

P.- 40.740  
7590/68 AJA

363708

SECCION TECNICA  
REGISTRACION, S. C.  
C07  
D  
10 MAR. 1969

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 12 Derby Road, Loughborough, Leicestershire,  
Inglaterra.

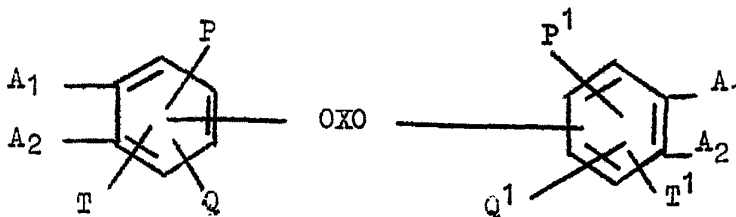
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO UTILIZABLE,  
EN ESPECIAL, PARA OBTENER ACIDOS CROMONA-2-CARBOXI-  
LICOS ENLAZADOS O UNIDOS". (Clase Internacional C07d).

5.3.69



La presente invención se refiere a un método para preparar compuestos químicos.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general:



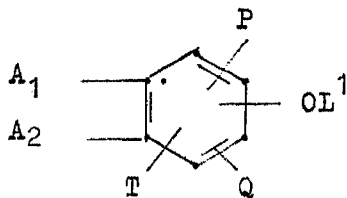
(en la que el par de grupos  $A_1$  y  $A_2$  situados sobre uno de los anillos de benceno puede ser igual o diferente del par de grupos  $A_1$  y  $A_2$  situados sobre el otro anillo de benceno, y cada uno de los pares de grupos está seleccionado entre una cadena de  $-CO-CH=C(COOH)-O-$ , u otra cadena o un par de grupos convertibles en uno  $-CO-CH=C(COOH)-O-$ ;

15 X está seleccionado entre un anillo carbocíclico o heterocíclico, una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada o no saturada, sustituida o no sustituida, anillo o cadena que pueden estar interrumpidos por uno o mas anillos heterocíclicos o carbocíclicos, grupos carbonilo, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de azufre sustituidos (por ej. los grupos  $-SO-$  ó  $-SO_2$ ), o grupos  $>NH$  o grupos  $>NH$  sustituidos (por ej. grupos de alquilamino o arilamino); P, Q, T,  $P^1$ ,  $Q^1$  y  $T^1$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno de ellos está seleccionado entre hidrógeno, alcoholo, halógeno, alcoxilo, alcoholo sustituido o alcoxilo sustituido), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20

25

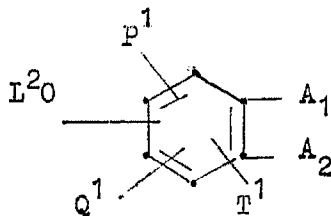
30



5

II

con un compuesto de la fórmula III



10

III

(en los que P, Q, T, P<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> tienen los significados dados anteriormente, y L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son grupos sustituyentes capaces de reaccionar conjuntamente para producir un grupo -X-, en el que -X- tiene los significados dados anteriormente.

El procedimiento es de aplicación especial en la preparación de ácidos cromona-2-carboxílicos enlazados o unidos, es decir compuestos en los que cada uno de los pares de grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> situados sobre los anillos bencénicos forma una cadena -CO-CH=C(COOR<sup>2</sup>)-O- (en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono), o un derivado del mismo. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona un procedimiento en el que el producto del procedimiento antes definido es tratado después, cuando ninguno de los pares de grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, o solamente uno de ellos, forma la cadena de -CO-CH=C-(COOR<sup>2</sup>)-O- deseada o un derivado de la misma, para convertir el par o pares de grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> en la cadena de -CO-CH=C-(COOR<sup>2</sup>)-O- deseada, o un derivado de la misma.

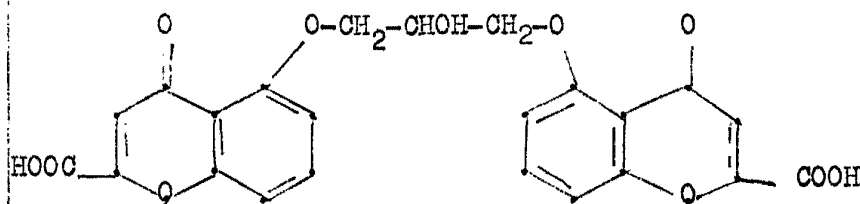


103

P, Q, T, P<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup> y T<sup>1</sup> pueden tener cualquier  
 de los significados expuestos anteriormente. Si son gru-  
 pos de alcoholo sustituidos o de alcoxilo sustituidos, se  
 prefiere que los sustituyentes sean grupos de hidroxilo,  
 5 halógeno (especialmente cloro o bromo), carboxilo o alco-  
 xilo, y que los grupos de alcoholo o de alcoxilo sean gru-  
 pos de alcoholo o alcoxilo inferior que contienen de 1 a  
 6 átomos de carbono. Los grupos adecuados incluyen los  
 grupos de clorometilo, 2-hidroxietoxilo, 2-hidroxipropo-  
 10 xilo, 2-hidroxisopropoxilo, 2-etoxietoxilo, carboximeto-  
 xilo, 2-carboxietoxilo, y similares.

