



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 453.593	(10) A I
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 24.11.76	

P.- 64.401

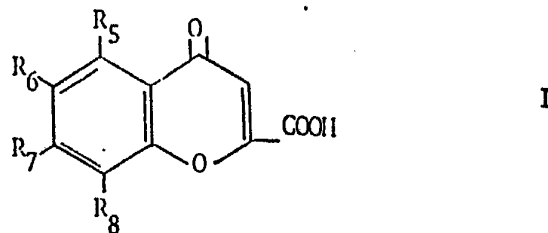
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
48321/75 provisional	25.11.75	G. Bretaña
48322/75 provisional	25.11.75	"
14732/76 provisional	10.4.76	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO"		
(71) SOLICITANTE (ES) FISONS LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra		
(72) INVENTOR (ES) Richard Hazard		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

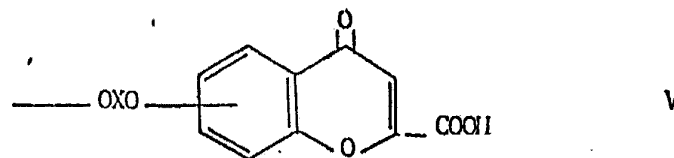
P.- 64.401

1 Este invento se refiere a un nuevo procedi-  
miento.

De acuerdo con el presente invento se propor-  
ciona un procedimiento para la producción de un compuesto  
5 de fórmula I,

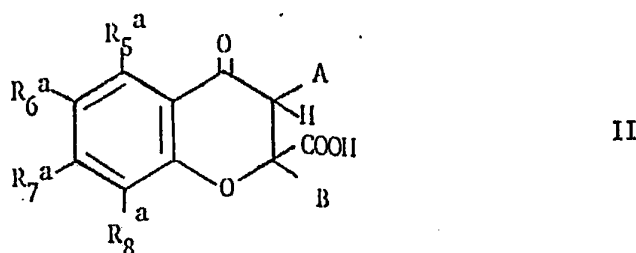


10 en la que (i)  $R_5$  es hidroxilo o hidrógeno,  $R_7$  es hidrógeno,  
y  $R_6$  y  $R_8$  que son iguales, son ambos etilo o ambos t-butilo,  
o (ii) uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  es de la fórmula V



15 en la que X representa una cadena de hidrocarburo opcional-  
mente sustituida por un grupo -OH y que contiene de 2 a 10  
20 átomos de carbono,

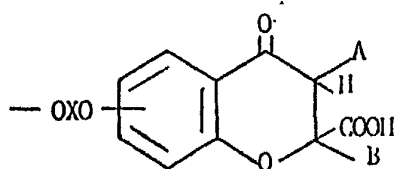
y el resto de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son todos hidrógeno,  
o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, que  
comprende deshidratar un compuesto de fórmula II,



30

1 o uno de sus ésteres,

en la que  $R_5^a$ ,  $R_6^a$ ,  $R_7^a$  y  $R_8^a$  tienen los mismos significados que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  anteriores, salvo que uno de  $R_5^a$ ,  $R_6^a$ ,  $R_7^a$  y  $R_8^a$  puede ser un grupo de fórmula VI,



VI

10 o uno de sus ésteres,

X es como se ha definido antes, y

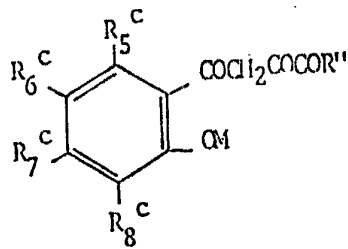
uno de cada par de A y B es hidrógeno y el otro es hidroxil, y cuando se desea o es necesario convertir el compuesto resultante de fórmula I en uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15 El procedimiento puede ser catalizado preferiblemente por un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, clorhídrico u oxálico; o por una base, por ejemplo hidróxido de potasio; o una sal, por ejemplo hidrógeno-sulfato de potasio.

20 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, xileno, o ácido acético glacial. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo de 20 a 150°C.

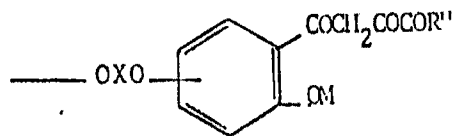
25 Se prefieren emplear compuestos de fórmula II en la que A es hidrógeno y B es -OH. Estos compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,

30



III

en la que  $R_5^c$ ,  $R_6^c$ ,  $R_7^c$  y  $R_8^c$  tienen la misma significación que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  anterior, salvo que uno de  $R_5^c$ ,  $R_6^c$ ,  $R_7^c$  y  $R_8^c$  puede ser un grupo de fórmula VII,



VII

en la que X es como se ha definido antes,

M es hidrógeno o un metal alcalino, y

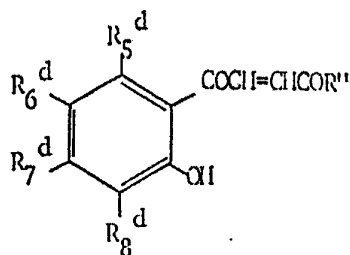
COR'' es un grupo éster o un grupo ácido carboxílico,

con un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción,

por ejemplo etanol, a una temperatura de aproximadamente

20° a 80°C hasta que la mezcla de reacción está a un pH de aproximadamente 4.

Los compuestos de fórmula II en la que A es -OH y B es hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



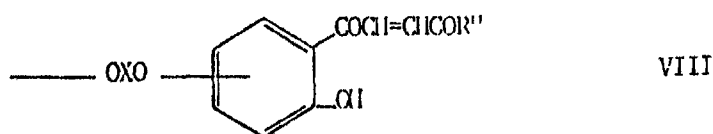
IV

25

30

1 en la que -COR" es como se ha definido antes, y  $R_5^d$ ,  $R_6^c$ ,  
 $R_7^d$  y  $R_8^d$  tienen los mismos significados que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  
 $R_8$  anteriores, salvo que uno de  $R_5^d$ ,  $R_6^d$ ,  $R_7^d$  y  $R_8^d$  pueden  
representar un grupo de fórmula VIII,

5



10 en la que X es como se ha definido antes,  
con peróxido de hidrógeno en hidróxido de sodio acuoso.

Los compuestos de fórmula III y IV son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos empleando técnicas convencionales conocidas per se.

15 Los compuestos de fórmula I, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y en particular las sales, por ejemplo sus sales de sodio, son útiles en el tratamiento de ciertos estados en los que las reacciones anticuerpo-  
-antígeno son responsables de las enfermedades, por ejemplo  
20 el asma alérgica.

El procedimiento de este invento tiene las ventajas de que permite obtener un producto más puro y que pueden emplearse en el procedimiento condiciones menos ácidas, y por tanto más seguras y más económicas, que en los  
25 procedimientos conocidos.

El invento se ilustra, pero en ningún modo se limita por los Ejemplos siguientes. Se prefieren particularmente los compuestos de los Ejemplos y los ácidos libres correspondientes.

30

1 Ejemplo 1

6,8-di-t-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxilato de etilo

Una solución de 6,8-di-t-butil-3-hidro-2-  
-hidroxi-4-oxo-4-H-1-benzopiran-2-carboxilato de etilo (1  
5 g) en etanol (50 ml) que contenía ácido clorhídrico concen-  
trado (1 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La eva-  
poración de la solución resultante dió un residuo que al -  
cristalizar en petróleo ligero 40/60 dió el compuesto del  
epígrafe, p. de f. 133-134<sup>o</sup>.

10 Ejemplo 2

6,8-dietil-5-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxilato  
de etilo

6,8-dietil-3-hidro-2,5-dihidroxi-4-oxo-4H-  
-1-benzopiran-2-carboxilato de etilo se trató con ácido -  
15 clorhídrico concentrado como en el Ejemplo 1 dando un pro-  
ducto bruto que al cristalizar en etanol dió el compuesto  
del epígrafe, p. de f. 82-84<sup>o</sup>.

Ejemplo 3

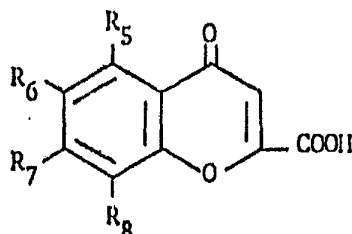
20 5,5' [(2-hidroxitrimetilen)dioxi]bis(4-oxo-4H-1-benzopiran-  
-2-carboxilato) de dietilo

5,5' [(2-hidroxitrimetilen)dioxi]bis(4-oxo-  
-4H-1-benzopiran-2-hidroxi-2-carboxilato) de dietilo se tra-  
tó con ácido clorhídrico concentrado como en el Ejemplo 1  
dando un producto bruto que al cristalizar en dioxano acuoso  
25 dió el compuesto del epígrafe, p. de f. 184-187<sup>o</sup>.

REIVINDICACIONES

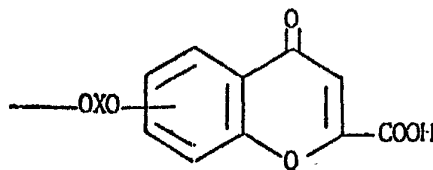
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzopirano de fórmula I



I

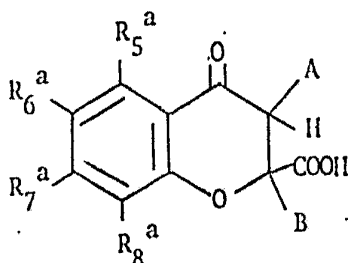
en la que (i)  $R_5$  es hidroxilo o hidrógeno,  $R_7$  es hidrógeno, y  $R_6$  y  $R_8$ , que son iguales, son ambos etilo o son ambos t-butilo, o (ii) uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  es de la fórmula V,



V

en la que X representa una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituida por un grupo -OH y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y el resto de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son todos hidrógeno, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, que comprende deshidratar un compuesto de fórmula II,

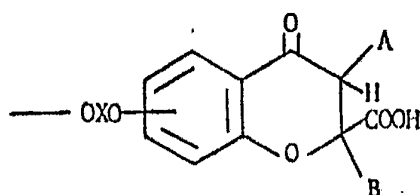
30



II

o uno de sus ésteres, en la que  $R_5^a$ ,  $R_6^a$ ,  $R_7^a$  y  $R_8^a$  tienen el mismo significado que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  anteriores, salvo que uno de  $R_5^a$ ,  $R_6^a$ ,  $R_7^a$  y  $R_8^a$  puede ser un grupo de fórmula VI,

10



VI

o uno de sus ésteres, X es como se ha definido antes, y uno de cada par de A y B es hidrógeno y el otro es hidroxí, y cuando se desea o es necesario convertir el compuesto resultante de fórmula I es uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

20

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido o una base.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

25

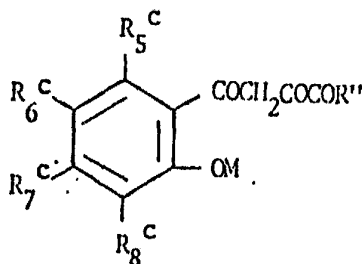
4<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción a una temperatura de 20° a 150°C.

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con una

30

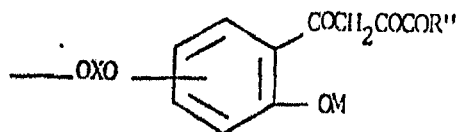
1 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula II A es hidrógeno y B es -OH.

5 6<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que el compuesto de fórmula II se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,



III

10 en la que  $R_5^C$ ,  $R_6^C$ ,  $R_7^C$ , y  $R_8^C$  tienen el mismo significado que  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , y  $R_8$  en la reivindicación 1<sup>a</sup>, salvo que uno de  $R_5^C$ ,  $R_6^C$ ,  $R_7^C$  y  $R_8^C$  puede ser un grupo de fórmula VII,



VII

15 en la que X es como se ha definido en la reivindicación 1<sup>a</sup>, M es hidrógeno o un metal alcalino, y  $\text{COR}''$  es un grupo éster o un grupo ácido carboxílico, con un ácido inorgánico en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción hasta que la mezcla de reacción está a un pH de aproximadamente 4.

20 7<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es ácido 6,8-di-t-butil-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico, o uno de sus ésteres.

25 8<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>, en el que el -

30

1 compuesto de fórmula I es ácido 5,5' (2-hidroxitrimetilen)  
dioxi bis(4-oxo-4H-1-benzopirano-2-carboxílico, o uno de sus  
ésteres.

5 9ª.- Un procedimiento para la preparación  
de derivados de benzopirano.

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


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

10

Madrid, 24. NOV. 1976

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



15

20

25

30