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota una
mezcla de 10,1 g del cloruro de ácido obtenido en el Ejem-
plo de Referencia 6 y 40 ml. de dicloroetano, durante un
5 período de 20 minutos. La mezcla se sometió después a re-
flujo durante 3 horas. Después de la adición de 300 ml. de
agua, se separó la capa de dicloroetano, y la capa acuosa
se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas
de disolvente se reunieron y se lavaron con una disolución
10 de hidróxido de sodio al 5%, y después con agua. Los disol-
ventes se separaron por destilación para recuperar 11,5 g
de aceite pardo. Para separar el p-(2-terc-butyl-2H-tetra-
zol-5-il)acetoxietilbenceno subproducto, el aceite anterior
(11,5 g) y 40 ml. de hidróxido de potasio alcohólico al
15 10% se sometieron a reflujo durante 1,5 horas. El disolven-
te se separó por destilación, y tras adición de agua, el
precipitado oleoso se sometió a extracción con acetato de
etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato
de magnesio anhidro. El acetato de etilo se separó por des-
20 tilación y el residuo aceitoso se purificó por cromatogra-
fía sobre gel de sílice (elución con benceno-acetato de
etilo). El producto cristalino se recrystalizó en una mezcla
de n-hexano y acetato de etilo. Por el procedimiento ante-
rior se obtuvo 2-(2-terc-butyl-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-
25 -hidroxiacetofenona en forma de escamas incoloras, de punto
de fusión 75-76°C.

Análisis elemental, para $C_{15}H_{20}N_4O_2$

Calculado: C 62,48; H 6,99; N 19,43

Encontrado: C 62,56; H 7,00; N 19,66

30 Por un procedimiento similar a los procedimientos

1 descritos en los Ejemplos 1 y 2, se sintetizaron los compuestos siguientes:

- 2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

Punto de fusión: 107-109°C

5 Análisis elemental, para $C_{13}H_{16}N_4O_2$:

Calculado: C 59,99; H 6,20; N 21,53

Encontrado: C 60,11; H 6,27; N 21,53

- 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

Punto de fusión: 172-173°C

10 Análisis elemental, para $C_{11}H_{12}N_4O_2$

Calculado: C 56,89; H 5,21; N 24,12

Encontrado: C 56,93; H 5,06; N 23,94

- 2-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

15 Punto de fusión: 82-83°C

Análisis elemental, para $C_{18}H_{18}N_4O_2$:

Calculado: C 67,07; H 5,63; N 17,38

Encontrado: C 66,80; H 5,48; N 17,39

- 2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

20

Punto de fusión: 97,5-98,5°C

Análisis elemental, para $C_{18}H_{18}N_4O_2$:

Calculado: C 67,07; H 5,63; N 17,38

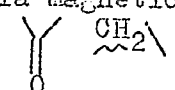
Encontrado: C 66,87; H 5,52; N 17,75

25 - 2-(2-n-butil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

Espectro de absorción infrarroja (película líquida):

1643 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) ppm:

4,51 (2H, singlete , 11,58 (1H, singlete, OH)

30

1 - 2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-4'-metoxi-2'-hidroxi-acetofenona.

Punto de fusión: 72-73°C

5 - 2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-5'-cloro-2'-hidroxi-acetofenona.

Punto de fusión: 133-135°C.

- 1-hidroxi-2-[2'-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acetil]-naftaleno.

Punto de fusión: 129-130°C.

10

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,99 g. de ácido (2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)acético, 2,3 g de pentacloruro de fósforo y 4 ml. de dicloroetano se agitó a 50-60°C durante 2,5 horas, y después de enfriar, se añadieron 3,0 g. de p-etil-anisol. Después se añadió gota a gota una mezcla de 2,9 g de cloruro estánnico anhidro y 3 ml. de dicloroetano. La mezcla se agitó a 80-85°C durante 2 horas, tras lo cual se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml. de agua y 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento con hielo.

20 La capa de dicloroetano resultante se separó y la capa acuosa se sometió a extracción con nuevo dicloroetano. Las capas de dicloroetano se reunieron y se lavaron con ácido clorhídrico diluído y agua, y después con amoníaco acuoso diluído y agua. El dicloroetano se separó por destilación

25 para obtener 4,15 g. de aceite. La capa de amoníaco acuoso diluído se hizo ácida con ácido clorhídrico. El precipitado cristalino resultante se sometió a extracción con acetato de etilo para obtener 0,44 g de cristales. La recristalización en acetato de etilo produjo 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona en forma de agujas incoloras, de

30

1 punto de fusión 159-160°C.

