

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

ES

11

NUMERO

476.219

AI

21

FECHA DE PRESENTACION

21-12-1978

22

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
863.688	23-12-1977	EE.UU.

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA PREPARAR CICLOALQUENOCROMONAS"

71 SOLICITANTE (ES)

MILES LABORATORIES, INC. (U.S.Serial No.863.688)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Elkhart, Indiana 46514, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

Brian T. Warren, John W. Spicer y Thomas Miller

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-70.735)

jga

1

FUNDAMENTO DE LA INVENCIONCampo de la invención

Los individuos hipersensibles experimentan un estado alterado como resultado del contacto con los antígenos procedentes de un alérgeno que conduce a la formación de anticuerpos de él. El subsiguiente contacto con uno de estos antígenos o con una sustancia estructuralmente similar, pueden evocar en un individuo alérgico, una reacción patológica debida a la presencia de anticuerpos. Cuando estos individuos inhalan o ingieren el antígeno ofensor, una manifestación destacada incluye el asma bronquial.

Las respuestas alérgicas están implicadas en la producción dentro de un individuo, de un tipo de anticuerpo IgE sensibilizador de los tejidos, denominado reagina. Estos anticuerpos IgE tienen una gran afinidad por los receptores existentes en las células presentes en diversos tejidos orgánicos. Los receptores están en las células cebadas o mastocitos que se encuentran en asociación estrecha con los capilares de los tejidos conjuntivos en todo el organismo y en los leucocitos basófilos (células sanguíneas). Los mastocitos y los basófilos que contienen un alto contenido de mediadores o espasmógenos farmacológicamente activos, tales como histamina, serotonina (5-hidroxitriptamina) y quininas (péptidos básicos), concentrados en los gránulos citoplásmicos. El contacto de los anticuerpos IgE que están fijados a los mastocitos y a los basófilos, con los antígenos, puede desencadenar la reticulación de los anticuerpos IgE. A su vez, esta reticulación provoca la desgranulación de los mastocitos y de los basófilos, lo cual libera a los mediadores químicos y produce manifestaciones

1 de la respuesta alérgica, por ejemplo, el asma bronquial a
 que se hacía referencia antes. Con el fin de reducir las
 indeseables respuestas alérgicas, se ha sugerido en la téc-
 nica anterior administrar diversos compuestos que tienen
 5 una característica antialérgica de interferir la desgranu-
 lación de los mastocitos y de los basófilos. Existe una ne-
 cesidad de tales compuestos antialérgicos, que tengan una
 eficacia acrecentada con relación a los compuestos conoci-
 dos.

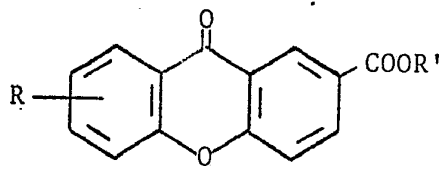
10

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

15

La publicación de patente japonesa 52.039677
 (KOWA) describe derivados de xanteno que son útiles como
 agentes antialérgicos o en los medicamentos para el trata-
 miento del asma. Los compuestos descritos tienen la fórmu-
 la:

20

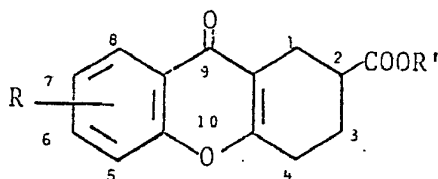


25

en la que R es hidrógeno, alcoholo inferior, hidroxilo, alco-
 xi inferior, hidroalcoxi, halógeno o trifluorometilo. R'
 es hidrógeno o alcoholo inferior.

KOWA expone que los compuestos de xanteno se pro-
 ducen por deshidrogenación de los correspondientes compues-
 tos de tetrahidroxanteno. Estos compuestos de tetrahidro-
 xanteno intermedios tienen la estructura:

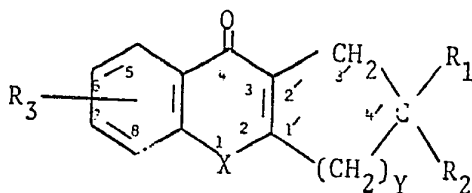
30



donde R y R' se definen como antes. Los compuestos intermedios son descritos por KOWA como que tienen "actividades antiinflamatorias, antialérgicas y reductoras del azúcar en sangre". Todos los tetrahidroxantenos descritos por KOWA tienen un sustituyente COOR' en la posición 2 y, si están sustituidos en las posiciones 6, 7 u 8, tienen presentes un grupo -OH; -OCH₃; -O-C₂H₄-OH; -Cl, -CH₃ o -CF₃. No existe ninguna manifestación o sugerencia de que la posición 2 pueda estar substituída con una cadena alcohólica o disubstituída; que el átomo de oxígeno en la posición 10 pueda ser reemplazado por -S, o -SO₂; ni de que R pueda ser carboxilo, alcohol, alcohol sulfonilo, alcohol sulfinilo, alcóxycarbonilo o tetrazolilo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está encaminada a las cicloalquenocromonas que tienen propiedades antialérgicas. Las cicloalquenocromonas y sus sales no tóxicas, farmacológicamente aceptables, están representadas por la fórmula:



X es -O-, -S-, o -SO₂. Y es de 1 a 4. R₁ es hidrógeno o alcohol, y R₂ es H, alcohol, arilo, carboxilo, alcoxi, aral

1 derivado acetilado se describe en el Ejemplo 33. La prepara-
ción del material de partida de ácido 4-yodotiosalicílico
se describe en el Ejemplo 37; el ácido 4-yodotiosalicílico
se utiliza para preparar cicloalquenotiocromonas subs-
5 tituídas en posición 7.

Los materiales de partida para la preparación de
cicloalquenotiocromonas, en las que X es $-SO_2-$, derivan de
compuestos descritos aquí, en los que X es S. Si R_3 es al-
cohilsulfonilo o cohilsulfinilo, se ha utilizado el áci-
10 do alcohiltio salicílico asequible en el comercio, para sin-
tetizar la cicloalquenocromona substituída por alcohiltio;
esta última se oxida seguidamente para dar el correspondien-
te compuesto de alcohol sulfonilo o de alcohol sulfinilo.

Las enaminas pueden ser fácilmente preparadas por
15 métodos descritos por J. Szmuszkowicz, en Enamines, Advan-
ces in Organic Chemistry - Method and Results, volumen 4,
Interscience Publishers (1963).

El método general utilizado es el descrito por
Boyd y otros, J. Chem. Soc. 935 (1969). Los compuestos de
20 fórmula II y III reaccionan entre sí para formar un compues-
to intermedio que no se aísla, sino que se ciclisa inmedia-
tamente por calentamiento con ácido, por ejemplo ácido
clorhídrico, para producir un compuesto de fórmula I.

Se ha encontrado que el rendimiento de ciertas
25 cicloalquenocromonas, por ejemplo el compuesto descrito
en el Ejemplo 30, era indeseablemente bajo cuando se utili-
za el método de Boyd. Cuando se modifica el método de Boyd
para substituir Z por un radical 1-imidazolilo, se ha en-
contrado que se obtiene un rendimiento aumentado en una
30 gran proporción, y que el tratamiento adicional del produc-

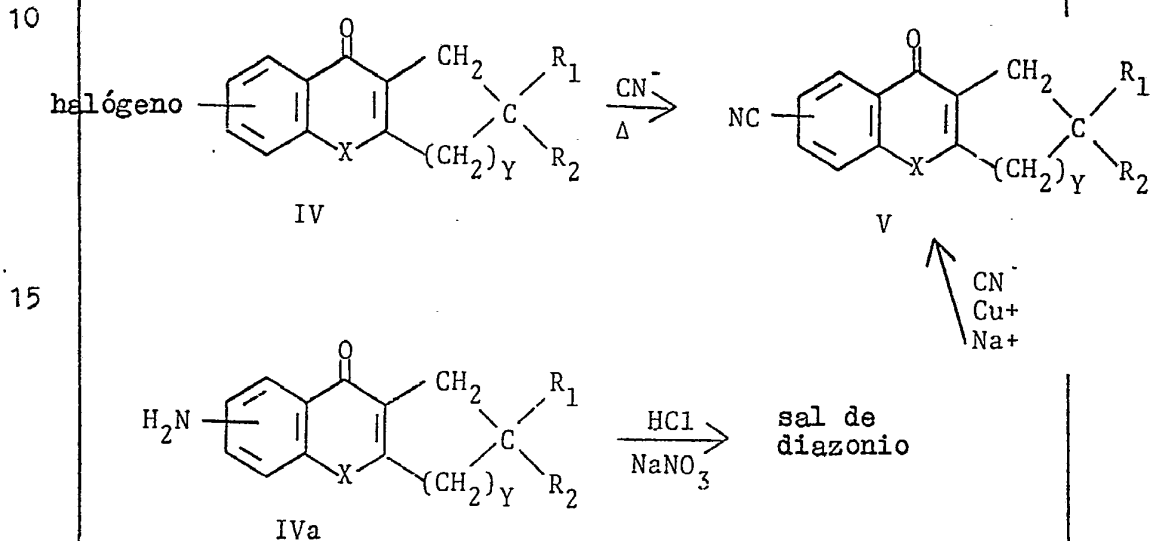
1 to de acilación, bien sea por calentamiento con ácido clor-
hídrico o con una mezcla de piridina, agua y piperidina, se
elimina.

