

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



- 2 FEB. 1978
CONCELIADO

ES 11 458073 10 A 1
21
22 FECHA DE PRESENTACION

Case 27

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO 22602 A/76	62 FECHA 23 Abril 1976	63 PAIS Italia
--	---------------------------	-------------------

67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO BIS-CROMON CARBOXILICO"

71 SOLICITANTE (S)
I-S-F, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Leonardo da Vinci, 1 - 20090 TREZZANO S/N (Milan) Italia

72 INVENTOR (ES)
Giovanni Gaviraghi
Giorgio Pifferi

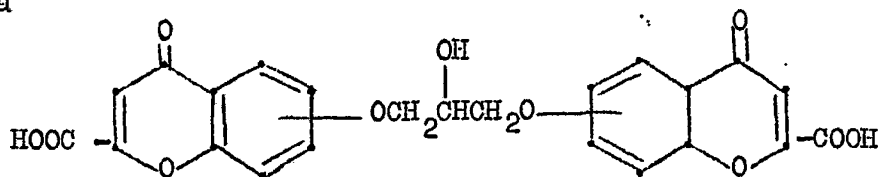
73 TITULAR (ES)
I-S-F, S.p.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

ANULADO

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos dotados de estructura bis-cromona que poseen interesantes actividades farmacológicas. Estos compuestos tienen la fórmula



10.

(I)

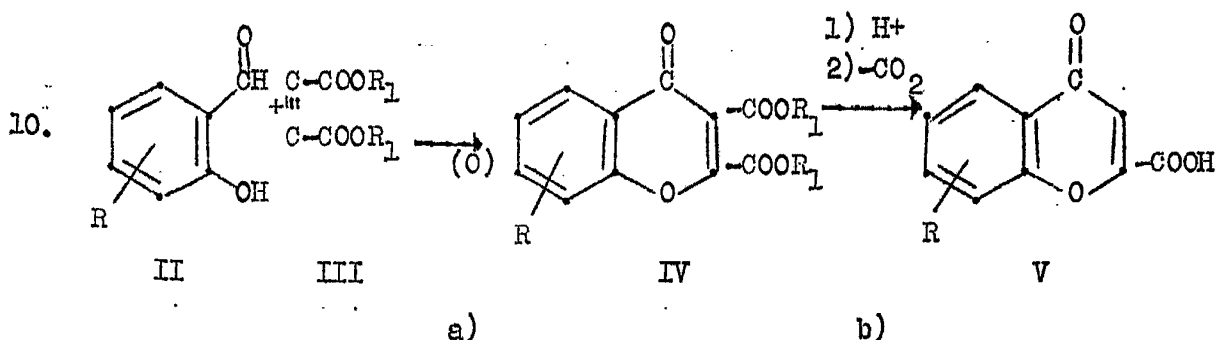
15. y se describen en la patente británica nº 1.144.905 como agentes antiasma y se utilizan para prevenir reacciones alérgicas. De conformidad con la literatura el procedimiento preferido para la preparación de los compuestos del presente invento proporciona una condensación de Claisen de una o.hidroxiacetofenona con un dietiloxalato derivado de ácido oxálico, para proporcionar el compuesto ciclizado y dicha reacción de conformidad puede estar precedida o seguida de un redoblamiento de la molécula mediante enlace con una cadena 2-hidroxipropion-1,3-dioxi.

20.

25. Ahora se ha descubierto un nuevo método para la preparación de los compuestos de la fórmula I que tiene la ventaja, sobre los procedimientos conocidos, de utilizar materiales de partida que pueden hallarse fácilmente y de bajo coste, cuyo método requiere, en comparación con los métodos conocidos hasta ahora, condiciones muy suaves para la ciclización del anillo de cromona. De conformidad con el procedimiento del invento la formación

5. del anillo de cromona se lleva a cabo haciendo reaccionar conjuntamente un o.hidroxibenzaldehído II con un acetilendicarboxilato de alquilo III en presencia de un agente oxidante y sucesiva hidrólisis y descarboxilación de la dicarboxicromona así formada IV.

La reacción puede ilustrarse esquemáticamente como sigue:



15. en donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxílico opcionalmente protegido o el grupo 3-Hgl-2-hidroxi-1-propoxi o 2,3-epoxipropoxi opcionalmente enlazado en la posición 3 a través del átomo de oxígeno con una estructura idéntica y R₁ es un radical de alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 20.