Análisis elemental, para $C_{12}H_{14}O_2N_4$:

Calculado: C 58,52; H 5,73; N 22,75

Encontrado: C 58,54; H 5,90; N 22,74

5 4,15 g. del aceite anterior se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (elución con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo). Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,2 g. de 2-(2-terc-butyl-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona y 1,45 g. de 2-(2-terc-butyl-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona. La primera concordó con una muestra auténtica en una cromatografía en capa delgada. La última cristalizó por reposo. La recristalización en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo dió prismas incoloros de punto de fusión 44-46°C.

15 Análisis elemental, para $C_{16}H_{22}O_2N_4$:

Calculado: C 63,55; H 7,33; N 18,53

Encontrado: C 63,56; H 7,62; N 18,42

Ejemplo 4

20 Una mezcla de 4,0 g. de 2-(2-terc-butyl-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona, 30 ml. de ácido acético al 99%, y 10 ml de ácido sulfúrico al 50% se sometió a reflujo durante 16 horas, y después de enfriar se añadieron 100 ml. de agua. El precipitado cristalino resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se agitó con amoníaco acuoso diluído, y se tomó la capa de amoníaco acuoso diluído y se acidificó con ácido clorhídrico, y después el precipitado cristalino se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y se separó por destilación, para obtener 2,85 g. de cristales. La recristalización en

25

30

1 acetato de etilo produjo 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-
-metoxiacetofenona en forma de agujas incoloras, de punto
de fusión 159-160°C.

Ejemplo 5

5 Una mezcla de 1,5 g. de 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-
-etil-2'-metoxiacetofenona y 8 ml. de ácido bromhídrico al
48% se agitó a 120-130°C durante 3 horas, y después de en-
friar, se añadieron 100 ml. de agua. El precipitado crista-
lino resultante se sometió a extracción con acetato de eti-
10 lo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, y el ace-
tato de etilo se separó por destilación, obteniéndose 1,42
g. de cristales, que se recrystalizaron en acetato de eti-
lo. Por el procedimiento anterior se obtuvo 2-(1H-tetrazol-
-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona en forma de agujas in-
15 coloras, de punto de fusión 172-173°C.

Ejemplo 6

Una mezcla de 0,59 g. de 2-(2-terc-butyl-2H-tetra-
zol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona, 1 ml. de ácido acé-
tico al 99% y 5 ml. de ácido bromhídrico al 47%, se agitó a
20 110-120°C durante 6 horas, y se añadió agua después de en-
friar. El precipitado cristalino resultante se sometió a
extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de eti-
lo se agitó con amoníaco acuoso diluido. Se tomó la capa
de amoníaco acuoso diluido, se acidificó con ácido clorhí-
25 drico y se sometió a extracción con acetato de etilo. La
capa de acetato de etilo se lavó con agua y se destiló el
acetato de etilo, obteniéndose 0,31 g. de cristales. En el
espectro de absorción infrarroja, estos cristales concorda-
ron con 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

Ejemplo 7

30

1 Una mezcla de 1,07 g de 3-(1H-tetrazol-5-il)cromo-
mona y 20 ml. de hidróxido de sodio 1N se calentó a 100°C
con agitación durante 1 hora. La mezcla se acidificó des-
pués con ácido clorhídrico 1N, y el precipitado resultan-
5 te se recuperó por filtración y se recristalizó en etanol.
Por el procedimiento anterior se obtuvieron 690 mg de 2-
-(1H-tetrazol-5-il)2'-hidroxiacetofenona en forma de agu-
jas incoloras que fundían a 200-201°C.