Los grupos X pueden tener los significados da-  
 dos anteriormente, incluyendo los casos en los que más  
 de un átomo de carbono de la cadena hidrocarbonada está  
 15 sustituido con uno de los grupos indicados. Los signifi-  
 cados adecuados del grupo X incluyen las cadenas de poli-  
 metileno saturadas o no saturadas, ramificadas o no rami-  
 ficadas, que pueden llevar uno o más sustituyentes de ha-  
 lógeno o hidroxilo, y que pueden tener su cadena interrump-  
 20 pida por uno o más grupos de carbonilo o átomos de óxige-  
 no. Se prefiere que el grupo X sea un grupo de  $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$   
 ó  $-(\text{CH}_2)_m-$ , en el que m tiene un valor de hasta 6, y pre-  
 feriblemente de 3 a 6.

La invención es de especial aplicación en la  
 25 preparación del compuesto de la fórmula



30 o un derivado del mismo.



Se observará que los compuestos II y III pueden representar materiales iniciales de partida para la reacción de enlace o unión, o pueden representar compuestos intermedios que han sido producidos durante una fase anterior en un procedimiento de enlace de varias fases o etapas. Así, cada uno de los grupos  $OL^1$  y  $OL^2$  puede ser formado progresivamente a partir de sus partes constituyentes sobre cada uno de los anillos bencénicos, y los grupos ensamblados pueden ser hechos reaccionar después conjuntamente en una fase final, para formar el enlace -OXO- deseado. No obstante, y por simplicidad, la formación del enlace será explicada en relación con la reacción de los grupos  $OL^1$  y  $OL^2$  ensamblados, entendiéndose que los métodos descritos para formar el enlace global -OXO- pueden ser aplicados a la formación progresiva de cada uno de los grupos  $OL^1$  y  $OL^2$ .

La naturaleza de los grupos  $L^1$  y  $L^2$  depende del agrupamiento X deseado que ha de ser formado. Así, si el grupo X ha de ser una cadena hidrocarbonada interrumpida por un enlace de éter, los grupos  $L^1$  y  $L^2$  pueden representar las partes de la cadena hidrocarbonada de cada lado del enlace de éter, estando provista cada parte con un grupo o función terminal que reaccionará con el grupo o función terminal de la otra parte, para producir un enlace de éter. Por lo tanto, los grupos  $L^1$  adecuados pueden incluir los hidrocarburos provistos de grupos terminales formadores de aniones, tales los grupos de halógeno, metilsulfonato o tosilato, precursores de estos grupos, tales como dobles enlaces etilénicos o grupos hidroxilo terminales, o grupos eopídicos terminales.  $L^2$  sería en estos



casos una cadena hidrocarbonada con un grupo OH terminal  
o un derivado del mismo. Si los radicales de los grupos  
 $L^1$  y  $L^2$  tuvieran que ser enlazados por medio de enlaces  
directos de carbono-carbono,  $L^1$  podría ser una cadena hi-  
drocarbonada que lleva un grupo terminal de halogenuro  
de magnesio, y  $L^2$  puede ser una cadena hidrocarbonada que  
lleva un grupo aldehídico, que por reacción con  $L^1$  daría  
lugar a un grupo de alcohol secundario en el enlace. Este  
puede ser reducido a un grupo de metileno; oxidado a un  
enlace de cetona; ser hecho reaccionar con, por ejemplo,  
un halogenuro de alcoholo, para dar una cadena hidrocarbo-  
nada que lleva un sustituyente de alcoxilo, o ser deshidra-  
tado para producir un doble enlace etilénico. Alternativa-  
mente, el grupo  $L^2$  puede llevar un grupo de cianuro que  
daría lugar directamente a un enlace de cetona al ser he-  
cho reaccionar con el grupo  $L^1$ . Puede formarse también un  
enlace de cetona cuando  $L^1$  lleva un grupo de éster o de  
cianuro y  $L^2$  lleva un grupo éster.

Pueden imaginarse fácilmente otras formas ade-  
cuadas de los grupos  $L^1$  y  $L^2$  teniendo en cuenta el grupo  
-X- deseado a formar. No obstante, se prefiere que  $L^1$  y  
 $L^2$  lleven grupos que reaccionan conjuntamente para produ-  
cir un grupo -CHOH- o un grupo convertible en el mismo,  
y que las partes de hidrocarburo de los grupos  $L^1$  y  $L^2$   
cuando los pares de grupos  $-\text{CH}_2\text{MgBr}$  y  $-\text{CH}_2\text{-CHO}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOR}^2$  ó  $\text{CH}_2\text{COR}^2$ ; ó  $-\text{CH}_2\text{COOR}^2$  y  $-\text{CH}_2\text{COOR}^2$  ó  $-\text{CH}_2\text{CN}$ .