5 La introducción del radical 1-imidazolilo a que
se hace referencia arriba, se efectúa con facilidad median-
te la adición de 1,1'-carbonil-diimidazol al ácido acetil-
salicílico apropiado, en un disolvente anhidro y agitando
la mezcla hasta que cese el desprendimiento de CO₂. Por adi-
ción de la enamina de fórmula III a la solución de imidazo-
10 lida obtenida, la cromona de fórmula I (en la que R₃ es CN)
se produce espontáneamente a la temperatura ambiente, sin
que sea necesaria ninguna adición de catalizador.

15 El anhídrido mixto de fórmula II puede prepararse
por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el
anhídrido mixto puede prepararse a partir de una sal ade-
cuada del ácido, preferiblemente la sal de trietilamina,
por reacción con un éster cloroformiato, preferiblemente
cloroformiato de etilo.

20 Los compuestos de la fórmula I en la que R₃ es
carboxilo o tetrazolilo, pueden obtenerse por reacción de
un compuesto halogenado correspondiente, designado por la
fórmula IV, preferiblemente yodo, con un cianuro metálico,
preferiblemente cianuro cuproso, en un disolvente adecuado
tal como dimetilformamida (DMF) o N-metil-pirrolidona, a
25 temperatura elevada. El compuesto intermedio ciano, desig-
nado por la fórmula V, se hidroliza en condiciones ácidas
para producir un compuesto de la fórmula I en la que R₃ es
carboxilo. La hidrólisis puede ser realizada preferiblemen-
te con una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico al 50%
30 en volumen/volumen, en condiciones de reflujo. Cuando R₃ es

1 tetrazolilo, el compuesto intermedio de cianuro se hace
 reaccionar con azida sódica para producir un compuesto de
 la fórmula I. La reacción con azida sódica se realiza pre-
 feriblemente en presencia de cloruro amónico en dimetilfor-
 5 mamida a una temperatura elevada, por ejemplo 90° a 100°C.
 Alternativamente, los compuestos de fórmula V pueden pre-
 pararse a partir de los correspondientes compuestos amino
 de fórmula IVa, por diazotación.



25 Por ejemplo, el compuesto amino puede hacerse
 reaccionar con una mezcla de ácido clorhídrico y nitrito
 sódico, para formar una sal de diazonio que se trata con
 una mezcla de cianuros cuproso y sódico, para producir el
 compuesto intermedio ciano V.

30 Los compuestos amino de fórmula IVa, a partir del
 cual se pueden preparar los compuestos ciano de fórmula V
 de la manera indicada arriba, pueden ser obtenidos ellos
 mismos por reducción de los correspondientes nitrocompues-
 tos o por hidrólisis de los correspondientes compuestos

1 - acilamino. Los métodos adecuados son muy conocidos en la técnica.

5 Los compuestos halogenados de fórmula IV, a partir de los cuales puede producirse el compuesto ciano de fórmula V como se ha descrito arriba, y los nitrocompuestos y los compuestos acilamino que se acaban de mencionar pueden ser preparados todos ellos por condensación de un derivado correspondiente de ácido acetilsalicílico o de ácido acetiltiosalicílico, con una enamina de la fórmula 10 III, de la manera ya indicada. Los métodos adecuados para la realización de estas reacciones se ilustran en los ejemplos siguientes.

15 Como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-SO_2-$ y/o R_3 es alcohol sulfonilo, pueden producirse a partir de los correspondientes compuestos, en los que, en la fórmula I, X es $-S-$ y/o R_3 es alcoholitio, mediante oxidación. Los agentes oxidantes adecuados para la oxidación de átomos de azufre a grupos sulfonilo pueden utilizarse para este fin. Por ejemplo, es adecuada 20 la oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido acético o fórmico. Los agentes oxidantes adecuados para la oxidación de átomos de azufre a grupos sulfinilo, incluyen el metaperyodato sódico. Los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-SO_2-$, pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos, en los que X es $-S-$. 25

30 Los compuestos preferidos son aquéllos en los que Y es 2, R_1 es hidrógeno, R_2 es etilo y R_3 es tetrazolilo, o R_2 es carboxilo y R_3 es metiltio, metilsulfonilo o metilsulfinilo. El radical R_3 está preferiblemente en las posiciones 6 ó 7.

1 Los siguientes ejemplos ilustran la producción de los compuestos de la presente invención. Las temperaturas están en °C.

5 EJEMPLO 1

6-carboxi-2,3-ciclohexenocromona

(a) 6-yodo-2,3-ciclohexenocromona.

Se añadió trietilamina (10,1 g) a una suspensión agitada de ácido 5-yodoacetilsalicílico (30,6 g) en cloroformo seco (100 ml) a una temperatura inferior a 5°C. La solución resultante se enfrió por debajo de -10°C, mediante un baño de enfriamiento. Se añadió cloroformiato de etilo (10,9 g) a una velocidad que evitara el aumento de la temperatura por encima de los -5°C. Al cabo de 10 minutos, se añadió, gota a gota, a la solución enfriada, 1-(N-piperidino)ciclohexeno (16,1 g). Después de completada la adición, se separó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a la temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió ácido clorhídrico concentrado (70 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas, con agitación. Después de enfriar, se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (50 ml). La fase orgánica y los extractos se lavaron sucesivamente con agua, solución de carbonato sódico y agua y, seguidamente, se secaron sobre sulfato magnésico. Después de separar el disolvente, se obtuvo 6-yodo-2,3-ciclohexenocromona (15,55 g), punto de fusión 150-151,5°.

Calculado para: $C_{13}H_{11}IO_2$: C 47,87; H 3,40;
I 38,92%

Encontrado: C 47,61; H 3,44; I 39,17%

1 (b) 6-ciano-2,3-ciclohexenocromona

Una mezcla de 6-yodo-2,3-ciclohexenocromona (4,55 g) y cianuro cuproso (1,4 g) en dimetilformamida (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 días, Los cristales amarillo pálido (1,75 g), punto de fusión 205-206°C, que se separaron después de enfriar, se recogieron. El filtrado se vertió en una solución de cloruro férrico hexahidratado (3,0 g) en ácido sulfúrico concentrado (9 ml) y agua (9 ml), y se calentó en un baño de agua, durante 30 minutos. Después de enfriar, se extrajo la solución con éter, se lavó con solución de bisulfito sódico al 10%, y se secó (sulfato magnésico). La concentración de la solución proporcionó otros 0,5 g de 6-ciano-2,3-ciclohexenocromona, punto de fusión 203-206°C.

15 Calculado para: $C_{14}H_{11}NO_2$: C 74,65; H 4,92;
N 6,22%

Encontrado: C 74,69; H 4,70; N 6,21%

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona deseada, como se describe a continuación.

20 (c) Se añadió ácido sulfúrico al cincuenta por ciento (6 ml) a 6-ciano-2,3-ciclohexenocromona (1 g) en ácido acético glacial (3 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción, gota a gota, con agitación, a agua destilada (100 ml) y se recogió el sólido de color blanco cremoso que se separó. El producto se disolvió en solución de bicarbonato sódico saturada (80 ml), se trató con carbón vegetal, se filtró y, seguidamente, se volvió a precipitar mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. Por seca-

1 do, se obtuvo la 6-carboxi-2,3-ciclohexenocromona deseada (1,1 g), punto de fusión 262-263°.

Calculado para: $C_{14}H_{12}O_4$: C 68,84; H 4,95%

Encontrado: C 68,18; H 4,64%

5 Se repitió el método para obtener compuesto de cicloalquenocromona adicional.

La sal sódica se preparó de la manera siguiente. Una solución de bicarbonato sódico (0,84 g) en agua (25 ml) se añadió a 6-carboxi-2,3-ciclohexenocromona (2,44 g) y se calentó hasta que se disolvió el sólido. La solución caliente se trató con carbón vegetal, se filtró y la solución resultante se liofilizó para dar 2,3-ciclohexenocromona-6-carboxilato sódico (2,52 g), punto de fusión 322-324°, descomposición.

15 Calculado para: $C_{14}H_{11}O_4Na \cdot 2H_2O$: C 55,62; H 5,00%

Encontrado: C 55,51; H 5,14%

EJEMPLO 2

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona

20 (a) Azida sódica (0,18 g) y cloruro amónico (0,15 g) se añadieron a una solución de 6-ciano-2,3-ciclohexenocromona (0,56 g) en dimetilformamida (5 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió la mezcla, gota a gota, con agitación, sobre agua
25 (100 ml), se enfrió a 4° durante una hora, y se filtró. El filtrado se acidificó a pH 1 y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona (0,34 g), punto de fusión 301-303°.

30 Calculado para: $C_{14}H_{12}N_4O_2$: C 62,68; H 4,51;

N 20,89%

Encontrado: C 62,54; H 4,66; N 21,11%

La sal sódica se preparó como se describe a continuación.

(b) Una solución de bicarbonato sódico (0,168 g) en agua (25 ml) se añadió a 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona (0,53 g) y se calentó sobre baño de agua, durante 2 horas. La solución se filtró, se enfrió y se liofilizó, para dar 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona (0,6 g), punto de fusión mayor de 340°.

Calculado para: $C_{14}H_{11}N_4O_2Na \cdot 3 \frac{1}{2} H_2O$: C 47,57;
H 5,13; N 15,86%

Encontrado: C 47,77; H 4,98; N 15,79%

EJEMPLO 3

6-carboxi-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona.