Espectro de absorción infrarroja (KBr): 1655 cm^{-1} (CO)

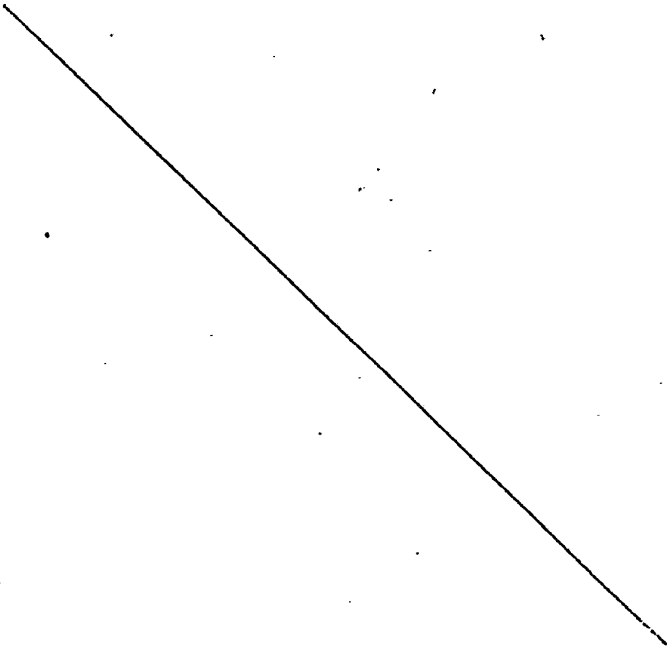
10 Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO): aprox.
11,37 (1H, ancha), 7,95 (1H, dd, $J=8$ y $2H_2$), aprox. 7,57
(1H, m), aprox. 7,00 (2H, m), 4,93 (2H, s)

Análisis elemental, para $C_9H_8N_4O_2$:

Calculado: C 52,94; H 3,95; N 27,44

15 Encontrado: C 52,88; H 3,66; N 27,36

Del mismo modo que anteriormente se obtuvieron
los siguientes compuestos.



Compuesto de partida (I)	Producto (II-I)	Punto de fusión, sc (disolvente de recristalización)
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-etilcromona.	2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona	172-173 (etanol)
3-(1H-tetrazol-5-il)-6,8-dimetilcromona.	2-(1H-tetrazol-5-il)-3',5'-dimetil-2'-hidroxiacetofenona	-231-233 (etanol)
3-(1H-tetrazol-5-il)benzo(h)cromona.	1-hidroxil-2-(2'- \int -(1H-tetrazol-5-il)acetil)naftaleno	261-263 (dimetilformamida-agua)
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-nitrocromona.	2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-nitro-2'-hidroxiacetofenona	235-236 (etanol)
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-n-propilcromona	2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-n-propil-2'-hidroxiacetofenona	167-168 (etanol)
3-(1H-tetrazol-5-il)-7-metoxicromona	2-(1H-tetrazol-5-il)-4'-metoxi-2'-hidroxiacetofenona	196-197 (etanol)
3-(1H-tetrazol-5-il)-6-clorocromona.	2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona.	207-208 (etanol).

Ejemplo 8

Una mezcla de 232 mg de 2-(1H-tetrazol-5-il)-5-
-etil-2'-hidroxiacetofenona, 0,2 ml de terc-butanol, 1 ml.
de ácido trifluoroacético y 2 gotas de ácido sulfúrico, se
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se
concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió
agua juntamente con acetato de etilo, y se tomó la capa de
acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa satura-
da de bicarbonato de sodio, y después con ácido clorhídri-
co 1N, y finalmente se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
El disolvente se separó después por destilación bajo pre-
sión reducida. Por el procedimiento anterior se obtuvieron
300 mg de 2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hi-
droxiacetofenona en forma de un residuo aceitoso.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) δ :

4,62 (2H, s, CH₂), 1,73 (9H, s, CH₃ x 3)

Del mismo modo que anteriormente, se obtuvieron
los compuestos siguientes.

Compuesto de par tida (II-1)	Producto (II-2)	Punto de fusión, °C (disolvente de re- cristalización)
2-(1H-tetrazol-5-il)- -3',5'-dimetil-2'-hi- droxiacetofenona	2-(2-terc-butil- -2H-tetrazol-5-il)- -3',5'-dimetil-2'- -hidroxiacetofenona	108-109 (etanol)
1-hidroxi-2- \sqrt 2'-(1H- -tetrazol-5-il)acetil \sqrt naftaleno.	1-hidroxi-2- \sqrt 2'- -(2-terc-butil-2H- -tetrazol-5-il)ace- til \sqrt -naftaleno.	129-130 (etanol)

Ejemplo 9

En 19 ml. de etanol se disolvieron 600 mg de so-
dio metálico, y después de enfriar, se añadieron 14 ml. de
formiato de etilo y se agitó. Después se añadieron 1,27 g

1 de 2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofe-
nona, y la mezcla se sometió a reflujo durante 6,5 horas.
El disolvente se separó por destilación, y después de aña-
dir agua, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico.
5 El precipitado aceitoso se sometió a extracción con aceta-
to de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua
y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El acetato de
etilo se separó por destilación y el residuo se cristalizó
por adición de n-hexano y acetato de etilo. Por filtración
10 se obtuvieron 1,16 g. de cristales. La recrystalización en
acetato de etilo-n-hexano produjo 6-etil-3-(2-etil-2H-te-
trazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras que fun-
dían a 98-100°C.