Con muchos de estos pares de grupos, el producto inicial  
es un grupo  $-\text{CH}_2\text{-CO}-\overset{\text{COOR}^2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-$  ó  $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2-$ , que puede ser con-  
vertido fácilmente en el grupo  $-\text{CH}_2\text{CHOH-CH}_2-$  deseado.

La reacción de los grupos  $L^1$  y  $L^2$  puede ser e-



fectuada de cualquier manera que se adapte al significado deseado para el grupo  $+X-$  y a la naturaleza de los grupos reactivos en los grupos  $L^1$  y  $L^2$ . Así, si los radicales de los grupos  $L^1$  y  $L^2$  han de ser enlazados a través de un enlace de éter, la reacción de un grupo  $L^1$  que lleva un grupo formador de aniones y un grupo  $L^2$  que lleva un grupo OH puede ser llevada a cabo en presencia de un disolvente tal como la acetona o el dioxano, a temperaturas elevadas, y deseablemente en presencia de un agente aceptor de ácidos, tal como un exceso del alcali, por ej. carbonato de sodio o de potasio, o alcóxido de metal o piridina, dietilanilina o trietilamina. Si el grupo  $L^1$  es un grupo epoxídico, la reacción puede ser efectuada en un disolvente orgánico, tal como dioxano, a temperatura elevada y en presencia de un catalizador, tal como dioxano, a temperatura elevada y en presencia de un catalizador, tal como un hidróxido de amonio cuaternario. Alternativamente, si  $L^1$  lleva un halógeno, tal como el yodo, y  $L^2$  lleva un grupo OH o un derivado del mismo de alcóxido metálico, el enlace de éter puede ser formado calentando los compuestos II y III en un disolvente, por ej. acetona, en presencia de óxido de plata recientemente preparado, o de una base orgánica o de un medio aceptor de ácidos.

Pueden ser producidos otros tipos de enlaces por los métodos indicados anteriormente, empleando condiciones convencionales de una reacción de Grignard, condiciones de una reacción de Claisen, y similares. Si han de producirse otras formas de enlace, tales como  $-OCH_2-\overset{R}{N}-CH_2O-$  (donde R es un sustituyente tal como un grupo de alcohol o de arilo), éstos pueden ser conseguidos empleando técni-

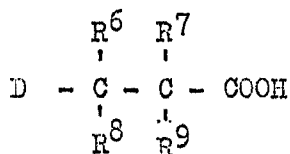


cas convencionales, por ej. la reacción de dos halogenuros de ferroxi-alcohilo adecuadamente sustituidos, con una amina  $\text{RNH}_2$ .

Como se ha indicado anteriormente, se prefiere que el procedimiento de la invención produzca ácidos cromona-2-carboxílicos enlazados o unidos, o sus derivados. Para conseguir ésto, ambos pares de grupos  $A_1$  y  $A_2$  situados sobre los compuestos II y III pueden ser la cadena  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  o un derivado de la misma. Sin embargo, usualmente se prefiere llevar a cabo el procedimiento de unión o formación del enlace de la invención con compuestos II y III en los que los pares de grupos  $A_1$  y  $A_2$  no han sido convertidos aún en la cadena de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  deseada, o un derivado de la misma, y convertir los grupos  $A_1$  y  $A_2$  en una fase o fases posteriores.

Los grupos  $A_1$  y  $A_2$  en los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en la cadena deseada por varios métodos, que dependen de la naturaleza de los grupos  $A_1$  y  $A_2$ . Además, la conversión global de un par inicial de grupos puede implicar la conversión a través de uno o más pares intermedios de grupos, o a través de un anillo intermedio de cromanona o de cromona.

Así, con un compuesto de la fórmula I en el que  $A_1$  es hidrógeno y  $A_2$  es un grupo  $-\text{OM}^1$  (en el que  $M^1$  es hidrógeno o un catión de metal alcalino), estos grupos pueden ser convertidos por reacción con un ácido de la fórmula



o un éster o sal del mismo, en el que  $\text{R}^8$  es halógeno y  $\text{R}^9$



forman conjuntamente un enlace carbono-carbono cuando  $R^6$  y  $R^7$ , conjuntamente, forman un enlace carbono-carbono; o dos de los grupos  $R^6$  y  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son halógeno, y los otros dos son hidrógeno; D es un grupo  $COOR^2$  o un grupo V convertible en el mismo; y  $R^2$  es hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Se prefiere utilizar un acetilendicarboxilato de dialcohilo, tal como acetilendicarboxilato de dietilo o dimetilo, en cuyo caso la reacción es efectuada empleando la modificación del procedimiento descrita por Ruhemann en J.C.S. 1900, volumen 77, págs. 1119 a 1125, en la que la reacción es efectuada en un medio disolvente, tal como el dioxano, y sólo se utiliza como catalizador de condensación 10% del fenato de sodio, o de una base que contiene nitrógeno.

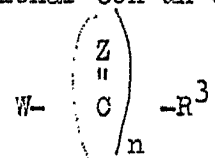
Si se emplean ácidos y ésteres halomaleico, halofumérico o halosuccínico, la reacción es efectuada en presencia de agente aceptor de ácidos suficiente para eliminar los elementos del ácido de halógeno que se forma durante la reacción global. Pueden proporcionarse, en parte, agentes aceptores de ácidos adecuados, empleando sales de metales alcalinos del fenol reaccionante, y también empleando agentes convencionales aceptores de ácidos, tales como la piridina o la trietilamina.

