



ESPAÑA

25 ENE. 1978
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

19 ES	11 21	NUMERO 459.298	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 30-Mayo-1.977	

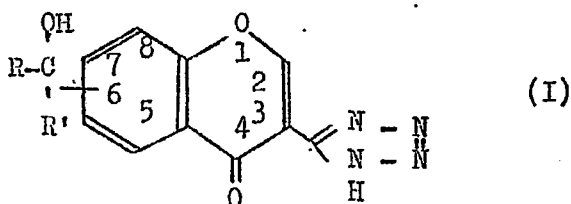
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
15061/75	11-4-75	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07D; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE CROMONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		(Case No.F-2240A Div.)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japon		
72 INVENTOR (ES)		
Akira Nohara, Toshihiro Ishiguro y Yasushi Sanno		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-66.018)

IAR.

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

5



10

en la que R y R' son hidrógeno o alcoholo inferior, y sus sales fisiológicamente aceptables, que tienen excelentes actividades farmacológicas, tales como actividad antialérgica. La presente invención proporciona, también métodos industrialmente factibles, para la producción de estos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15

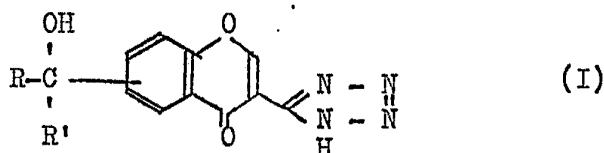
En la fórmula (I), los compuestos que tienen algunos de los substituyentes, por ejemplo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxibutilo, representados por R-A-, existen en dos formas isómeras, es decir, isómeros dextrorrotatorio y levorrotatorio. Tanto los isómeros dextrorrotatorio como los levorrotatorio sustancialmente puros, de estos compuestos, como las mezclas racémicas, se consideran que son parte integrante de esta invención.

20

Los derivados de cromona (I) anteriormente mencionados pueden ser producidos por un procedimiento escogido entre los siguientes procedimientos.

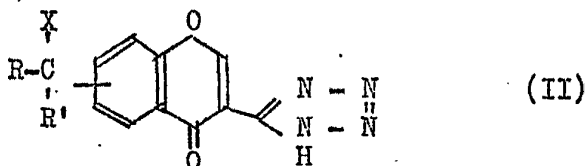
25

Los compuestos de la fórmula (I)



30

en la que R y R' tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y sus sales se pueden producir por hidrólisis de los compuestos de la fórmula (II)



10 en la que R y R' tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X es un grupo que puede ser convertido en hidróxilo por hidrólisis.

15 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, 20 terbutilo, pentilo, hexilo, y similares. Entre ellos, por razones prácticas, son ventajosos los alcoholos inferiores que tienen hasta 4 átomos de carbono. Haciendo referencia a las fórmulas (I) y (II), el alcoholo inferior representado por el símbolo R' es, ventajosamente, uno recto, que tiene hasta 3 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo o propilo.

25 El procedimiento del presente invento se lleva a cabo por hidrólisis del compuesto de la fórmula (II). En la fórmula (II) X representa un grupo que puede ser convertido en

30

hidroxilo por hidrólisis. Son representativos de tales grupos, los átomos de halógeno y los grupos aciloxi. Como átomos de halógeno pueden mencionarse cloro, bromo, yodo y flúor. El grupo aciloxi puede ser, preferiblemente, un grupo alcoholo inferior-carboniloxi, cuya parte de alcoholo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi y butiriloxi), o un grupo arilcarboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi).

La hidrólisis de este procedimiento se efectúa, generalmente, dejando que una solución acuosa de una base o de un ácido reaccione sobre el compuesto (II). La base que se emplea en esta reacción incluye, entre otros, hidróxidos metálicos, tales como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido bórico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, etc.; e hidróxidos de amonio orgánicos o inorgánicos, tales como hidróxido amónico, hidróxido de tetrametilamonio, etc. Como ácido pueden emplearse, ventajosamente, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético. Estas bases o ácidos se emplean en una cantidad comprendida entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 moles del compuesto de partida (II) para fines prácticos. Aunque las condiciones de reacción que incluyen temperatura y factor tiempo, son opcionales en gran parte, es conveniente generalmente, realizar la reacción a una temperatura comprendida entre la ambiente y aproximadamente 100°C, durante aproximadamente una hora a aproximadamente un día.