(a) 6-yodo-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona.

Se añadió trietilamina (10,1 g) a una suspensión agitada de ácido 5-yodoacetilsalicílico (30,6 g) en cloroformo seco (100 ml) a una temperatura inferior de 5°. La solución resultante se enfrió a -20° y se añadió cloroformiato de etilo (10,9 g). La temperatura se aumentó a -7° durante la adición. Quince minutos más tarde, se añadió, gota a gota, 1-(N-piperidino)-4-metilciclohexeno (17,0 g) a una temperatura entre -5 y 0°. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 4 horas y media. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (70 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y media. Después de enfriar, se separó la fase acuosa, se extrajo con cloroformo (50 ml) y las ca-

1 pas clorofórmicas reunidas se lavaron sucesivamente con
 agua, solución de carbonato sódico y agua. La separación
 del disolvente proporcionó un aceite, el cual por tritura-
 ción con éter enfriado con hielo, proporcionó 6-yodo-2,3-
 5 -(4'-metilciclohexeno)-cromona (13,9 g), punto de fusión
 173-178°.

Calculado para: $C_{14}H_{13}IO_2$: C 49,41; H 3,85;
 I 37,30%

Encontrado: C 48,75; H 4,08; I 37,52%

10 (b) 6-ciano-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona.

Una solución de 6-yodo-2,3-(4'-metilciclohexeno)-
 cromona (14,24 g) y cianuro cuproso (4,19 g) en dimetilfor-
 mamida (45 ml) se calentó a reflujo (48 horas). La mezcla
 de reacción caliente se filtró, se enfrió y se recogieron
 15 cristales de color amarillo pálido. El filtrado se calentó
 sobre baño de vapor durante 30 minutos, con una solución
 que contenía cloruro férrico hexahidratado (7,5 g), ácido
 sulfúrico concentrado (23 ml) y agua (23 ml). Después de
 enfriar, se extrajo la mezcla con éter (1 x 150, 2 x 100 ml)
 20 y los extractos reunidos se lavaron con solución de bisul-
 fito sódico al 10% (2 x 25 ml), se secaron (sulfato magné-
 sico) y se sometieron a evaporación. El sólido amarillo re-
 sultante se reunió con los cristales amarillos y se recrís-
 talizó en etanol, para dar 6-ciano-2,3-(4'-metilciclohexe-
 25 no)-cromona (4,85 g), punto de fusión 223-224°. La concen-
 tración del filtrado proporcionó 1,1 g adicionales, de pun-
 to de fusión 218-222°.

Calculado para: $C_{15}H_{13}NO_2$: C 75,30; H 5,48;
 N 5,85%

30 Encontrado: C 75,10; H 5,52; N 5,94%

1 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona deseada, de la manera siguiente.

(c) Una mezcla de 6-ciano-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona (3,0 g), ácido acético glacial (10 ml) y ácido sulfúrico al 50% (20 ml), se calentó a reflujo durante 4 horas, seguidamente se enfrió y se añadió, gota a gota, con agitación, sobre agua (100 ml). El precipitado blanco cremoso se filtró y se disolvió en solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). El material disuelto se calentó, se trató con carbón vegetal, se filtró en caliente y, seguidamente, se volvió a precipitar con ácido clorhídrico diluido (100 ml). El producto se filtró y se secó para dar 6-carboxi-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona (3,2 g), punto de fusión 242-245°.

15 Calculado para: $C_{15}H_{14}O_4$: C 69,75; H 5,46%

Encontrado: C 69,42; H 5,44%.

EJEMPLO 4

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona.

20 Una mezcla de azida sódica (0,72 g), cloruro amónico (0,60 gramos) y 6-ciano-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona (2,39 g) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 100° durante 6 horas. Después de enfriar, se filtró la mezcla y se acidificó el filtrado a pH 2 con ácido clorhídrico diluido. Se recogió un sólido pardo amarillento, que se recristalizó en dimetilformamida acuosa para dar 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona (1,75 g), punto de fusión 275-276°.

30 Calculado para: $C_{15}H_{14}N_4O_4$: C 63,82; H 5,00;

1 N 19,85%

Encontrado: C 63,94; H 5,30; N 19,23%.

EJEMPLO 5

5 Sodio-6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona

(a) 6-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona

Se añadió, gota a gota, trietilamina (40,4 g) a una suspensión agitada de ácido 5-yodoacetilsalicílico (122,4 g) en cloroformo anhidro (400 ml), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Seguidamente, se enfrió la mezcla por debajo de -10°C y se añadió lentamente cloroformiato de etilo (43,6 g). Al cabo de 15 minutos, se añadió 1-(N-piperidino)-4-etilciclohexeno (77,2 g). Después de agitada a temperatura ambiente durante 17 horas, se añadió ácido clorhídrico concentrado (280 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se separaron las capas acuosa y clorofórmica, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). Las capas clorofórmicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua (400 ml), solución de carbonato sódico al 2,5% (400 ml) y agua (400 ml), se secaron (sulfato magnésico) y se sometieron a evaporación. El residuo se trituró con éter frío para dar 6-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona (23,0 g), punto de fusión 144 a 146°.

25 Calculado para: $C_{15}H_{15}IO_2$: C 50,86; H 4,27;

I 35,83%

Encontrado: C 50,85; H 4,32; I 36,18%.

(b) 6-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona.

6-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona (50,1 g)

30 y cianuro cuproso (13,95 g) se calentaron juntos con dime-

1 tilformamida (150 ml) durante 48 horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se enfrió. Algo de producto se separó por cristalización; este se filtró y se lavó con dimetilformamida fría. El filtrado se vertió
5 en una solución de cloruro férrico hexahidratado (30 g) en ácido clorhídrico concentrado y agua (90 ml) y la mezcla se calentó sobre baño de vapor durante 30 minutos. Después de enfriar, se extrajo la mezcla con éter (3 x 600 ml); los extractos reunidos se lavaron con solución de bisulfito sódico al 10% (5 x 100 ml), se secaron (sulfato magnésico) y se concentraron. El residuo amarillo se trituroó con éter frío y el producto se filtró. Por recristalización en etanol, se obtuvo 6-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona (23 g), punto de fusión 168 a 170°.

15 Calculado para: $C_{16}H_{15}NO_2$: C 75,87; H 5,87;
N 5,53%

Encontrado: C 75,68; H 5,87; N 5,66%.

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona, de la manera siguiente.

20 Una solución de 6-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona (8 g) en ácido acético glacial (25 ml) y ácido sulfúrico al 50% (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas y, seguidamente, se vertió en agua (250 ml) con agitación. El precipitado pardo claro se filtró, se lavó con agua, se
25 disolvió en solución de bicarbonato sódico al 10% (100 ml), se calentó y se trató con carbón vegetal. La solución se filtró y el filtrado se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar sodio-6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona (8 g), punto de fusión 220 a 223°C.

30

23019

1 (preparada a partir de trietilamina (20,2 g) y el ácido
(61,2 g) en cloroformo, mientras se mantenía la temperatura
en el margen de -10 a -5°. Quince minutos después de comple-
5 tada la adición, se añadió, gota a gota, manteniendo la
temperatura a unos -5°C, 1-(N-piperidino)-4-etoxicarbonil-
ciclohexeno (52,3 g). Seguidamente, se agitó la mezcla de
reacción durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se
añadió ácido clorhídrico concentrado (140 ml) y la mezcla
se calentó a reflujo durante 5 horas y media. Por enfria-
10 miento, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo
con cloroformo (100 ml). Las fases orgánicas se reunieron
y se lavaron sucesivamente con agua, solución de carbonato
sódico y agua, se secaron (sulfato magnésico) y se sometie-
ron a evaporación. Se obtuvo un precipitado amarillo páli-
15 do por adición de éter enfriado con hielo al residuo oleo-
so, el cual se filtró para dar 6-yodo-2,3-(4'-etoxicarbonil-
ciclohexeno)cromona (13 g), punto de fusión 125 a 128°.

Calculado para: $C_{16}H_{15}IO_4$: C 48,26; H 3,80;
I 31,87%

20 Encontrado: C 46,29; H 3,65; I 32,70%.

(b) 6-ciano-2,3-(4'-etoxicarbonilciclohexeno)cro-
mona.

Una mezcla de 6-yodo-2,3-(4'-etoxicarbonilciclohe-
25 xeno)cromona (5,6 g) y cianuro cuproso (1,4 g) en dimetil-
formamida (15 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas.
La solución caliente se filtró y el residuo se extrajo con
dimetilformamida caliente (2 x 15 ml). Por enfriamiento,
los extractos proporcionaron 6-ciano-2,3-(4'-etoxicarbonil-
30 ciclohexeno)cromona (2,8 g), punto de fusión 174 a 176°,
en forma de cristales amarillo pálido.

1 amarillo de 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etoxicarbonilciclohexeno)cromona (0,82 g), punto de fusión 252 a 255°.

Calculado para: $C_{17}H_{16}N_4O_4$: C 59,99; H 4,74;
N 16,46%

5 Encontrado: C 58,65; H 4,68; N 17,12%.

EJEMPLO 9

6-carboxi-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona.

(a) 6-yodo-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona.