En el procedimiento anterior es producido un compuesto intermedio que tiene  $A_1$  en forma de hidrógeno y  $A_2$  en forma de un grupo  $-O-C(D)=CH-COOR^2$ . Este compuesto intermedio puede ser ciclado para transformar  $A_1$  y  $A_2$  en la cadena  $-O-C(D)=CH-CO-$  tratándolo con un agente deshidratante, tal como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorosulfónico y otros á-



5 cidos de Lewis. Si D es un grupo  $\text{COOR}^2$ , el producto fi-  
 nal es el ácido cromona-2-carboxílico deseado, o un de-  
 rivado del mismo. Sin embargo, si el grupo D es un gru-  
 po V convertible en un grupo  $-\text{COOR}^2$  (por ej. un grupo  
 de nitrilo o amida que puede ser hidrolizado a un grupo  
 10  $-\text{COOR}^2$ , o un grupo de aldehído, cetónico, de halometile-  
 no, hidroximetileno, metilo, estirilo o grupo similar  
 que puede ser oxidado a un grupo  $-\text{COOR}^2$ ), el producto  
 será una cromona que lleva un grupo V en la posición 2-.  
 15 Este grupo puede ser convertido después en un  $-\text{COOR}^2$   
 por cualquier método adecuado, bien directamente o a tra-  
 vés de un grupo intermedio. Por ejemplo, un grupo metilo  
 puede ser convertido en un grupo de halometilo, formilo  
 o estirilo; y un grupo formilo puede ser convertido en  
 un grupo ciano, por ej. a través de la oxima. Las conver-  
 siones del grupo V en otra forma de grupo V, o directa-  
 mente a un grupo  $-\text{COOR}^2$ , pueden ser efectuadas empleando  
 técnicas conocidas.

20 Las cromonas enlazadas deseadas pueden prepa-  
 rarse también a partir de compuestos de la fórmula I  
 que tienen otros significados para los grupos  $A_1$  y  $A_2$ .  
 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en el que  $A_1$   
 es  $-\text{COCH}_3$  y  $A_2$  es  $\text{OM}$  (siendo M hidrógeno, un catión de  
 metal alcalino o un grupo de alcohol inferior), puede  
 25 ser hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula




30 en la que  $\text{R}^3$  es un grupo reactivo con un hidrógeno en  
 el grupo  $-\text{COCH}_3$ , cada uno de los Z es  $=\text{O}$ , o uno de ellos

26 ABR



puede ser un grupo (halógeno)<sub>2</sub> n es 1 ó 2, y cuando n es 1, W es un grupo D, y cuando n es 2, W es un grupo R<sup>11</sup>, es decir un grupo OH o un grupo convertible en el mismo. Así, pues, el compuesto de la fórmula I puede ser condensado con un compuesto R<sup>3</sup> CZ-CZR<sup>11</sup>, tal como un éster de oxalato de dialcoholo, dialcarilo o dialquenilo (preferiblemente oxalato de dietilo), o un alcoxidihaloacetato de alcoholo, tal como etoxidicloroacetato de etilo. Otros reaccionantes adecuados incluyen aquellos en los que R<sup>3</sup> y/o R<sup>11</sup> son grupo de alcohol amino, amino y amino sustituido, tal como etil oxamida, etil oxalil anilida y etil oxalil p-tolueno sulfonamida. La reacción de condensación utilizando los derivados del ácido oxálico puede ser llevada a cabo en presencia de un agente de condensación tal como un alcóxido de metal alcalino, bajo las condiciones utilizadas normalmente para una condensación de Claisen, y preferiblemente empleando un 200 a 750 por ciento molar de agente de condensación, con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula I presente. Si se emplea un dihaloacetato sustituido, se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador, tal como un metal finamente dividido de la serie del platino.

El procedimiento descrito anteriormente hace que se produzca un compuesto intermedio que tiene A<sub>1</sub> en forma de grupo -CO-CH<sub>2</sub>-CO-D y A<sub>2</sub> en forma de grupo -OM. Este compuesto intermedio puede ciclarse espontáneamente formando el compuesto de cromona deseado. Si no ocurre ésto, la ciclación puede ser conseguida fácilmente, o bien por calentamiento directo o en presencia de un

26 ABR 1968  


5 disolvente tal como etanol, glicerina o dioxano, El calentamiento es efectuado preferiblemente en presencia de un catalizador de ciclación ácido, tal como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético, o mezclas de éstos.