Cuando se utiliza como reactivo un hidróxido, la reacción proporciona el compuesto objeto de la fórmula (I) en forma de sales que corresponden al hidróxido utilizado,

debido a la función ácida del anillo tetrazólico. Esta sal, sin embargo, puede ser fácilmente convertida 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, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

El compuesto de la fórmula (I) en el que el substituyente es $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}}$, en donde R' es hidrógeno (denominado en lo que sigue compuesto (I-1)), puede convertirse en el correspondiente compuesto en el que el substituyente es $\text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}}$ (denominado en lo que sigue compuesto (I-2) por cualquier reacción de reducción. La reacción de reducción se efectúa, generalmente en presencia de agua o un disolvente orgánico (tal como metanol, 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 aluminio y litio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de litio, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o similares, la reducción de Meerwein-Poundorf-Verley, que implica el empleo de isopropóxido de aluminio o similares, la reducción por medio de sodio metálico, magnesio metálico o 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 enzima reductasa, etc. Además de los procedimientos anteriormente mencionados, se puede 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 procedimientos de reducción seleccionados, ordinariamente está, de preferencia, dentro del margen de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C. La presente reacción puede ser efectuada con éxito, a la presión atmosférica, pero, si es necesario, puede realizarse a una presión elevada o a una presión reducida. Los disolventes mencionados en lo que antecede, pueden ser utilizados solos o en combinación, pudiéndose emplear, también, cualquier otro disolvente, en tanto éste no interfiera con la reacción considerada.

El compuesto (I-2) puede convertirse en el correspondiente compuesto (I-1) por cualquier medio de oxidación capaz de oxidar el hidroxilo alcohólico del compuesto (I-2) a un grupo carbonilo. Generalmente, la reacción de oxidación se lleva a cabo, dejando que un agente oxidante reaccione sobre el compuesto (I-2) en un medio ácido. Como agente oxidante se pueden mencionar, por ejemplo, trióxido de cromo, dicromato potásico, perganmanato potásico, dióxido de manganeso, etc. Esta reacción de oxidación se lleva a cabo, generalmente, en presencia de un disolvente orgánico. Como disolvente orgánico se pueden emplear, convenientemente, por ejemplo, cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.); dimetilformamida, formamida, etc., pudiéndose emplear también, cualquier otro disolvente orgánico, en tanto éste no interfiera con la reacción de oxidación considerada. Aunque las condiciones de reacción que incluyen temperaturas y factor tiempo son en gran parte opcionales, 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 5 minutos y aproximadamente 2 días. Como ácido que se emplea para alcanzar el estado ácido, se pueden emplear, en la práctica, ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc.

El compuesto objeto (I) se produce por los procedimientos anteriormente mencionados, 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 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-hidroxifenil)-L-isopropil aminoetanol, isoproterenol, dextrometorfano (d-3-metoxi-N-metilmorfinano), Hetrazan (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, por mezclado y calentamiento de los reaccionantes entre sí, en presencia de un disolvente apropiado.

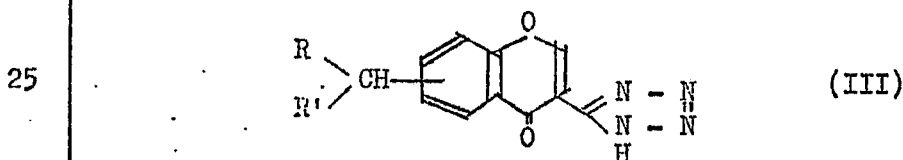
Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables, que pueden ser producidos por el procedimiento anterior, poseen poderosas propiedades anti-alérgicas, con baja toxicidad, y son utilizables como medicamentos para prevenir y tratar trastornos alérgicos, tales

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

Quando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en calidad de, por ejemplo, medicamento para evitar y tratar los trastornos alérgicos anteriormente mencionados, éste puede administrarse por vía oral, en forma de tabletas, cápsulas, polvos o soluciones, o en formas de dosificación opcionales, tales como inyecciones, inhalantes de aerosol o ungüentos, generalmente, a una dosis diaria para adultos humanos de aproximadamente 1 a 500 mg.