Análisis elemental, para $C_{14}H_{14}N_4O_2$:

15 Calculado: C 62,21; H 5,22; N 20,73

 Encontrado: C 62,19; H 5,05; N 20,67

Ejemplo 10

En 12 ml. de etanol se disolvieron 400 mg de so-
dio metálico, y después de enfriar, se añadieron 9 ml. de
20 formiato de etilo. Después se añadieron 900 mg de 2-(2-terc-
-butil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona, y
la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. El disolven-
te se separó por destilación y el residuo se diluyó con ace-
tato de etilo y agua. La mezcla se acidificó con ácido clor-
25 hídrico y se tomó la capa de acetato de etilo, se lavó con
agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El ace-
tato de etilo se separó por destilación, y el residuo acei-
toso resultante se purificó por cromatografía sobre gel de
sílice (elución con benceno-acetato de etilo). Por el pro-
30 cedimiento anterior se obtuvieron 0,85 g de 6-etil-3-(2-terc-

1 -butil-2H-tetrazol-5-il)cromona. Cristalizó por reposo. Punto de fusión: 54-56°C.

Análisis elemental, para $C_{16}H_{18}N_4O_2$:

Calculado: C 64,41; H 6,08; N 18,78

5 Encontrado: C 64,40; H 6,09; N 19,05

Del mismo modo que anteriormente, se sintetizaron los compuestos siguientes.

- 6-etil-3-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)cromona

Punto de fusión: 95-96°C

10 Análisis elemental, para $C_{19}H_{16}N_4O_2$:

Calculado: C 68,66; H 4,85; N 16,86

Encontrado: C 68,46; H 4,68; N 17,17

- 6-etil-3-(2-n-butil-2H-tetrazol-5-il)cromona. Punto de fusión: 96-97°C

15 Análisis elemental, para $C_{16}H_{18}N_4O_2$:

Calculado: C 64,41; H 6,08; N 18,78

Encontrado: C 64,54; H 6,00; N 19,09

Ejemplo 11

20 A 2 ml de una disolución en dimetilformamida de 310 mg de 1-hidroxi-2- λ^2 -(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il) acetil λ naftaleno se le añadieron 0,4 ml. de tricloruro de fosforilo con enfriamiento con hielo, y gota a gota, en un período de 5 minutos. La mezcla se agitó enfriando con hielo durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y el precipitado se recuperó por filtración y se enjuagó con agua. La recristalización en etanol dió 100 mg de 25 3-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)benzo λ h λ cromona en forma de agujas de color amarillo pálido, de punto de fusión 30 176-178°C.

1

Ejemplo 12

A 5 ml. de una disolución en benceno de 310 mg de 1-hidroxi-2- $\left[2'-(2\text{-terc-butil-2H-tetrazol-5-il})\text{acetil}\right]$ naftaleno se le añadieron 0,6 ml. de trietilamina. Después se añadió gota a gota, a 5-7°C, 1 ml. (unos 5 milimoles) de una disolución en éter de anhídrido fórmico-acético mixto, durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y enfriando con hielo, se añadieron otros 0,3 ml. de trietilamina y 0,5 ml. (unos 5 milimoles) de disolución en éter de anhídrido fórmico-acético mixto, y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en mezcla agua-hielo, se ajustó a pH 2 con HCl al 10% y se sometió a extracción con benceno. La capa de benceno se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Una vez destilado el disolvente, el residuo se cristalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 270 mg de 3-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)benzo $\left[h\right]$ -cromona en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 176-177°C.

5

10

15

20

Ejemplo 13

Una mezcla de 370 mg. de 6-etil-3-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)cromona, 2 ml. de ácido acético y 4 g. de ácido sulfúrico al 60% se sometió a reflujo durante 2,5 horas.