10 Si  $R^3$  y/o W en la fórmula dada anteriormente son halógeno (como ocurre) con el dicloruro de oxalilo o el cloruro de etoxalilo) es necesario llevar a cabo la reacción en presencia de al menos suficiente agente  
15 acceptor de ácidos para unirse a todo el halógeno presente en el compuesto reaccionante empleado. Los agentes aceptores de ácidos adecuados incluyen las bases orgánicas tales como la piridina, los alcoxidos de metales alcalinos y los carbonatos de metales alcalinos. No obstante,  
20 por este camino se produce un compuesto intermedio que tiene  $A_1$  en forma de  $-COCH_3$  y  $A_2$  en forma de  $-COCOR^{11}$ , y éste puede ser reestructurado empleando una transposición o reestructuración de Baker Venkataraman, para producir el compuesto que tiene  $A_1$  en forma de  $-COCH_2COCOR^{11}$   
25 y  $A_2$  en forma de  $-OH$ , que después puede ser transformado por ciclación, como anteriormente, en el compuesto de cromona.

30 Se observará que, si en las anteriores reacciones con el compuesto de fórmula I, se utilizan ácidos acético, acrílico y cinámico, y ésteres, amidas, u otros derivados reactivos de los mismos, estando los ácidos o sus derivados sustituidos o no sustituidos, el producto es una cromona que lleva un sustituyente V en la posición 2, que puede ser convertido en el grupo  $-COCOR^2$  deseado como se ha indicado antes. El producto intermedio que



5 tiene A<sub>1</sub> en forma de  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COCOOR}^2$  y A<sub>2</sub> en forma de  $-\text{OH}$  puede ser producido también haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula I en el que A<sub>1</sub> es  $-\text{COOR}^2$  y A<sub>2</sub> es  $-\text{OH}^1$ , con un compuesto  $\text{CH}_3\text{COCOOR}^5$ , en el que R<sup>5</sup> es un grupo alcoholo o alqueno inferior o un grupo alcarilo, siendo efectuada preferiblemente la reacción en un disolvente inerte y en presencia de un agente de condensación, tal como un metal alcalino o su alcóxido, amida o hidruro.

10 El compuesto de fórmula I en el que A<sub>1</sub> es  $-\text{COCH}_3$  y A<sub>2</sub> es  $-\text{OH}$  puede ser hecho reaccionar también con un compuesto de la fórmula OHCD, tal como el ácido glicoxálico o el cinamaldehído, para producir el compuesto intermedio en el que A<sub>1</sub> es  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CRD}$  y A<sub>2</sub> es  $-\text{OH}^1$  (en el que M<sup>1</sup> es hidrógeno o un catión de metal alcalino), y este compuesto intermedio ser ciclado bajo condiciones básicas en un disolvente inerte, para producir un compuesto de cromanona, que puede ser convertido en el compuesto análogo de cromona por calentamiento con un agente de deshidrogenación tal como el negro de paladio o el dióxido de selenio. Alternativamente, la ciclación puede ser efectuada bajo condiciones oxidantes, para producir el compuesto de cromona directamente, por ejemplo por ciclación en presencia de dióxido de selenio.

15

20

25

30 El compuesto intermedio que tiene A<sub>1</sub> en forma de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^2$  y A<sub>2</sub> en forma de  $-\text{OH}^1$  puede ser obtenido también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I en el que A<sub>1</sub> es  $-\text{H}$  y A<sub>2</sub> es  $-\text{OH}$  con anhídrido ma-



leico en un medio disolvente o diluyente, tal como el nitrobenzeno o el disulfuro de carbono, en presencia de un ácido de Lewis, tal como un exceso de cloruro de aluminio, y a una temperatura elevada, por ej. 25 a 150°C. El complejo producido es descompuesto después con un ácido mineral para producir el compuesto intermedio.

Como se ha dicho anteriormente, los grupos  $A_1$  y  $A_2$  del compuesto de fórmula I pueden ser anillos de cromanona o anillos de cromona que lleven un grupo V en la posición 2. Estas cromanonas y cromonas pueden ser producidas, como se ha indicado anteriormente, durante la conversión de otros grupos  $A_1$  y  $A_2$ . Además de los métodos anteriores, las cromonas sustituidas en posición 2 pueden ser obtenidas por reacción de un compuesto de fórmula I que tiene  $A_1$  en forma de  $-\text{COCH}_3$  y  $A_2$  en forma de  $-\text{Cl}$ , con un compuesto  $(\text{R}^2\text{O})_2\text{CH}-\text{COOR}^2$ , por ej. dietoxi acetato de etilo, seguida de la hidrólisis del compuesto de acetal intermedio; y por reacción de un compuesto de fórmula I que tiene  $A_1$  en forma de hidrógeno y  $A_2$  en forma de  $-\text{OH}^1$  con acetato de alcohol acilo, en presencia de un agente deshidratante. Los compuestos de cromanona pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula I que tienen  $A_1$  en forma de hidrógeno y  $A_2$  en forma de  $-\text{OH}^1$ , por reacción con un ácido beta-cloropropiónico sustituido en posición beta-, o un derivado del mismo, bajo condiciones básicas, seguida de la conversión de la función de ácido en el cloruro de ácido, y de tratamiento con cloruro de aluminio en un disolvente, por ej. nitrobenzeno; o por reacción con un acrilonitrilo sustituido en posición beta- o un éster acrílico sustituido en posición beta-, con la subsiguiente



hidrólisis y ciclación del producto.

