



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 311/24**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

640 529

⑳ Numéro de la demande: 539/83

⑥② Demande scindé de: 8972/75

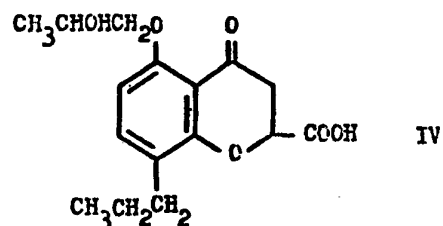
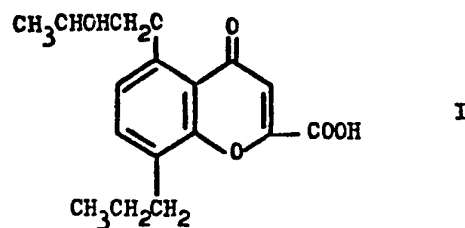
②② Date de dépôt: 09.07.1975

③⑦ Priorité(s): 10.07.1974 GB 30647/74

②④ Brevet délivré le: 13.01.1984

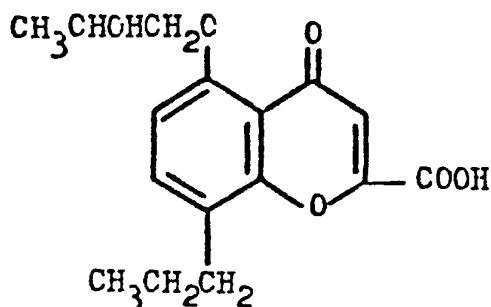
④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 13.01.1984⑦③ Titulaire(s):
Fisons plc, Ipswich/Suffolk (GB)⑦② Inventeur(s):
Hugh Cairns, Loughborough/Leics (GB)
Richard Hazard, Cropston/Leics (GB)
John King, Loughborough/Leics (GB)
Thomas Brian Lee, Loughborough/Leics (GB)⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève⑤④ **Procédé de préparation d'un acide chromone carboxylique.**

⑤⑦ On prépare l'acide de formule I, ses esters es ses sels en déshydrogénant un composé de formule IV. Le composé de formule I est un anti-allergique qui convient notamment pour le traitement de l'asthme.

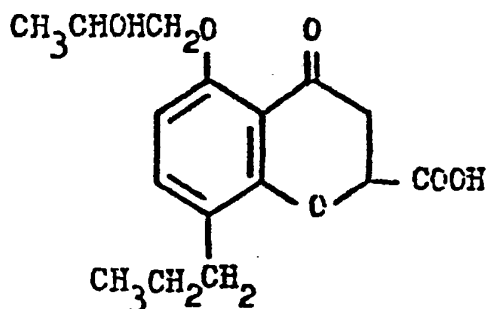


REVENDECATIONS

1. Procédé pour préparer le composé de formule:



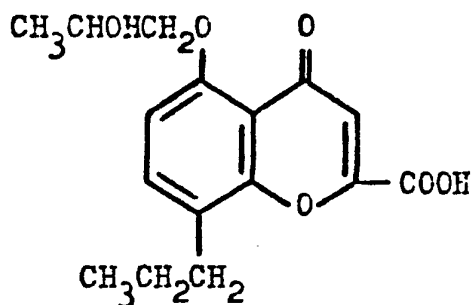
ou l'un de ses sels ou esters pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on déshydrogène sélectivement un composé de formule:



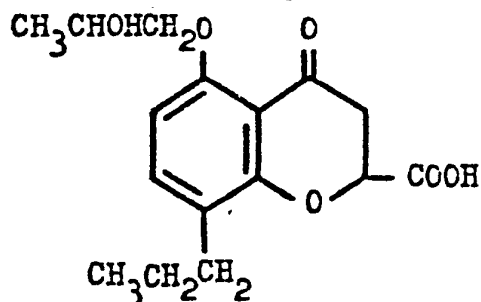
ou un de ses esters et, si nécessaire ou désirable, on convertit le composé de formule (I) en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et réciproquement.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on exécute la déshydrogénation par oxydation ou bien par halogénéation puis déshydrohalogénéation.

La présente invention se rapporte à un procédé pour préparer le composé de formule:



et ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables, suivant lequel on déshydrogène sélectivement un composé de formule:

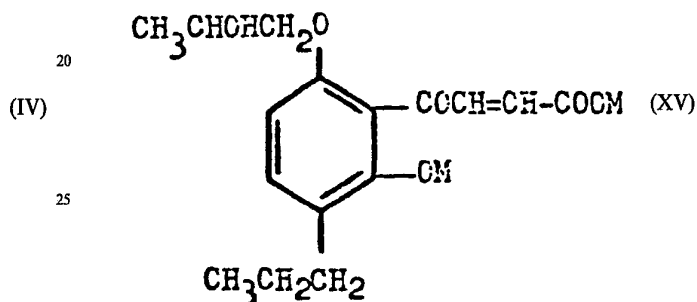


2

ou un de ses esters et, si nécessaire ou désirable, on convertit le composé de formule I en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et réciproquement.

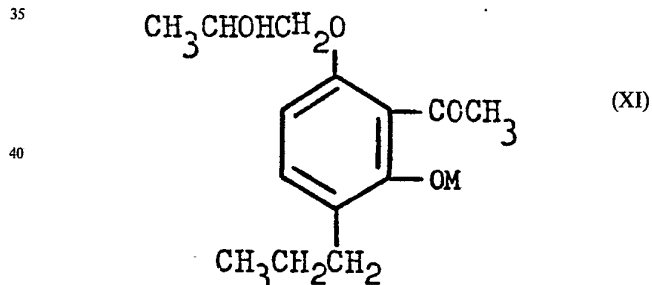
La déshydrogénation peut être exécutée par oxydation à l'aide d'un agent oxydant modérément fort, par exemple le dioxyde de sélénium, le noir de palladium, le chloranile, le tétraacétate de plomb ou le perchlorate de triphénylméthyle. En variante, la déshydrogénation peut être exécutée indirectement par une halogénéation à laquelle succède une déshydrohalogénéation, par exemple par traitement au moyen de N-bromosuccinimide ou de perbromure de bromure de pyridinium donnant le dérivé 3-bromé qui est ensuite déshydrobromé. La réaction peut être exécutée dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction, par exemple un hydrocarbure halogéné, le xylène ou l'acide acétique glacial. La réaction peut être exécutée à une température élevée, par exemple de 25 à 150°C.

Le composé de formule IV peut être obtenu par cyclisation d'un composé de formule:

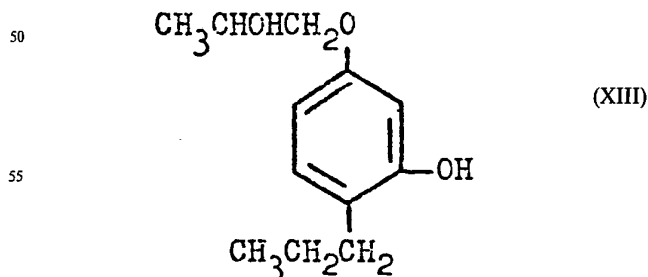


où M représente un atome d'hydrogène ou de métal alcalin, par réaction du composé de formule XV avec une base dans un solvant qui est inerte dans les conditions de réaction.

Les composés de formule XV peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule XI:



avec l'acide glyoxalique ou un de ses esters. En variante, les composés de formule XV peuvent être préparés par réaction du composé de formule XIII:



avec l'anhydride maléique dans un solvant en présence d'un acide de Lewis, par exemple le chlorure d'aluminium, et par décomposition du complexe résultant à l'aide d'un acide dilué.

Le composé de formule IV peut être préparé aussi par hydrogénation sélective du composé de formule I.

Le composé de formule I peut être isolé de son mélange de réaction suivant les techniques classiques.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule I sont, notamment, les sels d'ammonium, les sels de métaux

alcalins, par exemple de sodium, de potassium ou de lithium, et les sels de métaux alcalino-terreux, par exemple de calcium ou de magnésium, de même que les sels formés avec des bases organiques appropriées, par exemple les sels formés avec des alkylamines inférieures comme la méthylamine ou l'éthylamine, avec des alkylamines inférieures substituées comme les hydroxyalkylamines ou avec des composés hétérocycliques azotés monocycliques simples comme la pipéridine ou la morpholine. Des esters appropriés sont notamment les esters à radicaux alkyle inférieurs simples, par exemple de 1 à 10 atomes de carbone, les esters issus d'alcools contenant des radicaux basiques, comme les dialkylaminoalkanol à radicaux alkyle inférieurs, par exemple de 1 à 10 atomes de carbone, et les esters à radicaux acyloxyalkyle, par exemple à radicaux acyle inférieur et alkyle inférieur, et les bisesters issus de composés dihydroxylés, par exemple d'un éther dihydroxyalkylique inférieur. Les sels pharmaceutiquement acceptables des esters basiques, par exemple les chlorhydrates, conviennent aussi. Les esters peuvent être préparés suivant les techniques habituelles, par exemple par estérification ou transestérification.

Le composé de formule I et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables sont utiles parce qu'ils manifestent une activité pharmacologique dans l'organisme animal et ils sont en particulier utiles parce qu'ils inhibent le dégagement et/ou l'action des médiateurs pharmacologiques résultant de la combinaison *in vivo* de certains types d'anticorps et d'antigènes spécifiques, par exemple de la combinaison d'un anticorps réaginique avec un antigène spécifique (voir exemple 27 du brevet anglais N° 1292601). Chez l'homme, les modifications tant subjectives qu'objectives consécutives à l'inhalation d'un antigène spécifique par un patient sensibilisé sont inhibées par une administration préalable des nouveaux composés. Les nouveaux composés sont donc indiqués pour le traitement de l'asthme, par exemple de l'asthme allergique. Les nouveaux composés sont indiqués aussi pour le traitement de l'asthme dit «intrinsèque», pour lequel aucune sensibilité à un antigène extrinsèque ne peut être mise en évidence. Les nouveaux composés sont aussi indiqués pour le traitement d'autres états dans lesquels des réactions entre antigènes et anticorps sont à l'origine du malaise, par exemple le rhume des foins, certaines affections de l'œil comme le trachome, et l'eczéma atopique, outre l'allergie gastro-intestinale, spécialement chez l'enfant, par exemple l'allergie au lait.

Pour les applications envisagées ci-dessus, la dose administrée varie évidemment avec la nature du composé, le mode d'administration et le résultat recherché. En règle générale cependant, les résultats obtenus sont satisfaisants lorsque les composés sont administrés en doses de 0,1 à 50 mg/kg de poids du corps lors de l'essai décrit dans l'exemple 27 du brevet anglais N° 1292601. Chez l'homme, la dose quotidienne totale indiquée est d'environ 1 à 3500 mg et, de préférence, d'environ 500 à 2000 mg et peut être administrée en 1 à

6 prises/d ou sous une forme à dégagement progressif. Ainsi, des formes dosées unitaires convenant pour l'administration (par inhalation ou par l'œsophage) comprennent environ 0,17 à 600 mg du composé en mélange avec un diluant, véhicule ou adjuvant pharmaceutiquement acceptable solide ou liquide.

Le composé de formule I et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables et, en particulier, le composé de formule I sous forme libre offrent l'avantage d'être plus aisément absorbés ou d'être moins irritants pour le système gastro-intestinal, ou bien d'exercer moins d'effets secondaires de toxicité ou encore d'être plus actifs, lorsqu'ils sont administrés par l'œsophage, que les composés d'une structure semblable à celle du composé de formule I.

Des compositions pharmaceutiques comprennent, de préférence en proportion mineure, le composé de formule I ou un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables comme constituant actif en association avec un adjuvant, diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. Des exemples d'adjuvants, diluants ou véhicules appropriés sont, pour les comprimés et dragées, le lactose, l'amidon, le talc ou l'acide stéarique; pour les capsules, l'acide tartrique ou le lactose; pour les suppositoires, les graisses et huiles naturelles ou durcies; pour les compositions à inhaler, le lactose grossier. Pour l'administration par inhalation, entre autres, les compositions du composé de formule I ou d'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables ont de préférence un diamètre moyen en masse de 0,01 à 10 µ. Le composé peut être obtenu en une telle granulométrie par broyage ou mouture, puis, si nécessaire, par classification, par exemple par tamisage. Les compositions peuvent également comprendre des agents de conservation, des stabilisants, des agents mouillants, des solubilisants, des édulcorants, des colorants et des agents aromatisants. Les compositions peuvent, si la chose est désirée, être présentées sous une forme à dégagement progressif. La titulaire préfère les compositions destinées à être administrées par l'œsophage et propres à dégager leur contenu dans le système gastro-intestinal.

Le composé de formule I existe sous des formes optiquement actives. L'invention s'étend à la préparation des isomères optiques du composé de formule I, de même que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques. Le composé peut être dédoublé en ses isomères optiques suivant les techniques habituelles.

Exemple:

On chauffe au reflux pendant 6 h un mélange de 2,3-dihydro-5-(2-hydroxypropoxy)-4-oxo-8-propyl-[4H]-1-benzopyranne-2-carboxylate d'éthyle et de 1,1 g de N-bromosuccinimide dans 100 ml de tétrachlorure de carbone. On refroidit la solution qu'on lave à l'eau, puis on la sèche et on l'évapore. On cristallise le résidu solide dans l'éthanol pour obtenir le 5-(2-hydroxypropoxy)-4-oxo-8-propyl-[4H]-1-benzopyranne-2-carboxylate d'éthyle.