Los compuestos de la fórmula (II) que se utilizan como uno de los compuestos de partida de la presente invención, pueden ser producidos, por ejemplo, por los siguientes procedimientos:

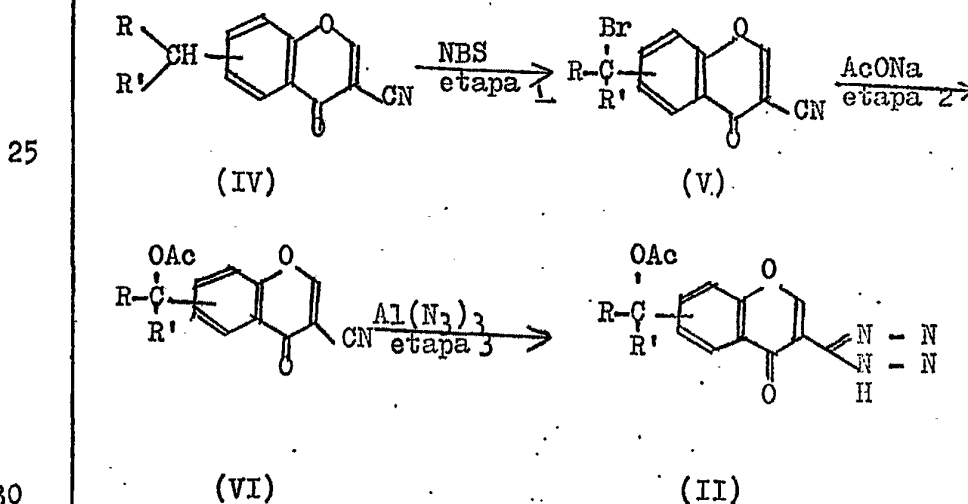
(a) Los compuestos de la fórmula (II), en la que X es, por ejemplo bromo, se producen por reacción del compuesto de la fórmula (III)



(en la que R y R' tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), el cual es un compuesto en sí. co-

-nocado (solicitud de patente japonesa número 37235/1972,
 expuesta a la inspección pública el 25 de diciembre de 1973
 bajo la consideración de Solicitud de Patente expuesta al
 público número 103578/1973, con N-bromosuccinimida (a la
 5 que se hace referencia en lo que sigue, abreviadamente, co-
 mo NBS). La cantidad de NBS que se utiliza en esta reacción
 es, generalmente, de aproximadamente 1 a 2 moles por mol del
 compuesto (III). La reacción se lleva a cabo, deseablemente,
 en un disolvente orgánico, tal como cloroformo, tetracloro-
 10 metano, diclorometano, tetracloroetano, Aunque las condicio-
 nes de reacción son en gran parte opcionales, es ventajoso,
 generalmente, realizar la reacción a una temperatura próxima
 al punto de ebullición del disolvente empleado, bajo irra-
 diación con rayos infrarrojos, durante aproximadamente 5 mi-
 15 nutos a aproximadamente 24 horas. El compuesto así producido
 de la fórmula (II), en el que X es bromo, puede ser sometido
 convenientemente, sin ser aislado, sino en forma de mezcla
 de reacción, a la reacción de hidrólisis.

(b) El compuesto de la fórmula (II) en la que X
 20 es, por ejemplo, acetoxi, se produce por el siguiente proce-
 dimiento:



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

Más en particular, el compuesto de la fórmula (IV) que es un compuesto en sí conocido (solicitud de patente japonesa anteriormente mencionada, expuesta al público, número 103578/1973), se hace reaccionar con NBS, bajo irradiación con rayos infrarrojos (etapa 1), el compuesto resultante (V) se hace reaccionar con acetato sódico, para obtener el compuesto (VI) (etapa 2), el cual se hace reaccionar, seguidamente, con ácido hidrazoico o con una sal del mismo, de la manera mencionada en relación con el procedimiento A, para obtener el compuesto de la fórmula (II), en la que X es acetoxi (Etapa 3). El compuesto de la fórmula (II) en la que X es acetoxi, se puede producir, también, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III), en la que X es bromo, con acetato sódico.

Los compuestos de la fórmula (II) son también compuestos nuevos. Poseen excelente actividad antialérgica y son utilizables como medicamentos para evitar y tratar trastornos alérgicos, tales como asma alérgica, dermatitis alérgica y fiebre del heno, de manera similar a los compuestos de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos, así como los ejemplos de referencia, se dan simplemente con fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitación de la presente invención.

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, los términos "parte(s)" significan "partes en peso", a menos que se especifique de otro modo, y la relación entre "parte (s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la exis-

tente entre gramo(s) y mililitro (s).