La conversión del compuesto de cromanona en el correspondiente compuesto de cromona puede ser efectuada, por ejemplo, por deshidrogenación, empleando cloranilo; por oxidación, empleando los reactivos sugeridos anteriormente; o por bromación seguida de deshidrobromación. Si la cromanona lleva un grupo V en la posición 2, éste puede convertirse en un grupo  $-COOR^2$  antes o después de la conversión del anillo de cromanona en el anillo de cromona.

Pueden ser ideados otros métodos para convertir los grupos  $A_1$  y  $A_2$  en el anillo de ácido cromona-2-carboxílico deseado, que no pasen necesariamente por ninguno de los compuestos intermedios sugeridos anteriormente. Así, un compuesto de la fórmula I que tiene  $A_1$  en forma de hidrógeno y  $A_2$  en forma de  $-COO-R^{10}$ , donde  $R^{10}$  es alcoholo a arilo, puede ser condensado con un halogenuro de aceto, anhídrido acético o ácido acético, en presencia de un ácido de Lewis, para dar directamente el ácido cromona-2-carboxílico. Alternativamente, si  $A_1$  es hidrógeno y  $A_2$  es  $-OM^1$ , este compuesto de fórmula I puede ser calentado con un alcoxalilacetato de alcoholo, por ej. etoxalilacetato de etilo, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante tal como el pentóxido de fósforo. El compuesto de fórmula I que tiene  $A_1$  en forma de  $-COCH_3$  y  $A_2$  en forma de  $-OM$ , puede ser convertido también en el ácido cromona-2-carboxílico deseado por tratamiento con cloral, un éster furan carboxílico o acrilato de etilo, seguido de ciclación y oxidación; o por tratamiento con un éster cetomalónico, seguido de ciclación y descarboxilación.

Lo anterior son ejemplos de varios significados



de los grupos  $A_1$  y  $A_2$  y de las formas por las que pueden ser convertidos en la cadena de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  deseada. Estos grupos  $A_1$  y  $A_2$  presentes en los compuestos de fórmula I pueden ser definidos conjuntamente en líneas generales como los pares de grupos  $-\text{OM}$  y  $-\text{H}$  ó  $-\text{COJ}$ ;  $-\text{H}$  y  $-\text{OCD}=\text{CHCOOR}^2$ ;  $-\text{OCOCOR}^{11}$  y  $-\text{H}$  ó  $-\text{COCH}_3$ ; ó bien  $A_1$  y  $A_2$  forman conjuntamente la cadena  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{D})-\text{O}-$  ó  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{D})-\text{O}-$  (en la que  $M$ ,  $D$ ,  $R^2$  y  $R^{11}$  tienen los significados dados anteriormente, y  $J$  es un grupo  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OR}^2$ ,  $-\text{CH}_2\text{COD}$ , ó  $-\text{CH}=\text{CHD}$ ).

Los procedimientos anteriores para obtener las cadenas de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  deseadas en el producto pueden dar lugar al ácido libre o a un derivado del mismo, tal como un éster, amida o sal del mismo. Si se desea, el producto de estos procedimientos puede ser tratado posteriormente de manera conocida para dejar en libertad el ácido libre, o para producir un derivado más deseable del mismo, especialmente una sal de amonio, de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de una base orgánica del mismo, un éster de alcohol inferior del mismo, o una amida del mismo derivada de amoníaco, un alcohol inferior-amina primaria o secundaria, una arilamina o un aminoácido tal como la glicina.

Como ya se ha indicado, los compuestos II y III pueden ser preparados durante una fase anterior o preliminar del procedimiento global de enlace o unión. Los grupos  $\text{OL}^1$  y  $\text{OL}^2$  pueden ser introducidos empleando los reactivos apropiados y los métodos indicados anteriormente para la formación de los enlaces de éter. Sin embargo, si los grupos  $L^1$  y  $L^2$  están destinados a tomar parte en la formación de un posterior enlace de éter durante el procedimiento



de la invención, puede ser necesario desactivar cualquier grupo activo requerido para la reacción entre los grupos  $L^1$  y  $L^2$ , o para introducirlos en el radical del grupo  $L^1$  ó  $L^2$  después del enlace de los grupos  $L^1$  o  $L^2$  con sus respectivos anillos de benceno, para evitar reacción por ambos extremos de los grupos  $L^1$  ó  $L^2$  durante su unión al anillo de benceno. Así, si  $L^1$  ha de ser, por ej., un grupo  $-CN_2CH_2I$ , es preferible que el yodo, o bien sea protegido, o bien introducido más tarde a través de un grupo OH inicial, para impedir la posterior reacción del yodo con un OH u otra molécula del reaccionante del anillo de benceno.