25

30

Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales resultantes se recuperaron por filtración y se recrystalizaron en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 219-221°C. En su espectro de absorción infrarroja (KBr) este producto coincide

1. con una muestra auténtica.

Ejemplo 14

5 Una mezcla de 540 mg de 6-etil-3-(2-etil-2H-tetra-
zol-5-il)cromona, 5,4 ml. de ácido yodhídrico al 57% y 1 ml.
de ácido acético, se sometió a reflujo durante 27 horas. La
mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a extrac-
ción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
agitó con amoníaco acuoso diluido y se tomó la capa de agua,
se acidificó con ácido clorhídrico y se sometió a extrac-
10 ción con acetato de etilo. El acetato de etilo se separó
por destilación y el residuo cristalino se recristalizó
en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 6-etil-
-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras,
de punto de fusión 219-221°C.

15

Ejemplo 15

Una mezcla de 200 mg de 6-etil-3-(2-bencil-2H-
-tetrazol-5-il)cromona y 2 ml. de ácido bromhídrico al 47%
se sometió a reflujo durante 0,5 horas. Se añadió agua a
la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recu-
peró por filtración y se recristalizó en dimetilformamida-
20 -agua. Por el procedimiento anterior se obtuvo 6-etil-3-(1H-
-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras, de pun-
to de fusión 219-221°C.

25

Ejemplo 16

Unos cristales brutos de ácido (2-etil-2H-tetra-
zol-5-il)acético [que contenían alrededor de 25% de ácido
(1-etil-1H-tetrazol-5-il)acético], se hicieron reaccionar
del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 5 y el ejem-
plo 1, para obtener una mezcla de 2-(2-etil-2H-tetrazol-5-
30 -il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona y 2-(1-etil-1H-tetrazol-

1 -5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se trató directamente como en los Ejemplos 9 y 14 para obtener 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona.

Ejemplo 17

5 En 30 ml. de etanol se disolvieron 1,4 g. de sodio metálico, y después se añadieron 1,5 g. de 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona y 20 g. de formiato de etilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, y después el etanol se separó por destilación. Se añadió al residuo 120 ml. de ácido clorhídrico 1N, y el precipitado cristalino se recuperó por filtración y se recristalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 219-221°C.

15 Análisis elemental, para $C_{12}H_{10}N_4O_2$:
 Calculado: C 59,50; H 4,16; N 23,13
 Encontrado: C 59,35; H 4,10; N 23,29

Ejemplo 18

20 En 2 ml. de etanol se disolvieron 35 mg. de sodio metálico, y después se añadieron 116 mg. de 2-(1H-tetrazol-5-il)-3',5'-dimetil-2'-hidroxiacetofenona y 0,5 ml. de formiato de etilo. La mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se le añadió una disolución de 35 mg. de sodio metálico en 2 ml. de etanol, juntamente con 0,5 ml. de formiato de etilo, y toda la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La fracción escasamente soluble se recuperó por filtración y se recristalizó en dimetilformamida. Por el procedimiento anterior se obtuvo

25

1 ron 62 mg. de 6,8-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 273-274°C (con descomp.).

Ejemplo 19

5 Una mezcla de 3,5 g. de 2-(1H-tetrazol)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona, 35 ml. de ácido fórmico al 95% y 3,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se agitó a 120°C durante 13 horas, y después de enfriar, se añadieron 100 ml. de agua para precipitar cristales. Los cristales se re-
10 cuperaron por filtración y se recrystalizaron en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 3,15 g. de 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 219-221°C.

Ejemplo 20

15 Una mezcla de 1,13 g de 2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona, 6 ml. de ácido fórmico al 85%, y 6 ml. de ácido bromhídrico al 47%, se agitó a 110-120°C durante 7 horas, y después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a extracción
20 con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se agitó con amoníaco acuoso diluido, se separó del amoníaco acuoso diluido, y se concentró para obtener 0,16 g de residuo aceitoso. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo).
25 Por el procedimiento anterior se obtuvo 6-etil-3-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)cromona. En el espectro de absorción infrarroja, este producto coincidía con una muestra auténtica.