10 Una suspensión de sal de trietilamina del ácido 5-yodoacetilsalicílico (preparada a partir del ácido (30,6 g) y trietilamina) en cloroformo (100 ml) se enfrió hasta por debajo de 10° y se trató con cloroformiato de etilo (10,9 g). Quince minutos después de completada la adición,
15 se añadió, gota a gota, 1-(N-piperidino)-4-isopropilciclohexeno (25,5 g) mientras se mantenía la temperatura entre -5 y 0°C. Después de agitar durante 4 horas a la temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico concentrado (70 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas la mezcla de dos
20 fases. Después de enfriar, se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con cloroformo (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua, solución de carbonato sódico y agua y, seguidamente, se secaron (sulfato magnésico) y se concentraron. El semisólido resultante
25 se trituró con éter enfriado con hielo para dar 6-yodo-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona (8,2 g), punto de fusión 155 a 157°.

Calculado para: $C_{16}H_{17}IO_2$: C 52,19; H 4,65;
I 34,47%

30 Encontrado: C 51,95; H 4,48; I 34,29%.

1 (b) 6-ciano-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona.
6-yodo-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona (7,73
g) y cianuro cuproso (2,1 g) se calentaron juntos en dime-
tilformamida (23 ml) durante 48 horas. Después de enfriar,
5 se vertió la mezcla de reacción en una solución que conte-
nía cloruro férrico hexahidratado (3,75 g), ácido sulfúrico
concentrado (11 ml) y agua (11 ml) y se calentó en un baño
de agua durante 30 minutos. Después de enfriar, se extrajo
con éter la suspensión parda resultante, y los extractos
10 etéreos se lavaron con solución de bisulfito sódico al 10%
y se secaron (sulfato magnésico). La separación del éter
proporcionó un sólido amarillo que se recristalizó en etá-
nol para dar 6-ciano-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona
(4,35 g) en forma de cristales amarillos, punto de fusión
15 165-168°.

Calculado para: $C_{17}H_{17}NO_2$: C 76,38; H 6,41;
N 5,24%

Encontrado: C 76,04; H 6,35; N 5,25%

20 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
cicloalquenocromona, de la manera siguiente:

Se añadió ácido sulfúrico al 50% (20 ml) a 6-cia-
no-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona (3,0 g) en ácido
acético glacial (10 ml) y se calentó la mezcla a reflujo
durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió la mezcla de
25 reacción, gota a gota, sobre agua (100 ml) y el precipitado
resultante se filtró, se disolvió en solución de bicarbona-
to sódico tibia, se trató con carbón vegetal, se filtró y,
finalmente, se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El
producto se recogió y se recristalizó en ácido acético acu-
30 so para dar 6-carboxi-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona

1 (2,85 g), punto de fusión 235 a 240°.

Calculado para: $C_{17}H_{18}O_4$: C 71,31; H 6,34%

Encontrado: C 70,25; H 6,24%.

5 EJEMPLO 10

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-isopropilciclohexe-
no)cromona

Una mezcla de azida sódica (0,29 g), cloruro amó-
nico (0,24 g) y 6-ciano-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromo-
10 na (1,07 g) en dimetilformamida (8 ml) se calentó a 90-100°C
durante 3 horas. La mezcla caliente se filtró y el filtra-
do se añadió, gota a gota, con agitación, sobre agua (100
ml), acidificándose seguidamente mediante la adición de
15 ácido clorhídrico diluído (2 ml). El precipitado amarillo
resultante se filtró y se disolvió parcialmente en solución
de bicarbonato sódico y la suspensión se extrajo con aceta-
to de etilo. La fase acuosa se separó y se acidificó con
ácido clorhídrico diluído para dar 6-(5-(1H)-tetrazolil)-
-2,3-(4'-isopropilciclohexeno)cromona (1,25 g) en forma de
20 sólido amarillo, punto de fusión 269-270°.

Calculado para: $C_{17}H_{18}N_4O_2$: C 65,79; H 5,85;

N 18,05%

Encontrado: C 64,21; H 5,77; N 17,78%.

25 EJEMPLO 11

6-carboxi-2,3-cicloheptenocromona

(a) 6-yodo-2,3-cicloheptenocromona.

Se añadió trietilamina (5,06 g), gota a gota, con
agitación, a una suspensión de ácido 5-yodoacetilsalicílico
30 en cloroformo (50 ml), mientras se mantenía la tempera-

1 tura por debajo de 5°. Seguidamente, se enfrió la mezcla y
 se mantuvo por debajo de -5° y se añadió cloroformiato de
 etilo (5,43 g). Se añadió 1-(N-piperidino)ciclohepteno
 (8,95 g) manteniéndose la temperatura entre 5 y -10°. La
 5 mezcla de reacción se dejó en el baño de enfriamiento du-
 rante 30 minutos, durante el cual tiempo se calentó ésta
 gradualmente hasta la temperatura ambiente y, a continua-
 ción, se agitó durante 4 horas. Seguidamente, se añadió áci-
 do clorhídrico concentrado (35 ml) y se calentó la mezcla a
 10 reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se separó la
 capa acuosa y se desechó, se lavó la solución clorofórmica
 sucesivamente con agua (2 x 50 ml), solución de carbonato
 sódico al 2% (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), y se secó (sul-
 fato magnésico). La evaporación proporcionó un sólido ama-
 15 rillo, que se lavó repetidamente con éter hasta que quedó
 blanco, para dar 6-yodo-2,3-cicloheptenocromona (3,2 g),
 punto de fusión 118 a 120°.

Calculado para: $C_{14}H_{13}IO_2$: C 49,43; H 3,85;
 I 37,31%

20 Encontrado: C 49,44; H 3,67; I 36,99%

(b) 6-ciano-2,3-cicloheptenocromona.

6-yodo-2,3-cicloheptenocromona (32,3 g) y cianu-
 ro cuproso (8,95 g) se disolvieron en dimetilformamida (100
 ml) y se calentaron a reflujo durante 48 horas. El matraz
 25 se enfrió ligeramente y el sólido residual se separó por
 filtración. El filtrado se vertió en una solución de cloru-
 ro férrico anhidro (12 g) en ácido clorhídrico concentrado
 (60 ml) y agua (60 ml), se calentó en baño de agua durante
 30 minutos, se enfrió, y se extrajo con éter (3 x 400 ml).
 30 Los extractos etéreos reunidos se lavaron con solución de

1 bisulfito sódico al 10% (4 x 200 ml), se secó sobre sulfa-
to magnésico y se concentró para dar 9,23 g de un producto,
punto de fusión 165 a 169°. La recristalización en etanol
proporcionó 6-ciano-2,3-cicloheptenocromona (4,35 g), pun-
5 to de fusión 170 a 172°.

Calculado para: $C_{15}H_{13}NO_2$: C 75,30; H 5,48;
N 5,85%

Encontrado: C 74,77; H 5,71; N 5,91%.

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
10 cicloalquenocromona, de la manera siguiente:

Una solución de 6-ciano-2,3-cicloheptenocromona
(3,4 g) en ácido acético glacial (15 ml) y ácido sulfúrico
al 50% (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Des-
pués de enfriar, se vertió la solución con agitación en
15 agua (150 ml) y el precipitado pardo resultante se filtró.
La recristalización en ácido acético acuoso (carbón vege-
tal) proporcionó 6-carboxi-2,3-cicloheptenocromona (2,4 g),
punto de fusión 218 a 220°.

Calculado para: $C_{15}H_{14}O_4$: C 68,28; H 5,73%
20 Encontrado: C 69,57; H 5,75%.

EJEMPLO 12

6-carboxi-2,3-ciclooctenocromona

(a) 6-yodo-2,3-ciclooctenocromona.

25 Se suspendió ácido 5-yodoacetilsalicílico (61,2 g)
en cloroformo (200 ml) y se agitó. El matraz se enfrió en
un baño de hielo y se añadió, gota a gota, trietilamina
(20,24 g), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C.
El baño de hielo fue reemplazado por uno que contenía ace-
30 tona y dióxido de carbono sólido, y se añadió lentamente

1 cloroformiato de etilo, mientras se mantenía la temperatu-
ra interna por debajo de -5°C . La mezcla de enfriamiento se
retiró y el contenido del matraz se dejó que se calentara
hasta 0° . Seguidamente, se enfrió nuevamente el matraz has-
5 ta por debajo de -10° y se añadió, gota a gota, 1-(N-pipe-
ridino)cicloocteno (38,6 g), manteniendo la temperatura en-
tre -5 y -10°C .

La mezcla de reacción se dejó en el baño de en-
friamiento durante 30 minutos, durante el cual tiempo se ca-
10 lentó ésta gradualmente hasta la temperatura ambiente y,
seguidamente, se agitó durante 3 horas y media. Se añadió
ácido clorhídrico concentrado (140 ml) y se calentó la mez-
cla a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se sepa-
ró la capa clorofórmica, se lavó sucesivamente con agua (2
15 x 250 ml), solución de carbonato sódico al 2% (2 x 250 ml)
y agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró
hasta dar un aceite pardo, del cual se separó un sólido ama-
rillo. Se recogió el sólido y se lavó con éter para dar un
producto blanco, 6-yodo-2,3-ciclooctenocromona (27,1 g),
20 punto de fusión 95 a 97° .