La invención es ilustrada a continuación por medio del ejemplo siguiente, en el que todas las partes y tantos por ciento son en peso, si no se indica otra cosa:

A una disolución de 25 partes de 5-(2-hidroxi)etoxi) cromona-2-carboxilato de etilo y 23'75 partes de piridina en 735 partes de cloroformo, se añadieron 46'3 partes de oxidloruro de fósforo. La mezcla fué calentada bajo reflujo durante 3 horas, enfriada y lavada con 3 porciones de 120 partes de agua. La disolución en cloroformo fué secada sobre sulfato de sodio anhidro, y destilada, dejando un residuo sólido, que fué cristalizado a partir de etanol, dando 20'4 partes de 5-(2-cloro)etoxi) cromona-2-carboxilato de etilo, de punto de fusión 112-113°C.

#### 25 Análisis

Encontrado: C, 57'1; H, 4'2

$C_{14}H_{13}O_5$  requiere: C, 56'9; H, 4'4%

Una disolución de 20'4 partes de 5-(2-cloro)etoxi) cromona-2-carboxilato de etilo y 12 partes de yoduro de sodio en 160 partes de acetona, fué calentada bajo reflujo

10MA



en luz tamizada, durante 65 horas. El sólido precipitado  
 fué separado por filtración, y la acetona fué separada por  
 destilación de la disolución restante, dejando un residuo,  
 que fué diluído con 100 partes de agua. Se obtuvo un sólido,  
 5 do, que fué separado por filtración y triturado con una  
 disolución de 0'5 partes de metabisulfito de sodio en 100  
 partes de agua. El sólido fué separado de nuevo por fil-  
 tración, lavado con 2 porciones de 25 partes de agua, y  
 después fué cristalizado a partir de etanol, dando 14-5  
 10 partes de 5-(2-yodoetoxi)cromona-2-carboxilato de etilo,  
 de punto de fusión 121-2°C.

Análisis

Encontrado: C, 43'6; H, 3'48; I, 32'3%

$C_{14}H_{13}O_5I$  requiere : C, 43'3; H, 3'34; I, 32'7%

15 Peso molecular

Encontrado: 388 (espectroscopía de masa)

$C_{14}H_{13}O_5I$  requiere : 388

3'88 partes de 5-(2-yodoetoxi)cromona-2-carboxi-  
 lato de etilo y 2'78 partes de 5-(2-hidroxietoxi)cromona-  
 20 -1-carboxilato de etilo fueron calentadas conjuntamente,  
 bajo reflujo, durante toda la noche, en 75 partes en volu-  
 men de acetona que contenía 2'5 partes de óxido de plata  
 recientemente preparado. La mezcla fué filtrada y lavada  
 con acetona caliente. La disolución en acetona, secada,  
 25 fué filtrada y evaporada, dejando un sólido que fué crista-  
 lizado repetidamente a partir de metanol, dando 1,5-bis  
 (2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-oxapentano, de punto de  
 fusión 129-131°C.

1 parte de 1,5-bis(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-  
 30 -3-oxapentano fué calentada a 100°C, con agitación, con 1



5 parte de bicarbonato de sodio en 20 partes de agua. La disolución filtrada fué acidulada, y el 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-oxapentano fué separado por filtración, lavado, secado y cristalizado a partir de etanol más dioxano, dando el material puro, de punto de fusión 219-220°C. El biscromona ácido fué disuelto en una cantidad equivalente de disolución de bicarbonato de sodio; y secado por congelación, dando la sal disódica.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 16 de Febrero de 1968, Nº 7590/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

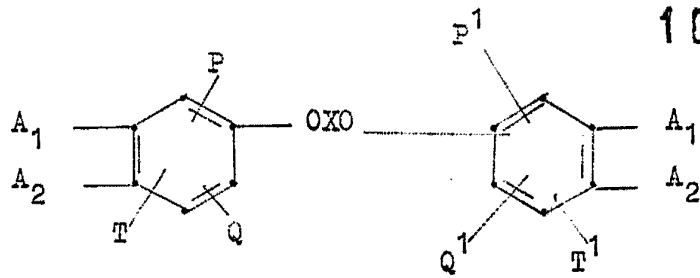
15

- N O T A -

20

25 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 siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto utilizable, en especial, para obtener ácidos cromona-2-carboxílicos enlazados o unidos, que tiene la fórmula



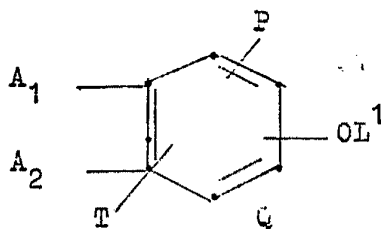
I

5 y derivados funcionales del mismo (en la que el par de grupos  $A_1$  y  $A_2$  sobre uno de los anillos de benceno puede ser igual o distinto del par de grupos  $A_1$  y  $A_2$  situados sobre el otro anillo de benceno, y cada uno de los pares está seleccionado entre una cadena de  $-CO-CH=C(COOH)-O-$  u otra cadena o par de grupos convertibles en una cadena de  $-CO-CH=C(COOH)-O-$ ;