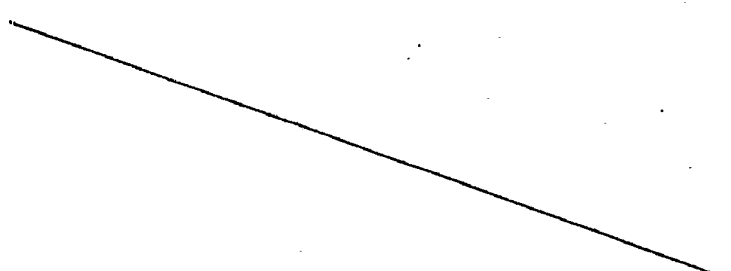
30 La mezcla anterior con amoníaco acuoso diluido se acidificó con ácido clorhídrico y los cristales resultantes

1 se sometieron a extracción con acetato de etilo, para obtener 0,67 g. de residuo cristalino. La recrystalización en etanol dió 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en forma de agujas; punto de fusión 219-221°C.

5 Se confirmó por cromatografía en capa delgada que las aguas madres contenían 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona.

Ejemplo 21

10 Una mezcla de 0,83 g de 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-metoxiacetofenona, 4,5 ml. de ácido fórmico al 85% y 4,5 ml de ácido bromhídrico al 47% se agitó a 110°C - 120°C durante 7 horas, y después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a extracción con acetato de etilo, tras lo cual se obtuvieron 0,8 g. de
15 cristales. Con base en su cromatografía en capa delgada, se confirmó que estos cristales eran una mezcla de 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona y 2-(1H-tetrazol-5-il)-5'-etil-2'-hidroxiacetofenona. Por lo tanto, la mezcla se agitó juntamente con 9 ml. de ácido fórmico al 95% y 0,7 ml. de
20 ácido sulfúrico concentrado a 110-120°C durante 9 horas, y después de enfriar, se añadió agua. El precipitado cristalino resultante se recuperó por filtración. Este precipitado se recrystalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,46 g. de 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona
25 en forma de agujas, que fundían a 219-221°C.

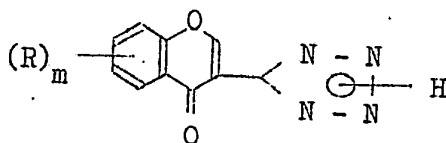


1

REIVINDICACIONES

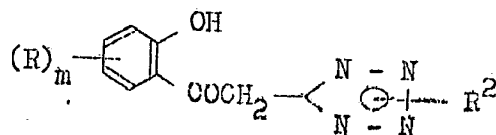
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método para producir un derivado de cromona de fórmula general



20 donde m es 0, 1 ó 2, y R es un átomo de halógeno, nitro, grupo amino que puede estar no sustituido o sustituido por un grupo alcoholo, arilo, aralcoholo, o acilo, alcoxi, aciloxi, hidroxilo, $-COOR'$ donde R' es hidrógeno, alcoholo o aralcoholo, carboxamida que puede estar no sustituida o sustituida por al menos un alcoholo o aralcoholo, o butadienileno ($-CH=CH-CH=CH$) que forma un anillo de benceno con dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en las posiciones 5, 6, 7 y 8, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que

25 comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



~~38~~

1 donde m y R son como se han definido antes, R^2 es hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o arilo, con ácido fórmico o un derivado del mismo, y opcionalmente someter el derivado de cromona así producido a una reacción para separar el grupo
5 R^2 protector.

2a.- Un método según la reivindicación 1a, en el que el derivado de ácido fórmico es un éster de ácido fórmico.

3a.- Un método según la reivindicación 1a, en
10 el que el derivado de ácido fórmico es un derivado de amida de ácido fórmico.

4a.- Un método según la reivindicación 1a, en el que el derivado de ácido fórmico es un anhídrido mixto de ácido fórmico y otro ácido orgánico.

5a.- Un método según la reivindicación 2a, en el
15 que el éster de ácido fórmico es formiato de etilo.

6a.- Un método según la reivindicación 3a, en el que el derivado de amida de ácido fórmico es dimetilformamida.

7a.- Un método según la reivindicación 4a, en el
20 que el anhídrido mixto de ácido fórmico y otro ácido orgánico es anhídrido mixto de ácido fórmico y ácido acético.

8a.- Un método para producir un derivado de cromona.

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



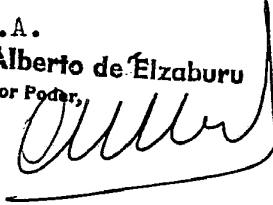
Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder,



12127
VGD.