Calculado para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IO}_2$: C 50,86; H 4,27;

I 35,83%

Encontrado: C 50,67; H 3,95; I 35,75%

(b) 6-ciano-2,3-ciclooctenocromona

25 6-yodo-2,3-ciclooctenocromona (24 g) y cianuro
cuproso (6,4 g) se calentaron juntos en dimetilformamida,
durante 65 horas. El matraz se enfrió ligeramente, se sepa-
ró por filtración el material insoluble, y se vertió el fil-
trado en una solución de cloruro férrico anhidro (10,9 g)
30 en ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y agua destilada

1 (40 ml). La mezcla se calentó en baño de vapor durante 30 minutos, se dejó enfriar y se extrajo con éter (3 x 250 ml).

Los extractos etéreos reunidos se lavaron con solución de bisulfito sódico al 10% (5 x 50 ml), se secaron
5 (sulfato magnésico) y se concentraron hasta dar un sólido que se recristalizó en etanol para dar 6-ciano-2,3-ciclooctenocromona (13,8 g), punto de fusión 122 a 124°.

Calculado para: $C_{16}H_{15}NO_2$: C 75,87; H 5,97;
N 5,53%

10 Encontrado: C 73,44; H 5,87; N 6,10%.

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona de la manera siguiente:

Una solución de 6-ciano-2,3-ciclooctenocromona (5,06 g) en ácido acético glacial y ácido sulfúrico al 50%
15 (40 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción lentamente y agitando, sobre agua destilada (250 ml). Se formó un precipitado blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó. La recristalización en ácido acético acuoso proporcionó 6-carboxi-2,3-ciclooctenocromona (4,33 g), punto de fusión
20 262-264°C.

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_4$: C 69,21; H 6,20%

Encontrado: C 70,46; H 5,93%.

25 EJEMPLO 13

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclooctenocromona

Una mezcla de azida sódica (0,85 g), cloruro amónico (0,75 g) y 6-ciano-2,3-ciclooctenocromona (3,04 g) se calentó con agitación a 100°C en dimetilformamida (25 ml)
30 durante 3 horas. Después de enfriar, se filtraron los sólidos

1 dos inorgánicos y el filtrado se añadió, gota a gota, con
 agitación, sobre agua destilada (250 ml) y, seguidamente,
 se acidificó con ácido clorhídrico diluído hasta pH 2. El
 precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. La re-
 5 cristalización en dimetilformamida proporcionó 6-(5-(1H)-
 -tetrazolil)-2,3-ciclooctenocromona (1,94 g), punto de fu-
 sión 295-296°.

Calculado para: $C_{16}H_{16}N_4O_2$: C 63,36; H 5,67; N 19,71%
 Encontrado: C 64,79; H 5,71; N 18,46%.

10

EJEMPLO 146-carboxi-2,3-ciclopentenocromona

(a) La 6-yodo-2,3-ciclopentenocromona, punto de
 fusión 134-136°, se preparó a partir de ácido 5-yodoacetil-
 15 salicílico y 1-(N-piperidino)ciclopenteno, de acuerdo con
 el método descrito en el Ejemplo 1(a).

Calculado para: $C_{12}H_9IO_2$: C 46,18; H 2,91;
 I 40,66%

Encontrado: C 45,86; H 2,75; I 40,45%.

20

(b) La 6-ciano-2,3-ciclopentenocromona, punto de
 fusión 194-196°, se preparó a partir de 6-yodo-2,3-ciclopen-
 tenocromona, de acuerdo con el método descrito en el Ejem-
 plo 1(b).

Calculado para: $C_{13}H_9NO_2$: C 73,92; H 4,30;
 N 6,63%

25

Encontrado: C 73,64; H 4,28; N 6,80%.

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
 cicloalquenocromona (punto de fusión 178-280°) de acuerdo
 con el método descrito en el Ejemplo 1 (c).

30

Calculado para: $C_{13}H_{10}O_4$: C 67,82; H 4,38%

1 Encontrado: C 67,66; H 4,46%.

EJEMPLO 15

6-carboxi-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona.

5 (a) La 6-yodo-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona, punto de fusión 92 a 94°, se preparó a partir de ácido 5-yodoacetilsalicílico y 1-(N-piperidino)-4-benciloxi-ciclohexeno de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

Calculado para: $C_{20}H_{17}IO_3$: C 55,57; H 3,96;

10 I 29,36%

Encontrado: C 55,40; H 4,24; I 29,45%.

(b) La 6-ciano-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona, punto de fusión 146-148°, se preparó a partir de 6-yodo-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

15 Calculado para: $C_{21}H_{17}NO_3$: C 76,12; H 5,17;

N 4,23%

Encontrado: C 76,30; H 5,24; N 4,33%

20 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona (punto de fusión 202-205°) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{21}H_{18}O_5$: C 71,99; H 5,18%

Encontrado: C 73,04; H 4,68%

EJEMPLO 16

25

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona

30 La cicloalquenocromona (punto de fusión 290-291°) se preparó a partir de 6-ciano-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona, por el método descrito en el Ejemplo 2(a).

23019

Calculado para: $C_{15}H_{14}O_4S$: C 62,06; H 4,86;
S 11,02%.

Encontrado: C 61,67; H 5,03; S 10,87%.

EJEMPLO 19

6-metilsulfinil-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona

La cicloalquenocromona (punto de fusión 246-248°) se preparó por oxidación con metaperyodato sódico, de la manera siguiente.

Se disolvió 6-metiltio-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona (290 mg) en solución de bicarbonato sódico y se añadió, a 0°, una solución de peryodato sódico (227 mg). Después de agitar a 0° durante 60 horas, se filtró la solución y se añadió a ácido clorhídrico diluido (20 ml). Los cristales que se separaron, se filtraron, se lavaron con agua y se secaron, para dar 6-metilsulfinil-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona (240 mg), punto de fusión 246 a 248°.

Calculado para: $C_{15}H_{14}O_5S$: C 58,81; H 4,61;
S 10,47%.

Encontrado: C 58,67; H 4,49; S 10,53%.

EJEMPLO 20

6-metilsulfonil-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona

La cicloalquenocromona (punto de fusión 243-244°) se preparó por oxidación de 6-metiltio-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 32.

Calculado para: $C_{15}H_{14}O_6S$: C 55,90; H 4,38;

1 S 9,95%.

Encontrado: C 55,72; H 4,44; S 9,85%.

EJEMPLO 21

5 6-carboxi-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)cromona

(a) La 6-yodo-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)cromona, punto de fusión 149 a 150°, se preparó a partir de ácido 5-yodoacetilsalicílico y 1-(N-piperidino)-4-metoxiciclohexeno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

10 Calculado para: $C_{14}H_{13}IO_3$: C 47,21; H 3,68;
I 35,63%.

Encontrado: C 46,15; H 3,96; I 36,05%.

(b) La 6-ciano-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)cromona, punto de fusión 138 a 140°, se preparó a partir de 6-yodo-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)cromona, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

15 Calculado para: $C_{15}H_{13}NO_3$: C 70,58; H 5,13;
N 5,49%.

Encontrado: C 70,68; H 5,00; N 5,53%.

20 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona (punto de fusión 217-219°) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{15}H_{14}O_5$: C 65,59; H, 5,15%.

Encontrado: C 65,58; H 5,11%.

25

EJEMPLO 22

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)-
cromona

La cicloalquenocromona, (punto de fusión 268-270°) se preparó a partir de 6-ciano-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)-

1 cromona, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2.

Calculado para: $C_{15}H_{14}N_4O_3$: C 60,39; H 4,73;
N 18,78%

Encontrado: C 60,32; H 4,79; N 18,08%.

5

EJEMPLO 23

7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclopentenocromona

Se preparó 7-yodo-2,3-ciclopentenocromona, punto de fusión 246 a 248°, a partir de ácido 4-yodoacetilsalicílico y 1-(N-piperidino)ciclopenteno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a) y se convirtió en 7-ciano-2,3-ciclopentenocromona, utilizando cianuro cuproso. El compuesto ciano se convirtió en 7-carboxi-2,3-ciclopentenocromona y 7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclopentenocromona, utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 1(c) y 2, respectivamente.

15

EJEMPLO 24

7-carboxi-2,3-ciclohexenocromona

20 (a) Se preparó 7-yodo-2,3-ciclohexenocromona, punto de fusión 194 a 196°, a partir de ácido 4-yodoacetilsalicílico y 1-(N-pirrolidino)ciclohexeno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

Calculado para: $C_{13}H_{11}IO_2$: C 47,87; H 3,40;
I 38,92%

25

Encontrado: C 48,10; H 3,16; I 39,34%.

(b) Se preparó 7-ciano-2,3-ciclohexenocromona, punto de fusión 188 a 190°, a partir de 7-yodo-2,3-ciclohexenocromona y cianuro cuproso, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

30

23019

1 con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

Calculado para: $C_{16}H_{15}NO_2$: C 75,87; H 5,97;
N 5,53%

Encontrado: C 75,81; H 6,10; N 5,48%.

5 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenocromona (punto de fusión 252-254°), de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_4$: C 70,57; H 5,92%

Encontrado: C 70,53; H 5,98%.

10

EJEMPLO 27

7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona

15 Se preparó la cicloalquenocromona (punto de fusión 266-268°) a partir de 7-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona y azida sódica, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2.

Calculado para: $C_{16}H_{16}N_4O_2$: C 64,85; H 5,44;
N 18,91%

20 Encontrado: C 64,90; H 5,39; N 19,16%.

EJEMPLO 28

6-carboxi-2,3-(4',4'-dimetilciclohexeno)cromona

25 (a) Se preparó 6-yodo-2,3-(4',4'-dimetilciclohexeno)cromona, punto de fusión 184 a 185°, a partir de ácido 5-yodoacetilsalicílico y 1-(N-pirrolidino)-4,4-dimetilciclohexeno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

Calculado para: $C_{15}H_{15}IO_2$: C 50,86; H 4,27;
I 35,83%

30

23019

1 Encontrado: C 50,93; H 4,34; I 35,66%.

(b) Se preparó 6-ciano-2,3-(4',4'-dimetilciclohexeno)cromona, punto de fusión 186 a 188°, a partir de 6-yodo-2,3-(4',4'-dimetilciclohexeno)cromona y cianuro cuproso,
5 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

Calculado para: $C_{16}H_{15}NO_2$: C 75,80; H 5,97;
N 5,53%

Encontrado: C 75,93; H 5,89%; N 5,53%.

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
10 cicloalquenocromona (punto de fusión 239 a 243°) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_4$: C 70,57; H 5,92%.

Encontrado: C 70,51; H 6,04%.

15 EJEMPLO 29

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4',4'-dimetilciclohexeno)cromona

Se preparó la cicloalquenocromona (punto de fusión 292°, descomposición) a partir de 6-ciano-2,3-(4',4'-
20 -dimetilciclohexeno)cromona y azida sódica, por el método descrito en el Ejemplo 2.

Calculado para: $C_{16}H_{16}N_4O_2$: C 64,85; H 5,44;
N 18,91%

Encontrado: C 64,92; H 5,54; N 18,80%.

25

EJEMPLO 30

6-carboxi-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)cromona

30

(a) 6-yodo-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)cromona.

1 Se añadió ácido O-acetil-5-yodosalicílico (10,7
g) a una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (5,7 g) en
cloroformo seco (20 ml) agitada bajo nitrógeno seco. Al ca-
bo de 30 minutos, se añadió 4-metil-4-fenil-1-(N-pirrolidi-
5 no)ciclohexeno (7,8 g). La solución resultante se agitó du-
rante 25 horas, se lavó sucesivamente con agua, solución de
hidróxido sódico al 10%, agua, ácido clorhídrico diluido y
agua, secándola seguidamente sobre sulfato sódico. Se sepa-
10 ró el cloroformo y el residuo se lavó con éter dietílico
para proporcionar 6-yodo-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)-
cromona (5,8 g, 44%) en forma de sólido blanco de punto de
fusión 160-162°.

Calculado para: $C_{20}H_{17}IO_2$: C 57,71; H 4,12; I 30,49%.

Encontrado: C 57,63; H 3,98; I 30,21%.

15 (b) Se preparó 6-ciano-2,3-(4'-metil-4'-fenilci-
clohexeno)cromona (punto de fusión 177-178°) a partir de
6-yodo-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)cromona y cianuro
cuproso, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo
1(b).

20 Calculado para: $C_{21}H_{17}NO_2$: C 79,99; H 5,43;
N 4,44%

Encontrado: C 79,90; H 5,61; N 4,50%.

25 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
cicloalquenocromona (punto de fusión 270-272°) por hidrólisis,
de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{21}H_{18}O_4$: C 75,45; H 5,42%.

Encontrado: C 75,24; H 5,54%.

EJEMPLO 31

30 6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclo-
23019

1 -hexeno)cromona

Se preparó la cicloalquenocromona (punto de fusión 281-281,5°) a partir de 6-ciano-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)cromona y azida sódica de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2.

Calculado para: $C_{21}H_{18}N_4O_2$: C 68,65; H 5,21;
N 15,25%

Encontrado: C 68,81; H 5,17; N 15,35%.

10 EJEMPLO 32

6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona-1,1-
-dióxido

Una mezcla de 6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona (350 mg) y peróxido de hidrógeno (0,8 ml, 30%) en ácido acético (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Seguidamente, se filtró la solución, se diluyó con un volumen igual de agua, y se dejó enfriar. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con agua y se secaron, para dar 6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona-1,1-dióxido (286 mg) en forma de copos de color crema, de punto de fusión 217 a 219°.

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_5S$: C 59,98; H 5,03;
S 10,01%

Encontrado: C 59,47; H 4,78; S 10,81%.

25 EJEMPLO 33

6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona

(a) Acido 5-yodoacetiltiosalicílico

Una solución de ácido 5-yodoantranílico (71,1 g; 0,272 moles), hidróxido sódico (11,5 g; 0,275 moles) y ni-

1 trito sódico (18,75 g; 0,275 moles) en agua (325 ml) se
añadió lentamente y con agitación, a una mezcla de ácido
clorhídrico concentrado (75 ml) y hielo (100 g), mientras
se mantenía la temperatura entre 0 y 5° mediante enfria-
5 miento exterior y mediante la adición de hielo. Después de
completada la adición de la solución de nitrito, se agitó
la mezcla durante 30 minutos adicionales y se ajustó a pH
7 con solución de hidróxido sódico diluída y acetato potá-
sico. La mezcla de diazonio fría se añadió a una solución
10 vigorosamente agitada de etilxantato potásico (125 g;
0,775 moles) en agua (400 ml) precalentada a 75-80°. Cuando
cesó el desprendimiento de nitrógeno, se enfrió la mezcla
de reacción y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídri-
co concentrado. Después de decantar la fase acuosa, se di-
solvió el lodo resultante en solución de hidróxido sódico
15 al 10% (200 ml) y se calentó en baño de vapor durante 2 ho-
ras. Se enfrió la solución, se filtró, se acidificó a pH
4-5 con ácido clorhídrico concentrado, y el sólido se reco-
gió, se lavó y se secó. El disulfuro resultante se sometió
20 a reflujo durante 16 horas con polvo de cinc (25 g) en áci-
do acético glacial (750 ml). El sólido se recogió, se lavó
con agua fría, se sometió a digestión con ácido clorhídrico
concentrado durante 30 minutos, se filtró, se lavó con
agua y se secó para dar ácido 5-yodotiosalicílico (61,3 g),
25 punto de fusión 208 a 210°. El tratamiento del ácido 5-yodo-
tiosalicílico (60 g) con anhídrido acético (300 ml) y ácido
sulfúrico concentrado (1 ml) a 100°, durante una hora, pro-
porcionó ácido 5-yodoacetiltiosalicílico (35,1 g), punto
de fusión 163-165°.

30

(b) 6-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)trocromona.

23019

1 Se añadió lentamente trietilamina (7,0 ml, 0,05 moles) a una suspensión agitada de ácido 5-yodoacetiltiosalicílico (16,1 g, 0,05 moles) en cloroformo seco (50 ml) a una temperatura entre 0 y 5°. La solución resultante se
5 enfrió a -15° y se añadió cloroformato de etilo (4,8 ml, 0,05 moles) a la velocidad necesaria para mantener la temperatura por debajo de -10°. Diez minutos después de la adición del éster, se añadió 4-etil-1-(N-pirrolidino)ciclohexeno (8,95 g, 0,05 moles) gota a gota, a la solución enfriada,
10 da, manteniendo la temperatura por debajo de -10°. A continuación, se dejó volver a la temperatura normal y se continuó la agitación durante 4 horas. Seguidamente, se añadió ácido clorhídrico concentrado (35 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. A continuación, se enfrió ésta
15 y se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua, carbonato sódico acuoso al 2% y agua de nuevo y, seguidamente, se secó (sulfato magnésico). Se separó el cloroformo bajo presión reducida y se trituroó la tiocromona residual con éter, recogién-
20 dose en forma de sólido de color crema (8,1 g, 44%), punto de fusión 129 a 130° (etanol).

Calculado para: $C_{15}H_{15}IOS$: C 48,66; H 4,08;

I 34,28; S 8,66%

Encontrado: C 48,79; H 3,94; I 34,30; S 8,74%.

(c) 6-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona.

25 Una solución de 6-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona (7,8 g, 0,021 moles) en dimetilformamida (50 ml) que contenía cianuro cuproso (2,1 g; 0,0225 moles) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se calentó a 100° durante 30 minutos, con una solución de cloruro férrico (4,5 g) en ácido clorhídrico (1:1, 27 ml) y,
30

1 -seguidamente, se enfrió y se extrajo con cloroformo (3% ml).
Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (25
ml) con solución de bicarbonato sódico saturada (25 ml),
con solución de bisulfito sódico al 10% (25 ml) y con agua
5 (25 ml) y, seguidamente, se secó (sulfato magnésico). A
continuación, se concentró la solución bajo presión reduci-
da para dar un sólido de color gamuza. La cristalización
en etanol proporcionó 6-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona
(5,2 g) en forma de agujas de color blanco sucio,
10 de punto de fusión 207-209°.

Calculado para: $C_{16}H_{15}NOS$: C 71,36; H 5,61;
N 5,20; S 11,88%.

Encontrado: C 70,84; H 5,77; N 5,31; S 12,34%

El compuesto intermedio ciano se convirtió en la
15 cicloalquenocromona, de la manera siguiente. El compuesto
ciano (2,0 g) se calentó a reflujo con una mezcla de ácido
acético glacial (30 ml), agua (10 ml) y ácido sulfúrico
concentrado (10 ml) durante 2 horas y, seguidamente, se
vertió la solución en agua (150 ml). El precipitado de co-
20 lor blanco sucio se filtró, se lavó con agua y se secó. La
cristalización en acetona (carbón vegetal) proporcionó 6-
-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona (1,1 g) en for-
ma de sólido de color crema, de punto de fusión 240 a 242°.

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_3S$: C 66,64; H 5,59;
25 S 11,12%

Encontrado: C 66,39; H 5,43; S 11,17%

EJEMPLO 34

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenotiocromona

30 Se preparó 6-yodo-2,3-ciclohexenotiocromona, pun-
23019

1 to de fusión 131 a 132°, a partir de ácido 5-yodoacetiltio-
 salicílico y 1-(N-pirrolidino)ciclohexeno y se convirtió en
 6-ciano-2,3-ciclohexenotiocromona, punto de fusión 213 a
 215°, utilizando cianuro cuproso de acuerdo con el método
 5 descrito en 1(a) y 1(b), respectivamente. El compuesto ciano
 no se convirtió por reacción con azida sódica, en la ciclo-
 alquenocromona deseada, de acuerdo con el método descrito
 en el Ejemplo 2.

10 EJEMPLO 35

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)tio-
cromona

15 La cicloalquenocromona (punto de fusión 262 a
 264°, descomposición) se preparó a partir de 6-ciano-2,3-
 -(4'-etilciclohexeno)tiocromona y azida sódica, de acuerdo
 con el método descrito en el Ejemplo 2.

Calculado para: $C_{16}H_{16}N_4OS$: C 61,51; H 5,16;
 N 17,94; S 10,26%

Encontrado: C 61,39; H 5,31; N 17,91; S 10,37%.

20

EJEMPLO 36

6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)-
tiocromona-1,1-dióxido

25 La cicloalquenocromona (punto de fusión 199 a
 201°, descomposición) se preparó por oxidación de 6-(5-(1H)-
 -tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona con peróxi-
 do de hidrógeno en ácido acético glacial, de acuerdo con el
 método descrito en el Ejemplo 32.

Calculado para: $C_{16}H_{16}N_4O_3S$: C 55,80; H 4,68;
 N 16,27; S 9,31%

30

23019

1 Encontrado: C 55,33; H 4,62; N 15,84; S 9,17%.

EJEMPLO 37

7-carboxi-2,3-ciclohexenotiocromona

5 (a) El ácido S-acetil-4-yodotiosalicílico, punto de fusión 184 a 186°, se preparó a partir de ácido 4-yodoantranílico, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 33 (a).

Calculado para: $C_9H_7IO_3S$: C 33,55; H 2,19;

I 39,40; S 9,95%

10 Encontrado: C 33,70; H 2,23; I 39,20; S 10,09%

(b) Se preparó 7-yodo-2,3-ciclohexenotiocromona, punto de fusión 137°, a partir de ácido S-acetil-4-yodotiosalicílico y 1-(N-pirrolidino)ciclohexeno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

15 Calculado para: $C_{13}H_{11}IOS$: C 45,64; H 3,21;

I 37,09; S 9,37%

Encontrado: C 45,61; H 3,44; I 36,80; S 9,23%

(c) Se preparó 7-ciano-2,3-ciclohexenotiocromona, punto de fusión 230 a 231°, a partir de 7-yodo-2,3-ciclohexenotiocromona y cianuro cuproso, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

20 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenotiocromona (punto de fusión 290 a 293°) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

EJEMPLO 38

7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenotiocromona

30 La cicloalquenotiocromona, punto de fusión 276-278° (descomposición), se preparó a partir de 7-ciano-2,3-

1 --ciclohexenotiocromona y azida sódica, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 39

5 7-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona

Se preparó 7-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona, punto de fusión 174 a 176°, a partir de ácido S-acetil-4-yodotiosalicílico y 1-(N-pirrolidino)-4-etilciclohexeno, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(a).

10 Calculado para: $C_{15}H_{15}IOS$: C 48,66; H 4,08;
I 34,28; 58,66%

Encontrado: C 48,82; H 4,10; I 34,12; 58,68%

15 Se preparó 7-ciano-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona, punto de fusión 204 a 205°, a partir de 7-yodo-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona y cianuro cuproso, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(b).

Calculado para: $C_{16}H_{15}NOS$: C 71,36; H 5,61;
N 5,20; S 11,88%

Encontrado: C 71,16; H 5,54; N 4,99; S 12,06%

20 El compuesto intermedio ciano se convirtió en la cicloalquenotiocromona (punto de fusión 281 a 283°) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1(c).

Calculado para: $C_{16}H_{16}O_3S$: C 66,64; H 5,59;
S 11,12%

25 Encontrado: C 66,72; H 5,47; S 11,24%

EJEMPLO 40

7-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona-1,1-
-dióxido

30 La cicloalquenotiocromona, punto de fusión 266 a

1 -dicha terapia. Por ejemplo, pueden utilizarse los compues-
tos de manera profiláctica, para evitar la aparición de
síntomas alérgicos. El efecto antialérgico se produce me-
diante la administración a dicho individuo, de una canti-
5 dad antialérgica terapéuticamente eficaz, de un compuesto
como el que se reivindica en la presente memoria. El térmi-
no "individuo" tal como se utiliza en esta memoria, signi-
fica un ser humano o un animal de experimentación que sea
un modelo de un ser humano. "La cantidad terapéuticamente
10 eficaz" significa una dosis o una serie de dosis que sea
eficaz para producir una inhibición de la respuesta alérgi-
ca en un individuo. Las indicaciones médicas para el uso
de los antialérgicos de la presente invención, son cuales-
quiera estados en los que se desea tratar la alergia en un
15 individuo. Aunque la cantidad terapéutica requerida varia-
rá de individuo a individuo y de indicación a indicación,
éstas la determina fácilmente un experto en la técnica sin
una experimentación excesiva. Las formas de dosificación
para la administración del antialérgico pueden ser prepara-
20 das por métodos reconocidos en las ciencias farmacéuticas.
Los compuestos pueden ser administrados por inhalación, in-
yección u otras vías de administración adecuadas.

Para el tratamiento del asma, la composición pue-
de estar en una forma adecuada para su administración por
25 inhalación. Así, las composiciones pueden comprender una
suspensión o solución del ingrediente activo en agua o en
un alcohol adecuado para la administración en forma de aéro-
sol por medio de un nebulizador convencional. Alternativa-
mente, las composiciones pueden comprender una suspensión
30 o solución del ingrediente activo en un agente de propulsión

1 -licuado convencional, para ser administrado en forma de
aerosol desde un recipiente puesto a presión. Las composi-
ciones pueden comprender también el ingrediente activo sólido
5 en un diluyente sólido, para su administración desde un
dispositivo de inhalación de polvos. Pueden utilizarse
también otras vías de administración, por ejemplo, tabletas
sublinguales, orales o bucales, supositorios rectales o in-
yección o infusión intravenosas.

Las composiciones pueden contener también, ade-
10 más del compuesto de la fórmula general I, otros ingredien-
tes activos, por ejemplo, dilatadores bronquiales, por
ejemplo, los del tipo β -adrenérgico, tales como iso- u
orci-prenalina o salbutamol o una sal de los mismos farma-
céuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener
15 de 0,1 a 10% en peso del compuesto de la fórmula general I.
Si se utilizan sulfatos de salbutamol o de iso- u orci-pro-
nalina, estos están adecuadamente presentes en una concen-
tración de 0,1 a 5% en peso.

La actividad antialérgica se determinó midiendo
20 la inhibición de la liberación alérgica de espasmógenos
desde los mastocitos, utilizando el método de Taylor y
otros, como se describe en Int. Arch. Allergy, 46, 104(1974).

La inhibición de la liberación de espasmógenos
desde los mastocitos, implicaba obtener acumulaciones de
25 mastocitos a partir de ratas normales. Para cada uno de
los experimentos que implicaban acumulaciones de mastocitos,
se sacrificaron, decapitándolas, 10 o más ratas. Se acumu-
ló el fluido peritoneal de los animales y se introdujo la
acumulación en pequeños tubos de polietileno (100 microlitros/
30 tros/tubo) que contenían 25 microlitros de un agente de

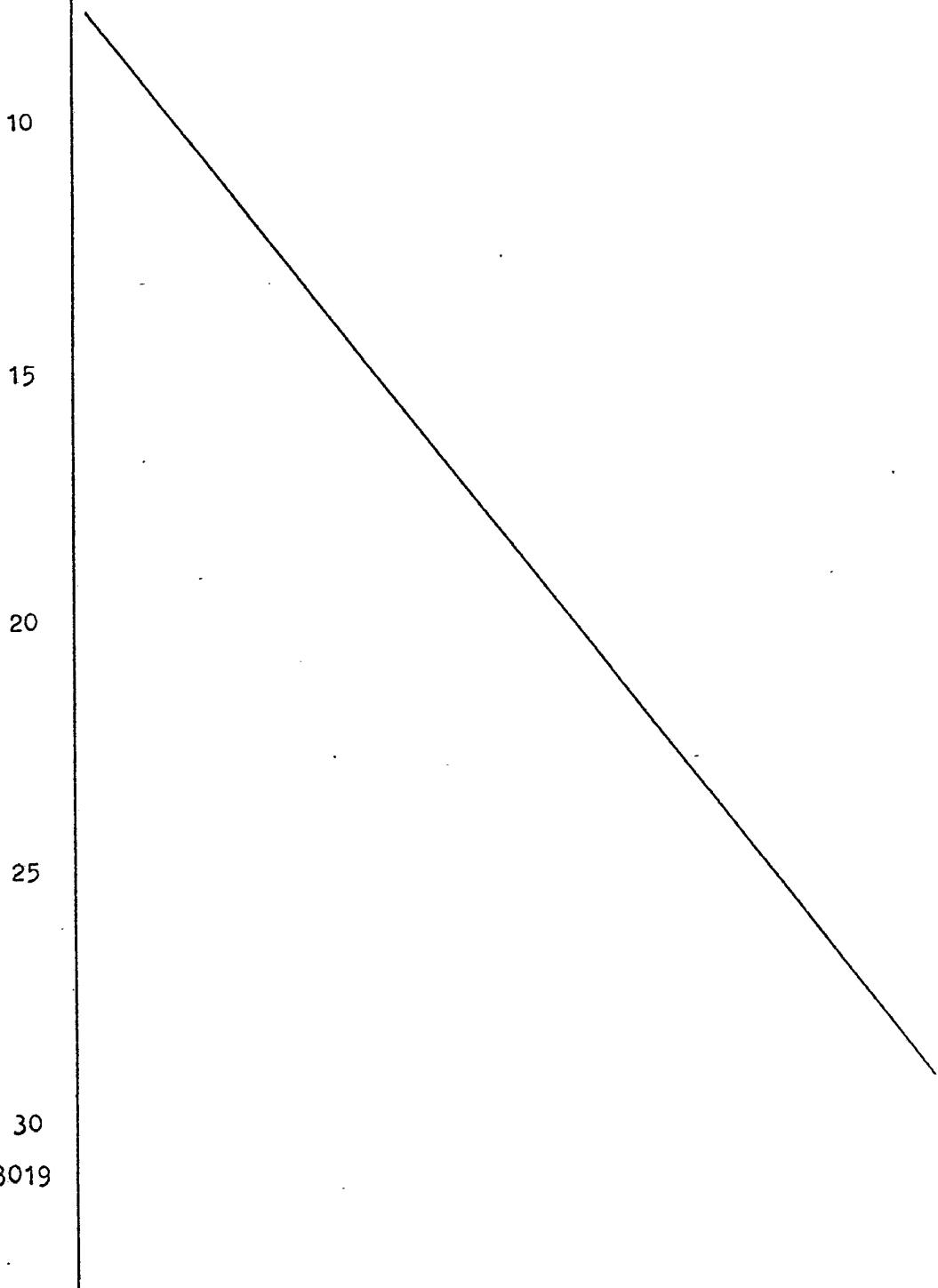
1 desgranulación, fosfolipasa A (PL-A), y 25 microlitros del
medicamento a ensayar. Se repitió cada uno de los tratamien-
tos en por lo menos cuatro tubos. Todos los tubos se incu-
baron a 37° durante 10 minutos. Se fijaron los mastocitos
5 y se tiñeron mediante la adición de 50 microlitros/tubo de
azul de toluidina al 2,5% mezclado con ácido acético del
25%. La proporción de mastocitos que experimentaron la des-
granulación se determinó mediante conteo bajo el microscopio.
En cada tubo se contaron por lo menos 25 mastocitos.
10 Se calculó la inhibición porcentual de desgranulación resul-
tante de cada tratamiento, utilizando la fórmula
 $100 \left[1 - \frac{(x-z)}{(y-z)} \right]$, donde "x" representa el porcentaje
medio de células que experimentaron la desgranulación en
los tubos tratados con PL-A y medicamento, "y" representa el
15 porcentaje medio de células que experimentaron la desgranu-
lación en los tubos tratados con PL-A solamente, y "z" re-
presenta el porcentaje medio de células que experimentaron
desgranulación en los tubos sin PL-A.

20 Los compuestos se ensayaron frente a cromoglica-
to disódico, que ha demostrado ser un eficaz inhibidor de
la constricción bronquial inducida experimentalmente por
los alergenos, en los asmáticos. El compuesto de cromogli-
cato ha demostrado también inhibir específicamente la libe-
ración alérgica de espasmógenos en reacciones de hipersen-
sibilidad inmediata, en varios animales. (véase Nature,
25 volumen 223, 197 (1969)).

Las concentraciones inhibitoras de los compuestos
de la fórmula I, expresadas en milimoles necesarios para
inhibir la desgranulación de los mastocitos en un 20% (va-
lores C.I.₂₀), junto con la potencia relativa de los com-
30

1 -puestos ensayados en relación con el cromoglicato disódico, se dan a continuación.

5 Los resultados de los ensayos indican que la totalidad de los compuestos mencionados arriba son eficaces para inhibir la liberación alérgica de espasmógenos y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de las reacciones alérgicas, tales como el asma bronquial.



30
23019

INHIBICION DE LA DESGRANULACION DE LOS MASTOCITOS POR LAS CICLOALQUENO(TIO)CROMONAS

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	CI ₂₀ (micromoles)	Potencia relativa
1	6-carboxi-2,3-ciclohexenocromona	2,1	3,1
2	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona	1,7	3,8
3	6-carboxi-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona	6,5	1,0
4	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metilciclohexeno)cromona	4,5	1,4
5	Sodio-6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona	0,58	11,2
6	Sodio-6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona	1,0	6,5
7	6-carboxi-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona	6,5	1,0
8	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etoxicarbonilciclohexeno)cromona	4,2	1,6
13	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclooctenocromona	1,3	5,0
15	6-carboxi-2,3-(4'-benciloxiciclohexeno)cromona	4,3	1,5
18	6-metil tio-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona	1,3	5,0
20	6-metilsulfonil-2,3-(4'-carboxiciclohexeno)cromona	1,9	3,4
21	6-carboxi-2,3-(4'-metoxiciclohexeno)cromona	1,8	3,6
24	7-carboxi-2,3-ciclohexenocromona	2,1	3,1
25	7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-ciclohexenocromona	0,9	7,2

23019

26	7-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona	<0,6	>13,0
27	7-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)cromona	<0,6	>13,0
31	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-metil-4'-fenilciclohexeno)cromona	1,5	4,3
32	6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona-1,1-dióxido	0,6	10,8
33	6-carboxi-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona	4,6	1,41
35	6-(5-(1H)-tetrazolil)-2,3-(4'-etilciclohexeno)tiocromona	0,36	18,1

1

REIVINDICACIONES

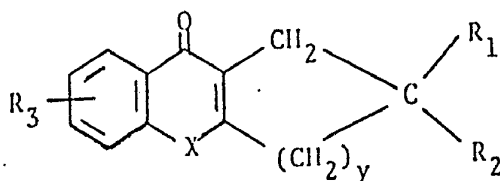
5

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 preparar cicloalquenocromonas que tienen propiedades antialérgicas y están representadas por la fórmula:

15

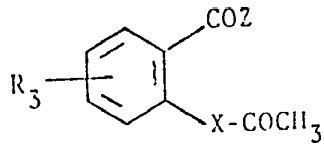


20

en la que: X es -O-, -S- o -SO₂-; y es de 1 a 4; R₁ es hidrógeno o alcoholo; R₂ es hidrógeno, alcoholo, arilo, carboxilo, alcoxi, aralcoxi o alcoxicarbonilo, con la condición de que cuando R₁ sea alcoholo, R₂ es hidrógeno, alcoholo o arilo; y R₃ es carboxilo, alcoholiltio, alcoholilsulfonilo, alcoholilsulfinilo, alcoxicarbonilo o tetrazolilo, con la condición de que por lo menos uno de los R₂ y R₃ sea alcoxicarbonilo, carboxilo o tetrazolilo, cuyo método comprende de las operaciones de: A. hacer reaccionar un anhídrido mixto de un ácido acetilsalicílico sustituido identificado por la fórmula:

30

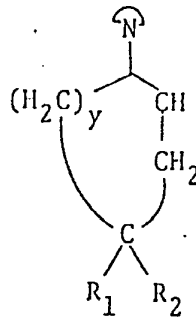
1



5

en la que R_3 y X son como se han definido antes y Z es un radical de la fórmula $OCOOR_4$, en la que R_4 es alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, con una enamina identificada por la fórmula:

10



15

en la que y , R_1 y R_2 son como se han definido antes y N es pirrolidino, piperidino o morfolino, para formar un producto de reacción intermedio; B. calentar el producto de reacción intermedio con un ácido para ciclizarlo y formar así el producto deseado; y C. opcionalmente, convertir la cicloalquenocromona preparada en las etapas (A) y (B) en su sal no tóxica farmacológicamente aceptable.

20

25

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el cual y es 2, R_1 es hidrógeno, R_2 es etilo y R_3 es tetrazolilo, o R_2 es carboxilo y R_3 es metiltio, metilsulfonilo o metilsulfinilo, estando R_3 en la posición 6 ó 7.

3ª.- Un método para preparar cicloalquenocromonas.

30

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

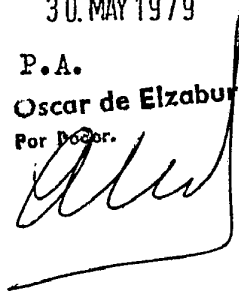
24059

1

Esta Memoria consta de CINCUENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30. MAY 1979

P.A.
Oscar de Elzaburu
Por D.º



5

10

15

20

25

30

24059

VAL