10  $X$  está seleccionado entre un anillo carbocíclico o heterocíclico, una cadena hidrocarbónica recta o ramificada, saturada o no saturada, sustituida o no sustituida, anillo o cadena que pueden estar interrumpidos por uno o mas anillos heterocíclicos o carbocíclicos, grupos carbonilo, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de azufre sustituidos, grupos  $>NH$  ó  $>NH$  sustituidos;  $P, Q, T, P^1, Q^1$  y  $T^1$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno de ellos está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alcohol, alcoxilo, alcoholo sustituido o alcoxilo sustituido), que

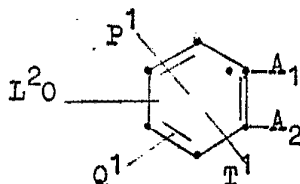
15 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

20



II

25 con un compuesto de la fórmula III



III

(en las que P, Q, T, P<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, T<sup>1</sup>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> tienen los sig  
nificados dados anteriormente, y L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son grupos sus  
tituyentes capaces de reaccionar conjuntamente para dar  
un grupo -X- que tiene los significados dados anterior-  
mente).

5

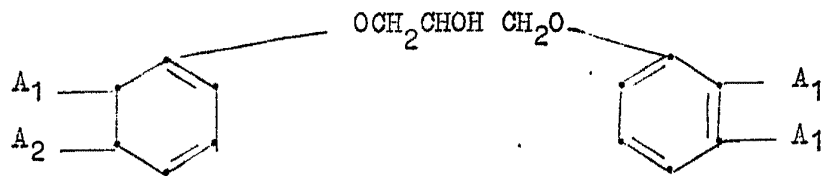
2.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el que -X- está seleccionado de entre una cadena  
de polimetileno saturada o no saturada, recta o ramifi-  
cada, que puede llevar uno o más grupos de halógeno o hi  
droxilo, y que puede tener su cadena interrumpida por u  
no o más grupos carbonilo o átomos de oxígeno.

10

3.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el que -X- es un grupo -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en  
el que m tiene un valor de hasta 6.

15

4.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula



20

5.- Un procedimiento según cualquiera de las  
reivindicaciones precedentes, en el que -L<sup>1</sup> y -L<sup>2</sup> están  
seleccionados de entre los pares de grupos de cadenas hi  
drocarbonadas que llevan grupos formadores de aniones,  
y cadenas hidrocarbonadas que llevan grupos hidroxílicos  
o derivados de los mismos; grupos hidrocarbonados que  
llevan grupos de halogenuro de magnesio y grupos hidro-  
carbonados que llevan grupos de aldehído, cianuro, éster  
o cetona; y grupos hidrocarbonados que llevan grupos de  
éster y grupos hidrocarbonados que llevan grupos de éster

25

30



o cianuro.

5 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $-L^1$  y  $-L^2$  están seleccionados de los pares de grupos  $-\text{CH}_2-\text{MgBr}$  y  $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{COOR}^2$  ó  $-\text{CH}_2\text{COR}^2$ ; ó  $-\text{CH}_2-\text{COOR}^2$  y  $-\text{CH}_2\text{COOR}^2$  ó  $-\text{CH}_2\text{CN}$  (donde  $R^2$  es hidrógeno, o un grupo alcoholo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono).

10 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo  $-X-$  deseado es obtenido a través de uno o más compuestos intermedios.

15 8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $A_1$  y  $A_2$  están seleccionados de entre los pares de grupos  $-\text{OH}$  y  $-\text{H}$  ó  $-\text{COJ}$ ;  $-\text{H}$  y  $-\text{OCD}=\text{CH}-\text{COOR}^2$ ;  $-\text{OCOCOR}^{11}$  y  $-\text{H}$  ó  $-\text{COCH}_3$ ; ó  $A_1$  y  $A_2$  forman conjuntamente las cadenas  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{D})-\text{O}-$  ó  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{D})-\text{O}-$  (en los que  $M$  es hidrógeno, un catión de metal alcalino o un grupo de alcoholo inferior;  $J$  es un grupo  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OR}^2$ ,  $-\text{CH}_2\text{COD}$  ó  $-\text{CH}=\text{CHD}$ ,  $R^2$  es hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono,  $D$  es un grupo  $-\text{COOR}^2$  o un grupo  $V$  convertible en él y  $R^{11}$  es un grupo  $-\text{OH}$  o un grupo convertible en el mismo.

25 9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada par de grupos  $A_1$  y  $A_2$  es el mismo, y es una cadena de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$ , o un derivado de la misma.

30 10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el producto de dicho procedimiento, cuando ambos pares de grupos  $A_1$  y  $A_2$ , o uno de ellos, son grupos distintos a la cadena  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$



deseada o un derivado de la misma, es tratado después para convertir el par o pares de grupos  $A_1$  y  $A_2$  en la cadena de  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  deseada, o un derivado de la misma.

5                    11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los compuestos de las fórmulas II y III son producidos como compuestos intermedios en un procedimiento de unión en varias fases o etapas.

10                   12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto es tratado posteriormente para dejar en libertad el ácido o para formar un derivado más deseable del producto.

15                   13.- Procedimiento para preparar un compuesto utilizable, en especial, para obtener ácidos cromona-2-carboxílicos enlazados o unidos".

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

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

Madrid,

1 0 MAR. 1969,

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder