

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

El Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

ES

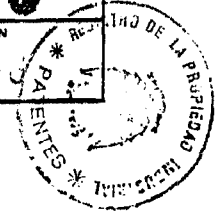
(1)

NUMERO	73680
FECHA DE PRESENTACION	5 MAR. 1979

(10) A1

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION



(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
2) 115817/1977	26 Septiembre 1977	Japón

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

(6A) TITULO DE LA INVENCION

"Método para la producción de azaxantonas y sus derivados"

(71) SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)

Akira Nohara, Toshihiro Ishiguro y Kiyoshi Ukawa

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

F 5311  
EX-JA

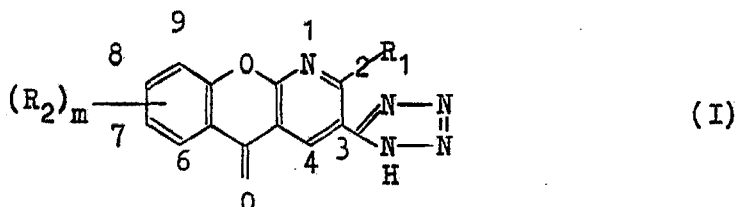
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por "Método para la producción de azaxantonas y sus derivados", con prioridad de la solicitud japonesa 115817/1977, de fecha 26 Septiembre 1977.

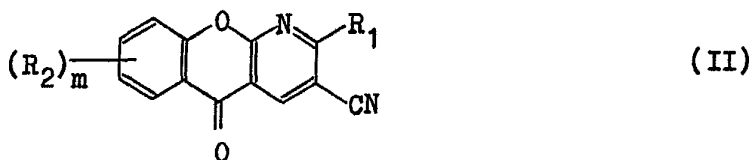
MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a la preparación de una nueva 3-(tetrazol-5-il)-1-azaxantona y de sus derivados de la fórmula (I) - - - - -



5. en la cual  $R_1$  es hidrógeno, amino o hidroxilo;  $R_2$  es alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, carboxilo, hidroxilo, butadienileno (-CH=CH-CH=CH-), que forma un anillo de benceno con cualesquiera átomos de carbono contiguos, o un grupo amino que puede ser insustituido o estar substituido por lo menos por un alquilo; y  $m$  es 0, 1 ó 2; y sus sales fisiológicamente aceptables, que tienen excelentes actividades farmacológicas tales como actividades antialérgicas y broncodilatadoras. -

10. Los compuestos de la fórmula (I) se producen según la invención haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) - - - - -



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, con ácido hidrazoico o una sal del mismo. - - - - -

15. El substituyente o los substituyentes designados por  $R_2$  en cada una de las fórmulas mencionadas anteriormente pueden tomar cualquiera de una o de dos de las posiciones 6, 7, 8 ó 9 del anillo de la azaxantona. - - - - -

20. En las fórmulas (I) y (II), el grupo alquilo representado por  $R_2$  puede ser cualquier grupo alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica que tenga de 1 a 6 átomos de car

bono. Los ejemplos típicos del grupo alquilo pueden ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De entre ellos y a fines prácticos se prefieren los alquilos inferiores que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. - -

5.

El grupo alcoxi puede ser por ejemplo uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. - - - - -

El halógeno puede ser cloro, bromo, yodo o flúor.

10.

El grupo amino que puede ser insustituido o estar substituido por lo menos por un alquilo incluye los amino mono- o dialquilsustituidos cuya porción alquilo es una que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino o dipropilamino. - - - - -

15.

El compuesto (I), según esta invención, puede producirse haciendo reaccionar un compuesto (II) con ácido hidrazoico o una sal del mismo. Como ejemplos de dicha sal de ácido hidrazoico pueden mencionarse las sales de ácido hidrazoico con metales alcalinos (por ejemplo azuro de litio, azuro de sodio y azuro de potasio), con metales alcalinotérreos (por ejemplo azuro de magnesio, azuro de calcio, azuro de bario y azuro de estroncio), con otros metales capaces de formar sales con el ácido hidrazoico (por ejemplo azuro de alu-

20.

- minio, azuro de estaño, azuro de zinc, azuro de titanio, etc.) y con bases orgánicas tales como amoníaco y anilina. La sal del ácido hidrazoico puede emplearse sola o en combinación con ciertos otros compuestos. Por ejemplo, puede utilizarse un azuro de metal alcalino (por ejemplo azuro sódico) junto con un ácido de Lewis (por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro de zinc o cloruro de titanio) o cloruro amónico. Es posible que, en el sistema de reacción, la sal de metal alcalino del ácido hidrazoico se convierta en un azuro diferente correspondiente al catión del compuesto parejo, a saber azuro de aluminio, azuro de estaño, azuro de zinc, azuro de titanio, azuro amónico o similar, y que dicho azuro diferente reaccione entonces con el compuesto (II) de partida. De todos los mencionados ácidos hidrazoicos, sus sales y varias combinaciones de dichas sales con dichos otros compuestos, la combinación del azuro sódico con el cloruro amónico es la más deseable. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- De manera general, la reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico. Como ejemplos de dichos disolventes orgánicos pueden mencionarse los hidrocarburos tales como benceno, tolueno y éter de petróleo; los éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter de etilo y dimetiléter de etilenglicol, acetonitrilo, dimetilformamida, formamida y dimetilsulfóxido. Si bien la temperatura, el tiempo y otras condiciones de la reacción no son críticas, es en general ventajoso realizar la reacción desde la temperatura am
- 20.
- 25.

biente a unos 150°C y durante un tiempo desde aproximadamen-  
te una hora a unos 2 días. - - - - -

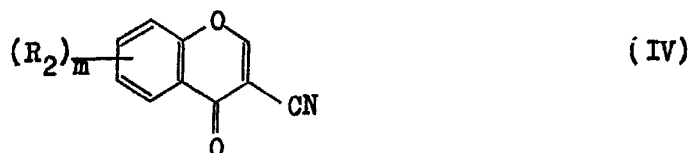
- Cuando en la reacción se emplea una sal de ácido hidrazoico, se obtiene el compuesto (I) deseado en forma de
5. una sal correspondiente a la sal de ácido hidrazoico empleada, debiéndose esto a la acidez del anillo de tetrazol. Esta sal, con el tratamiento mediante un ácido adecuado (por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), se transforma fácilmente en el compuesto (I) deseado
10. que tiene un anillo de tetrazol libre. La reacción de cualquiera de los compuestos (I) con una amina orgánica, hidróxido de metal alcalino, amoníaco u otro reactivo de la manera habitual, es decir bajo calentamiento en un disolvente adecuado, proporciona la correspondiente sal del compuesto
15. (I). Como ejemplos de tales reactivos que forman sales pueden mencionarse las aminas orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, d1-metilefedrina, 1-(3,5-dihidroxifenil)-L-isopropilaminoetanol, isoproterenol, dextrometorfan, hetrozan (dietilcarbamacina), dietilamina y trietilamina, los hidróxi
20. dos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, y el amoníaco. - - - - -

- Los compuestos (I) así obtenidos tienen actividad antialérgica y son valiosos como drogas para la prevención y el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como el asma
25. alérgica, la dermatitis alérgica y la fiebre del heno. - - -

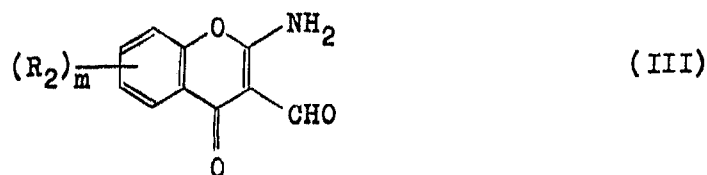
5. Cuando cualquiera de los compuestos (I) o una sal del mismo se utiliza para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades alérgicas, puede administrarse oralmente bajo formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, polvos y disoluciones, usualmente a una dosis diaria de unos 1 a unos 500 mg por persona adulta. Puede también administrarse por otras vías, bajo formas de dosificación tales como inyecciones, inhalantes de aerosol, ungüentos, etc. - - -

10. El compuesto de la fórmula (II) que es un compuesto importante en la realización del método de esta invención, puede prepararse de la manera siguiente. - - - - -

Un compuesto de la fórmula (IV) - - - - -



15. (en la que m y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) que puede prepararse por medio del método descrito en J. Med. Chem. 20, 141 (1977) o por un método similar a éste, se hace reaccionar con agua en presencia de una base para preparar un compuesto de la fórmula (III) - -



(en la que  $m$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente). - - - - -

- Como ejemplos de la base utilizada en esta reacción pueden mencionarse las aminas orgánicas tales como aminas primarias (por ejemplo etilamina, n-propilamina, n-butilamina, bencilamina y anilina), las aminas secundarias (por ejemplo dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, morfolina, piperidina y pirrolidina) y las aminas terciarias (por ejemplo trietilamina); las bases heterocíclicas (por ejemplo imidazol, 2-metilimidazol, piridina); y las bases inorgánicas (por ejemplo amoníaco acuoso, acetato amónico, carbonato amónico, carbonato sódico y bicarbonato sódico). Estas bases pueden utilizarse en una proporción prácticamente opcional que va desde una cantidad catalítica a un gran exceso. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- De manera general, la reacción se conduce preferentemente en un disolvente miscible en agua. Como ejemplos de tales disolventes pueden mencionarse la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la triamida hexametilfosfórica, los ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico y los éteres tales como tetrahydrofurano y dioxano. - - - - -
- 20.

Si bien la temperatura, el tiempo y otras condiciones de reacción no son críticas es en general ventajoso rea-

lizar la reacción a una temperatura desde la ambiente a unos 100°C durante un tiempo desde algunos minutos a unas 3 horas.

El compuesto (III) así obtenido se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (V) - - - - -



5. en la que  $R_3$  significa  $HC\equiv C-$ ,  $NC-CH_2-$ ,  $R_4OCOCH_2-$  ( $R_4$  es un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) ó  $XOC-CH_2-$  ( $X$  es halógeno) para obtener el compuesto (II) que es el material de partida. Como ejemplos del compuesto (V) en que  $R_3$  es  $R_4OCOCH_2-$  a emplear en la reacción pueden mencionarse el cianoacetato de metilo, el cianoacetato de etilo y el cianoacetato de propilo. - - - - -
- 10.

- La reacción del compuesto (III) con el compuesto (V) en que  $R_3$  es  $HC\equiv C-$ ,  $NC-CH_2-$  ó  $R_4OCOCH_2-$  puede realizarse en presencia o ausencia de base. Como ejemplos de tal base pueden mencionarse las aminas orgánicas tales como las aminas primarias (por ejemplo etilamina, n-propilamina, n-butilamina, bencilamina y anilina), las aminas secundarias (por ejemplo dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, morfolina, piperidina y pirrolidina), las aminas terciarias (por ejemplo trietilamina) y las aminas heterocíclicas (por ejemplo imidazol, 2-metilimidazol y piridina) así como las bases inorgánicas tales como el amoníaco acuoso, el acetato amónico, el carbonato amónico, el carbonato sódico y el
- 15.
- 20.

bicarbonato sódico. Estas bases pueden utilizarse prácticamente en una proporción opcional que oscila entre una cantidad catalítica y un gran exceso. - - - - -

- De manera general, esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico. Como ejemplos de tales disolventes orgánicos pueden mencionarse la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la formamida, la amida hexametilfosfórica, los éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol, los ésteres tales como el acetato de etilo y el propionato de metilo y las cetonas tales como la acetona y la metiletilcetona. - - - - -
- 5.
- 10.

- Si bien la temperatura, el tiempo y otras condiciones de reacción no son críticas es en general ventajoso realizar la reacción a una temperatura desde la ambiente a unos 180°C durante un tiempo desde varios minutos a unas 24 horas.
- 15.

- El compuesto (II) se produce también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (V) en que  $R_3$  es  $XOC-CH_2-$ , esto es un haluro de cianoacetilo en presencia de una formamida substituida. El haluro de cianoacetilo empleado en esta reacción puede ser cloruro de cianoacetilo, bromuro de cianoacetilo, yoduro de cianoacetilo, fluoruro de cianoacetilo o similares. La formamida substituida utilizada en esta reacción puede ser una formamida alquil- o arilsubstituida, tal como N,N-dimetilfor
- 20.
- 25.

- mamida, N,N-dietilformamida, N,N-dipropilformamida, N-metil-N-etilformamida, N-metil-N-fenilformamida, N,N-difenilformamida o similares. Esta reacción puede realizarse en presencia de una formamida substituida sola, es decir utilizándola
5. como disolvente de reacción, aunque la reacción puede realizarse, si se requiere, en una mezcla disolvente constituida por dicha formamida substituida y un disolvente distinto que no se interfiera con la reacción. El disolvente acabado de mencionar es preferentemente uno de los disolventes orgánicos comunes tales como hidrocarburos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno y éter de petróleo), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter de etilo y dimetiléter de etilenglicol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloroetano), ésteres
  10. (por ejemplo acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo), acetonitrilo y dimetilsulfóxido. La proporción de haluro de cianoacetilo utilizado en la producción del compuesto (II) se halla normalmente en la gama de unos 1 a 10 equivalentes molares basándose en el compuesto (III) de partida. Si bien la temperatura, el tiempo y otras condiciones de reacción no son particularmente críticas, la reacción se realiza normalmente a una temperatura de unos 20 a unos 120°C durante un tiempo de unos 30 minutos a unos 2 días. Tampoco es particularmente crítica la proporción de dicha
  15. formamida substituida. Sin embargo se utiliza en una proporción de unos 2 o más equivalentes molares, basándose en el compuesto (III) de partida. - - - - -
  - 20.
  - 25.

Si bien el compuesto (II) de partida para el método de esta invención puede prepararse de la forma anterior, el compuesto (II) en el que R<sub>1</sub> es hidroxilo puede también prepararse haciendo reaccionar el compuesto (II) en el que R<sub>1</sub> es amino con una sal de alcalino de ácido nitroso (por ejemplo nitrito sódico o nitrito potásico) en una disolución acuosa de ácido (por ejemplo ácido acético o ácido clorhídrico).

Los siguientes ejemplos de referencia y de trabajo se dan para ilustrar adicionalmente esta invención.

Ejemplo 1 de referencia

Se calentó una mezcla de 2 ml de morfolina, 3 ml de dimetilformamida y 10 ml de agua a 60°C y, bajo agitación, se le añadieron en un período de 5 minutos 1,71 g de 4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo pulverizado. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante otra hora, después de lo cual se recuperó el precipitado por filtración, se enjuagó con agua, se recristalizó a partir de ácido acético y se lavó con cloroformo. Por medio del anterior proceso se obtuvieron 1,3 g de cristales de 2-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído, p.f. 252-255°C (descomp.).

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,19(1H, s), 9,67(aprox. 1,5H, br. s), 8,11 (1H, dd, J=2,8Hz), 7,97-7,80(3H,m)

Análisis elemental para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>

25.	Calculado	C, 63,49; H, 3,73; N, 7,41
	Hallado	C, 63,59; H, 3,44; N, 7,45

De la misma manera que anteriormente se sintetizaron los siguientes compuestos. - - - - -

Compuesto de partida	Producto	p.f. (°C) Disolvente de recrist.
6-metil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-metil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	282-284 (descomp.) ácido acético
6-etil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-etil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	246-249 (descomp.) acetona
6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	308-310 (descomp.) ácido acético
6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	251-254 (descomp.) cloroformo
6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	259-263 (descomp.) ácido acético
7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-7-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	297-300 (descomp.) ácido acético
6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	290-293 (descomp.) ácido fórmico
6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	206-208 ácido acético
6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-6-n-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	220-222 ácido acético
8-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carbonitrilo	2-amino-8-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	235-238 cloroformo
3-ciano-benzo[f]cromona	2-aminobenzo[f]cromona-3-carboxaldehído	258-260 (descomp. con espumación) ácido acético

6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	2-amino-6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	276-280 (descomp.) cloroformo-metanol
6-terc-butyl-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	2-amino-6-terc-butyl-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	240-242 ácido acético
6-isopropoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carbonitrilo	2-amino-6-isopropoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	218-219 cloroformo

Ejemplo 2 de referencia

Una mezcla de 217 mg de 2-amino-6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído, 300 mg de malononitrilo, 5 ml de etanol y 0,5 ml de piperidina se agitó bajo reflujo durante 15 minutos y, después de enfriar, el producto escasamente soluble se recogió por filtración y se recristalizó a partir de dimetilformamida. Por medio del anterior proceso se obtuvieron 160 mg de 2-amino-7-etil-1-azaxantona-3-carbonitrilo como agujas incoloras, p.f. > 300°C. - - - - -

5. Espectro de absorción de infrarrojos (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ :

3325, 3125, 2225, 1660

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ :

9,07(1H, s), 8,16(1H, d, J=2Hz), 7,88(1H, dd), 7,63

(1H, d, J=9Hz), 2,92(2H, q, J=7Hz), 1,39(3H, t, J=7Hz)

10. Análisis elemental para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculado C, 67,91; H, 4,18; N, 15,84

Hallado C, 67,75; H, 4,01; N, 16,00

Los siguientes compuestos se produjeron por proce-

Los similares al descrito anteriormente. - - - - -

Compuesto de partida	Producto	p.f. (°C) Disolvente de recrist.
2-amino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	2-amino-1-azaxantona-3-carbonitrilo	>300 dimetilformamida
2-amino-6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	2-amino-7-cloro-1-azaxantona-3-carbonitrilo	>300 dimetilformamida
2-amino-6-dimetilamino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	2-amino-7-dimetilamino-1-azaxantona-3-carbonitrilo	>300 etanol
2-amino-6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-isopropil-2-amino-3-ciano-1-azaxantona	>300 dimetilformamida
2-amino-6-metil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-metil-2-amino-3-ciano-1-azaxantona	>300 dimetilformamida
2-amino-8-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	9-metoxi-2-amino-3-ciano-1-azaxantona	>300 dimetilformamida
2-aminobenzofuro[7]-cromona-3-carboxaldehído	2-amino-3-cianobenzofuro[7]-1-azaxantona	>300 dimetilformamida

Ejemplo 3 de referencia

Se disolvieron en 40 ml de dimetilformamida 1,82 g de 2-amino-6-etil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído, a lo que siguió la adición de 3,5 g de cloruro de cianoacetilo. La mezcla se hizo reaccionar a 60°C durante 3 horas, con agitación constante. Entonces el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se cromatografió

sobre gel de sílice. El producto deseado se recuperó del eluato de cloroformo y se recristalizó a partir de acetonitrilo. Por medio del anterior proceso se obtuvo 1,03 g de 7-etil-3-ciano-1-azaxantona, p.f. 183-185°C. - - - - -

5. Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que anteriormente. - - - - -

Compuesto de partida	Producto	p.f. (°C) Disolvente de recrist.
2-amino-6-metil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-metil-3-ciano-1-azaxantona	240-242 etanol
2-amino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	3-ciano-1-azaxantona	220-226 etanol
2-amino-6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-isopropil-3-ciano-1-azaxantona	203-205 etanol
2-amino-6-cloro-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-cloro-3-ciano-1-azaxantona	286-288 dimetilformamida
2-amino-6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7,9-dimetil-3-ciano-1-azaxantona	254-257 acetonitrilo
2-amino-6-terc-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído	7-terc-butil-3-ciano-1-azaxantona	247-249 acetonitrilo

Ejemplo 4 de referencia

10. A 70 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,2 g de 2-amino-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-carboxaldehído, a lo que siguió la adición de 2,5 g de cianoacetileno. La mezcla se

calentó bajo agitación a 140°C durante 15 horas y el disolvente se separó entonces por destilación bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, se eluyó con cloroformo y se recrystalizó a partir de acetonitrilo para dar 0,83 g de 3-ciano-1-azaxantona como cristales, p.f. 220-226°C. - - - - -

Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

7,4-8,4(4H, m), 9,10(1H, d, J=2Hz), 9,30(1H, d, J=2Hz).

Análisis elemental para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

10.            Calculado        C, 70,27; H, 2,72; N, 12,61  
               Hallado         C, 70,12; H, 2,55; N, 12,50

Los siguientes compuestos se produjeron por procesos similares al anterior. - - - - -

Compuesto de partida	Producto	p.f. (°C) Disolvente de recrist.
2-amino-6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-metil-3-ciano-1-azaxantona	240-242 acetato de etilo
2-amino-6-etil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-etil-3-ciano-1-azaxantona	183-185 acetonitrilo
2-amino-6-isopropil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-isopropil-3-ciano-1-azaxantona	203-205 etanol
2-amino-6-isopropoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7-isopropoxi-3-ciano-1-azaxantona	259-261 cloroformo-acetonitrilo
2-amino-6,8-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	7,9-dimetil-3-ciano-1-azaxantona	254-257 acetonitrilo

2-amino-8-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído	9-metoxi-3-ciano-1-azaxantona	> 300 dimetilformamida
2-aminobenzofuro-7-cromona-3-carboxaldehído	3-cianobenzofuro-7-1-azaxantona	234-239 cloroformo-etanol

Ejemplo 5 de referencia

5. A una disolución de 0,5 g de 7-isopropil-2-amino-3-ciano-1-azaxantona en 80 ml de ácido acético se le añadió gradualmente 1,0 g de nitrito sódico a 70°C. Después de un período de una hora se añadieron 3 ml de agua a la mezcla que se había calentado a 70°C durante otra hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se añadió agua al residuo. El precipitado amarillo se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se recristalizó a partir de etanol para dar 7-isopropil-2-hidroxi-3-ciano-1-azaxantona como cristales amarillos, p.f. > 300°C. - - - -

Análisis elemental para  $C_{16}H_{12}N_2O_3$

Calculado C, 68,56; H, 4,32; N, 10,00

Hallado C, 68,28; H, 4,34; N, 9,70

15.

Ejemplo 6 de referencia

Una mezcla de 1,73 g de 2-amino-6-metoxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-carboxaldehído, 3,2 ml de cianoacetato de etilo, 80 ml de etanol y 1,6 ml de piperidina se reflujo con agitación constante durante una hora. A la mezcla se le añadi-

dieron 3,2 ml de cianoacetato de etilo y 1,6 ml de piperidina y luego la mezcla se reflujo adicionalmente durante 3 horas. Después de enfriar, se recuperó el precipitado por filtración y se recristalizó a partir de cloroformo-etanol

5. (2:1). - - - - -

Por medio del anterior proceso se obtuvieron 1,91 g de 2-amino-7-metoxi-1-azaxantona-3-carboxilato de etilo como agujas incoloras, p.f. 286-288°C. - - - - -

10. Por otra parte, se concentraron las aguas madres obtenidas por dicha filtración. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se disolvió en cloroformo. La disolución en cloroformo se cromatografió sobre gel de sílice (14 g) y se realizó elución con cloroformo-acetona-ácido fórmico (9:1:0,1) y luego con cloroformo-acetona-ácido fórmico (2:1:0,1). Ambos eluatos se combinaron y luego se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de dimetilformamida-etanol para obtener 75 mg de 2-hidroxi-7-metoxi-1-azaxantona-3-carbonitrilo como sólido blanco, p.f. > 300°C. - - -

15. IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2250(CN), 1680, 1640  
20. NMR( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ )  $\delta$ : 9,20(1H, s), 7,90(1H), 7,75(2H, s), 4,10(3H, s)

Análisis elemental para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

Calculado C, 61,76; H, 3,14; N, 10,29

Hallado C, 61,76; H, 2,90; N, 10,31

Ejemplo 1

25. En 50 ml de dimetilformamida se disolvió 0,50 g de

- 7-isopropil-3-ciano-1-azaxantona, a lo que siguió la adición de 0,362 g de azuro sódico y 0,282 g de cloruro amónico. La reacción se realizó a 120°C durante 2 horas con agitación constante. La mezcla de reacción se destiló entonces para eliminar el disolvente y se añadieron al residuo 5 ml de agua, a lo que siguió la adición de 5 ml de una disolución al 5% de nitrito sódico. La mezcla se aciduló con KCl al 10% y el precipitado resultante se recogió, se enjuagó con agua y se recristalizó a partir de dimetilformamida. Por medio
5. del anterior proceso se obtuvo 0,31 g de cristales de 7-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. 275-277°C (descomp. con espumación). - - - - -
10. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30(6H,d,J=7), 3,00(1H,quinteto,J=7),  
7,70(1H,d,J=8), 7,90(1H,dd,J<sub>1</sub>=2, J<sub>2</sub>=3),  
15. 8,03(1H,d,J=2), 9,15(1H,d,J=2), 9,38  
(1H,d,J=2)

De la misma manera que anteriormente se sintetizaron los siguientes compuestos. - - - - -

- 3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. >300°C; - - - - -
20. 7-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. 262-265°C (descomp. con espumación); - - - - -
- 7-isopropil-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. > 300°C; - - - - -

7-isopropil-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. >300°C; - - - - -

7,9-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f.  
294-298°C; - - - - -

5. 7-terc-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f.  
273-275°C (descomp.); - - - - -

7-isopropoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f.  
271-272°C (descomp.); - - - - -

7-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. > 300°C;

10. 3-(1H-tetrazol-5-il)-benzo[h]7-1-azaxantona, p.f.  
291-293°C (descomp.); - - - - -

9-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. >300°C.

### Ejemplo 2

15. En 150 ml de etanol se suspendieron 2,0 g de 6-cloro-2-aminocromona-3-carboxaldehído, a lo que siguió la adición de 1,3 g de malononitrilo y 5 ml de piperidina. La mezcla se hizo reaccionar bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se destiló entonces bajo presión reducida separándose con ello por destilación las fracciones que hervían a 100°C y por debajo de los mismos. Al residuo se le añadieron 50 ml de dimetilformamida, a lo que siguió la adición de

- 0,5 g de azuro sódico y de 0,4 g de cloruro amónico. La reacción se realizó con agitación a 140°C durante 2 horas y al final de este período se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se trató con 6 ml de nitrito sódico al 10% y se aciduló con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado resultante se recuperó por filtración, se enjuagó con agua y se recristalizó a partir de dimetilformamida. Por medio del anterior proceso se obtuvieron cristales de 7-cloro-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. > 300°C. - - - - -
- 5.
- 10.

De la misma manera que anteriormente se sintetizaron los siguientes compuestos. - - - - -

- 7-nitro-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
p.f. > 300°C; - - - - -
15. 9-metoxi-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
p.f. > 300°C; - - - - -
- 8-hidroxi-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
p.f. > 300°C; - - - - -
- benzo[h]7-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
20. p.f. > 300°C; - - - - -
- 7-dimetilamino-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
p.f. > 300°C; y - - - - -

7,9-dimetil-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona,  
p.f. >300°C. - - - - -

Ejemplo 3

5. A una disolución de 0,163 g de 7-isopropil-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona en 20 ml de metanol se le añadió 0,1 g de dietanolamina y entonces se calentó a 60°C durante 10 minutos. - - - - -

10. Después de enfriar, se recogieron los cristales separados y se recrystalizaron a partir de metanol para dar sal dietanolamínica de 7-isopropil-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, como agujas incoloras, p.f. >300°C. - - -

De la misma manera que anteriormente se sintetizó el siguiente compuesto. - - - - -

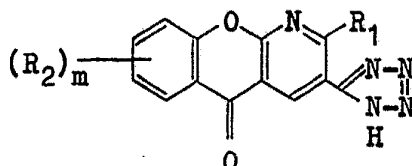
15. Sal dietanolamínica de 7-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-azaxantona, p.f. 149-151°C. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

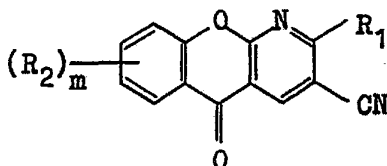


REIVINDICACIONES

1.- Método para la producción de azaxantonas y sus derivados y, más particularmente, para la producción de un compuesto de la fórmula: - - - - -



5. en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, amino o hidroxilo; y R<sub>2</sub> es alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, carboxilo, hidroxilo, butadieni-  
leno (-CH=CH-CH=CH-) que forma un anillo de benceno con cua-  
lesquiera átomos de carbono contiguos o un grupo amino que  
puede estar insustituido o sustituido por lo menos por un  
10. alquilo; y m es 0, 1 ó 2 y sus sales fisiológicamente acepta-  
bles, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un com-  
puesto de la fórmula: - - - - -



- en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y m tienen el mismo significado que el defi-  
nido anteriormente, con ácido hidrazoico o una sal del mis-  
15. mo. - - - - -

2.- "METODO PARA LA PRODUCCION DE AZAXANTONAS Y  
SUS DERIVADOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5.

23 JUL 1973  
M. A. GARCIA  