Ejemplo de referencia 1

5 a) Una mezcla de 9,95 partes de 6-etil-4-oxo-1-benzopirano-3-carbonitrilo, 8,90 partes de NBS y 300 partes en volumen de tetraclorometano, se pone a reflujo, con agitación e irradiación de rayos infrarrojos (100 voltios, 375 vatios nominales), durante 2 horas. El tetraclorometano se separa por destilación y el residuo sólido se agita intensamente
10 con 500 partes en volumen de acetato de etilo y 100 partes en volumen de agua. La capa de acetato de etilo se recoge y se agita con 100 partes en volumen de agua. De esta manera, la capa de acetato de etilo es lavada repetidamente 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 12,11 partes de 6-(1-bromoetil)-4-oxo-4H-1-benzopirano-3-carbonitrilo, en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 162-164°C.

20 Análisis elemental para $C_{12}H_8BrNO_2$
Calculado : C, 51,82; H, 2,90; N, 5,04
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-benzopirano-3-carbonitrilo, 1,640 partes de acetato sódico anhidro y 8 partes en volumen de dimetilformamida, se calienta a 70°C, con agitación, durante 50 minutos. 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 2,90 partes de 6-

25
30

(1-acetoxi-etil)-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrillo.

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

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

c) A una mezcla de 45 partes en volumen de tetrahidrofurano y 4,005 partes de cloruro de aluminio anhidro, se añaden 3,86 partes de 6-(1-acetoxietil)-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrillo y 2,925 partes de azida sódica, y la
10 mezcla resultante se pone a reflujo, con agitación, durante 1,5 horas. Después de enfriar se separa el disolvente por destilación. Al residuo sólido se añaden 2,1 partes de nitrito sódico y agua helada, y la mezcla se agita intensamente. El material insoluble se recoge por filtración y se
15 recristaliza en acetato de etilo. El procedimiento proporciona 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 $C_{14}H_{12}N_4O_4$

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

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

Ejemplo de referencia 2

A una solución de 2,58 partes de 6-(1-hidroxietil)-
25 -3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en 700 partes en volumen de acetona mantenida a 9-15°C, se añaden, gota a gota, durante un período de 30 minutos, 4,5 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
30 partes en volumen : 18 partes en volumen. La mezcla de reac

ción 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. Los precipitados se recogen por filtración y se recristalizan en dimetilformamida. El procedimiento proporciona 1,70 partes de

5 6-acetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona en forma de cristales incoloros.

Análisis elemental para $C_{12}H_8N_4O_3$

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

10 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=2Hz, H_5), 8,38(1H,dd,J=2 y 8Hz, H_7), 7,87(1H,d,J=8Hz, H_8), 2,68(3H,s,Ac).

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

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

20 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 +D₂O) δ :

8,78(1H,s), 8,63(1H,d,J=2Hz), 8,23(1H,dd,J=2 y 9 Hz), 7,76

25 (1H,d,J=9Hz), 3,25(4H,t,J=7Hz), 2,65(3H,s), 1,92(4H,m)

Ejemplo de referencia 3

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.

30

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

Ejemplo de referencia 4

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 partida en la medida de lo posible. A la solución se añadieron, con agitación, poco a poco, 0,038 partes de borohidruro sódico, calentando, para obtener una solución casi homogénea. La solución resultante se calentó de nuevo hasta disolución completa y, seguidamente, se añadieron adicionalmente a la solución resultante, poco a poco, 0,019 partes de borohidruro sódico, con calentamiento. El disolvente se separó 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 filtración 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 fusión 264-266°C (descomposición).

Análisis elemental para $C_{11}H_8N_4O_3$

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

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

Espectro de absorción infrarrojo KBr max cm^{-1} : 3325,
1660(CO).

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

Ejemplo 1

10 Una mezcla de 12,10 partes de 6-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona, 13,4 partes de NBS y 500 partes en volumen de cloroformo, se pone a reflujo con agitación e irradiación con rayos infrarrojos (100 voltios, 375 watios nominales) durante 15 minutos. Después de enfriar se recoge el material insoluble por filtración, y se lava con una pequeña cantidad de cloroformo. Se confirma que el sólido resultante contiene
15 6-(1-bromoetil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona, porque tiene en su espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6) un protón de metilo (d, J=7Hz) a δ 2,06 y un protón de metina (q, J=7Hz) a δ 5,67.

20 El sólido se pone en suspensión en 1000 partes en volumen de hidróxido sódico 1 N y se agita a la temperatura ambiente durante 165 minutos. La solución de color amarillo pálido resultante, se ajusta a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado, y se agita con cloroformo para eliminar los materiales de partida remanentes. La capa acuosa resultante se
25 trata con carbón activado y se ajusta a pH 1,0 con ácido clorhídrico 1 N para dar precipitados. Los precipitados se recogen por filtración, se recristalizan en etanol y se lavan con agua. El procedimiento proporciona 6,89 partes de
30 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión 234-236°C (descompo-

sición con formación de espuma).

Análisis elemental para $C_{12}H_{10}N_4O_3$

Calculado : C, 55,81; H, 3,90; N, 21,70

Encontrado: C, 55,71; H, 3,69; N, 21,82

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO- d_6) δ :
9,21(1H,s), 8,17(1H,d,J=2Hz), 7,54-8,30(3H,m), 4,92
(1H,q,J=7Hz), 1,43(3H,d,J=7Hz).

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

10	Compuesto de partida	Producto	Punto de fusión (°C)
	6-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	6-(1-hidroxipropil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	214-215
15	6-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	6-(1-hidroxibutil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	216-218 (descomposición con formación de espuma)
	6-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	6-(1-metil-1-hidroxi-etil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona	245-246 (descomposición con formación de espuma)
20			

Ejemplo 2

25 Una mezcla de 0,258 partes de 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona, 0,14 partes en volumen de dietanolamina y 5 partes en volumen de etanol, se calienta para dar una solución. A la solución se añade éter dietílico en una cantidad suficiente para formar precipitados. La mezcla se mantiene en reposo en un refrigerador, y los cristales resultantes se recuperan por filtración y se re-

30 cristalizan en una mezcla de etanol y éter dietílico. El

procedimiento proporciona 0,280 partes de sal de dietanola-
mina de 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en
forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 139-141°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{21}N_5O_5$

5 Calculado : C, 52,88; H, 5,83; N, 19,28

Encontrado: C, 52,81; H, 5,85; N, 19,22

Por un procedimiento similar al procedimiento des-
crito anteriormente, se obtiene sal de pirrolidina de 6-(1-
-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona, en forma de
10 cristales incoloros, que funden a 162-168°C (descomposición
con formación de espuma).

Ejemplo 3

Una solución de 0,300 partes de 6-(1-acetoxietil)
15 -3-(1H-tetrazol-5-il)cromona en 4 partes en volumen de hi-
dróxido sódico 1 N se agita a la temperatura ambiente du-
rante una hora y, seguidamente, se acidifica con ácido clor
hídrico 1 N. Los precipitados resultantes se recogen por
filtración y se recristalizan en etanol para obtener 0,100
20 de 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-cromona en forma
de cristales incoloros que funden a 234-236°C (descomposi-
ción con formación de espuma).

Ejemplo 4

25 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)

(1) 6-(1-hidroxietil)-3-(1H-tetrazol-5-il)

30 cromona

20 mg

(2) Lactosa	35 mg
(3) Fécula de maíz	150 mg
(4) Celulosa microcristalina	30 mg
(5) Estearato magnésico	<u>5 mg</u>

5 240 mg por
tableta.

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 cantidad $\frac{1}{3}$ de (4) y la mitad de (5) se añaden a los

10 gránulos y se comprimen en forma de tabletas. Las tabletas así preparadas pueden ser recubiertas ulteriormente con un agente de recubrimiento adecuado, por ejemplo azúcar.

B. (Cápsula)

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

Los compuestos (1), (2), (3) y la mitad de la

20 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)

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

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

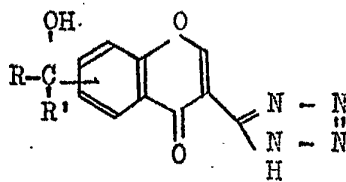
30 inyección.

- 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:

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

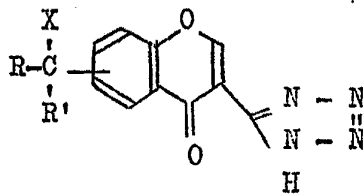
10



15

en la que R representa hidrógeno o un alcoholo inferior y R' representa hidrógeno o un alcoholo inferior, o de una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula

20



25

en la que R y R' tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X representa un grupo que puede ser convertido en hidroxilo por hidrólisis.

30

2^a.- Un método para la producción de nuevos deri-

vados de cromona.

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

5 Esta Memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. Sep. 1977

P.A. **Alberto de Eizaburu**
Por Orden