25. La reacción de ciclización a) se produce en condiciones anhidras básicas mediante carbonato de metal alcalino, en un disolvente aprótico tal como acetona, benceno, metiletilcetona y acetomitrilo. Entre los agentes de oxidación apropiados se prefiere el anhídrido crómico, dióxido de níquel y dióxido de manganeso. La reacción de hidrólisis de descarboxilación b) se produce en presencia de un ácido mineral fuerte diluido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y sulfúrico a la tempera-

tura de ebullición. Los compuestos de la fórmula V se aíslan sucesivamente en buenas condiciones según técnicas conocidas.

- De conformidad con una modalidad preferida del presente invento los compuestos de la fórmula I se preparan a
5. partir de 1,3-bis(formil-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano VI, en su forma protegida en el grupo hidroxílico de la cadena propiónica, mediante reacción con acetilendicarboxilato de alquilo III y carbonato potásico en acetonitrilo. Después
10. de la oxidación con dióxido de manganeso 2-aciloxi-1,3-bis(dicarbocromoniloxi)propano VII se trata con ácido mineral diluido para obtener los compuestos I deseados, que pueden convertirse en sus sales correspondientes de forma conocida.

- Los compuestos de partida (VI), de conformidad con
15. el procedimiento del presente invento, pueden prepararse a partir de dihidroxibenzaldehído VIII mediante fusión c) con epiclorhidrina o epibromhidrina en presencia de cantidades catalíticas de una base orgánica terciaria apropiada, tal como, por ejemplo, piridina, quinolina, N-etilpiperidina y
20. similares.

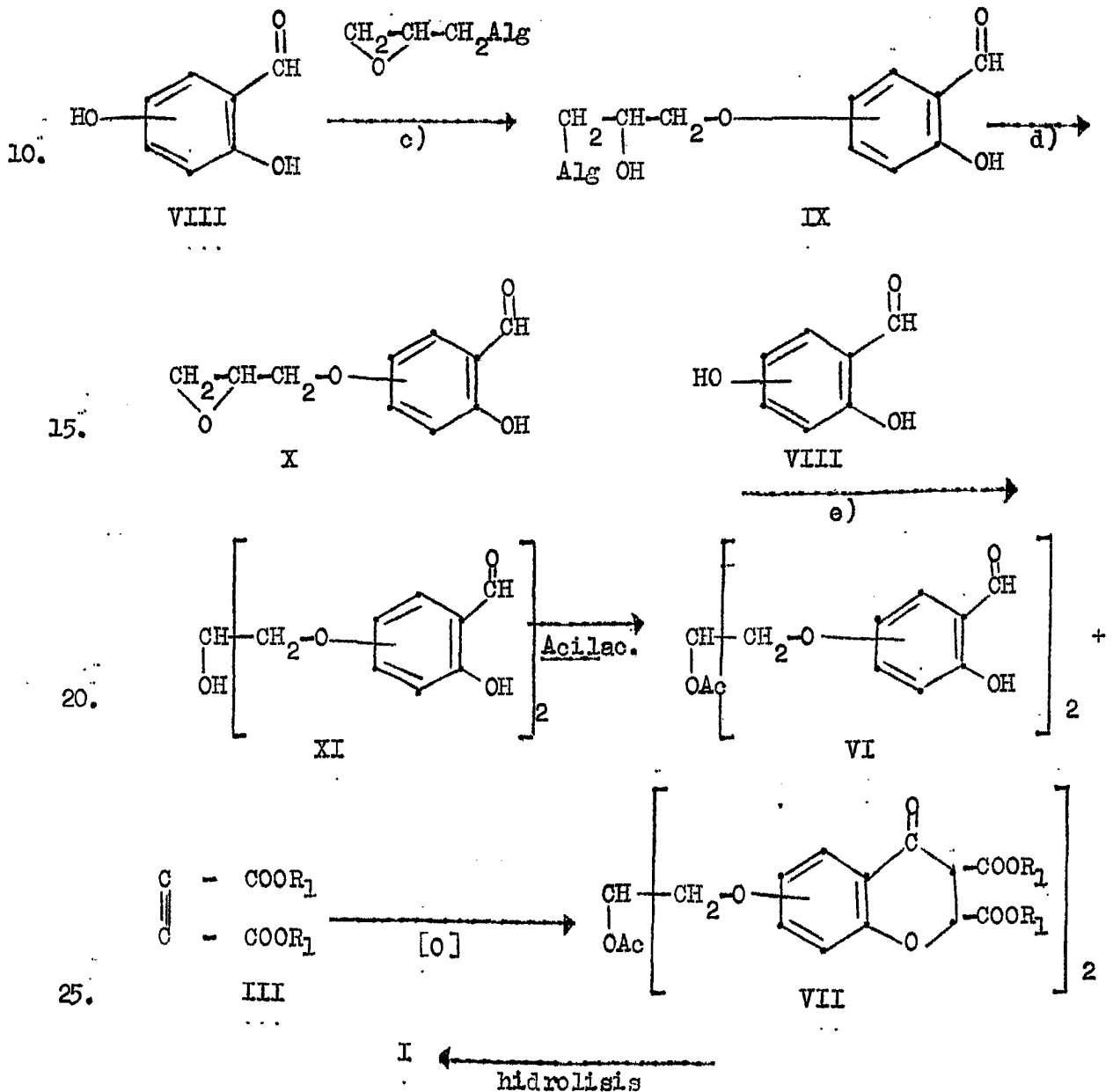
- A continuación el (3-halo-2-hidroxiopropoxi)-2-hidroxi-benzaldehído IX así obtenido se convierte en el derivado epoxi correspondiente X mediante la reacción d) con una base apropiada capaz de absorber el ácido halogenhídrico formado y acidificación a pH controlado.
- 25.

El derivado de bis-formilo del que se obtiene mediante acilación el derivado VI correspondiente, se prepara fundiendo e) el derivado epoxídico X con el dihidrobenzaldehído de partida VIII según el método descrito en la

etapa c). Es muy interesante para la realización industrial del procedimiento que la preparación del derivado de bis-formilo XI se lleve a cabo satisfactoriamente operando como en las etapas c), d), e), sin aislar los compuestos intermedios IX y X.

5.

De forma global el procedimiento puede indicarse esquemáticamente como sigue:



Como alternativa al método preferido del presente invento los derivados de bis-cromona de la fórmula I pueden prepararse a partir de o.hidroxialdehído II en donde R representa un grupo hidroxílico opcionalmente protegido, mediante reacción con un acetilendicarboxilato de alquilo III según el esquema reaccional a), separando el grupo hidroxil protector opcional y tratando dicarboalcoxicromona IV, en donde R representa un grupo hidroxílico libre, con una cantidad apropiada de 1,3-dihalo-2-hidroxiopropano para el redoblaje de la molécula y sucesiva descarboalcoxilación.

5.

10.

La protección del grupo fenólico y la separación subsiguiente del grupo protector se lleva a cabo según técnicas conocidas y la protección se efectúa, de preferencia, introduciendo el grupo benciloxílico.

15.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos del presente invento.

EJEMPLO 1.

1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano

20.

a) Se calienta a 60-70°C una mezcla de 6,9 g de 2,4-dihidroxi-benzaldehído y 5 g de epiclorhidrina hasta que la solución se vuelve límpida y luego se le adicionan 3 gotas de piridina anhidra y se calienta la mezcla durante otra hora a 100-104°C.

25.

Después del enfriamiento se recoge la mezcla con 80 cc de acetona, se filtra y se evapora bajo vacío.

La sustancia oleosa obtenida se purifica sobre columna de sílice y se separan 5,02 g de 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroxi-benzaldehído fundente a 93-94°C. Una solución de 11,5 g de 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-2-hidro-

5. xibenzaldehido en 100 cc de hidróxido sódico 1N se mantiene con agitación a la temperatura del ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas. Luego se acidifica con una solución de ácido clorhídrico al 10% hasta pH 3, se extrae con cloroformo y el extracto orgánico se seca y se evapora hasta presión reducida y a continuación se enfría, lo que da 8,26 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxibenzaldehido fundente a 39-40°C.
10. Se calienta bajo nitrógeno durante 30 minutos a 120°C una mezcla constituida por 8,26 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxibenzaldehido, 5,8 g de 2,4-dihidroxibenzaldehido y 0,2 cc de piridina anhidra y la solución así obtenida se calienta bajo agitación a 150°C durante otra hora. Se enfría, se recoge con 100 cc de acetona, se filtra y se evapora el residuo bajo presión reducida y se purifica sobre columna de sílice. Se obtienen 8,9 gramos de 1,3-bis-(4-formil-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropano fundente a 155-156°C. A 10 g de 1,3-bis-(4-formil-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropano, diluido en caliente en 300 cc de ácido acético glacial, se adicionan 0,9 g de ácido p. toluensulfónico y se calienta la mezcla hasta 114-115°C durante 2 horas. Después del enfriamiento se diluye la mezcla con 300 cc de agua y se extrae con éter, se lava la fase etérea con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora bajo vacío. El residuo, recristalizado en alcohol etílico da 8,1 g de 2-acetoxi-1,3-bis-(4-formil-5-hidroxifenoxi)propano fundente a 100-101°C. Una mezcla constituida por 3,92 g de 2-acetoxi-1,3-bis-(4-formil-5-hidroxifenoxi)propano y 8 g de carbonato potásico anhidro
- 15.
- 20.
- 25.

5. en 300 cc de acetonitrilo anhidro se mantiene bajo agitación a la temperatura del ambiente durante 30 minutos y luego se adiciona lentamente a una mezcla de 3,32 cc de acetilendicarboxilato de metilo en 120 cc de acetonitrilo anhidro. Se deja en reposo la mezcla bajo agitación durante 40 minutos, se adicionan 30 g de dióxido de manganeso activado y luego se deja bajo agitación a la temperatura del ambiente durante una noche. Se filtra, se evapora el filtrado hasta sequedad y se purifica sobre columna de sílice. Se obtienen 1,69 gramos de 2-acetoxi-1,3-bis-(2,3-dicarboximetoxi cromon-7-iloxi)propano fundente a 85-88°C.

15. Se somete a reflujo una mezcla constituida por 1,69 g de 2-acetoxi-1,3-bis-(2,3-dicarboximetoxi-cromon-7-iloxi)propano en 11 cc de ácido clorhídrico al 10%, se reduce a alrededor de un tercio el volumen de la mezcla bajo vacío, se enfría, se recoge el precipitado, el cual mediante recristalización en alcohol etílico absoluto dá 0,75 g de 1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-propano fundente a 270-271°C.

20. b) Se calienta bajo nitrógeno, durante 6 horas y media a 100-104°C, una mezcla constituida por 22 g de 2,4-dihidroxibenzaldehido, 14,8 g de epiclorhidrina y 0,3 cc de piridina anhidra. Se enfría, se diluye el residuo con 320 cc de hidróxido sódico 1 N, se mantiene bajo agitación durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Luego se acidifica con ácido clorhídrico al 10% hasta pH 3 y se extrae por tres veces con 100 cc de cloroformo, luego se lava la fase clorofórmico primero con una solución sa-

- turada de bicarbonato sódico y luego con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora la solución hasta sequedad bajo vacío y se obtiene un residuo oleoso que se mezcla en frío con 16,2 g de 2,4-dihidroxibenzaldehído y 0,2 g de piridina anhidra y se calienta bajo nitrógeno a 140°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se purifica sobre columna de sílice y se obtienen 17,6 g de 1,3-bis-(4-formil-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano fundente a 155-156°C, que tratado como se ha descrito en la etapa a) da
5. 1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.
- 10.

EJEMPLO 2.

1,3-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano

- Operando como se ha descrito en el ejemplo 1, procedimiento a) y utilizando como material de partida 2,6-dihidroxibenzaldehído y aislamiento subsiguiente se obtiene 2-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-6-hidroxibenzaldehído (punto de fusión 56-59°C), 2-(2,3-epoxi-propoxi)-6-hidroxibenzaldehído (punto de fusión 61-63°C); 1,3-bis-(2-formil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano (punto de fusión 179-182°C); 2-acetoxi-1,3-bis-(2-formil-3-hidroxifenoxi)propano (punto de fusión 155-156°C); 2-acetoxi-1,3-bis-(2,3-dicarbometoxicromon-5-iloxi)propano (punto de fusión 195-198°C) y 1,3-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano fundente a 216-127°C.
- 15.
- 20.

25. EJEMPLO 3.

1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano

A una solución de 10 g de 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído en 500 cc de acetonitrilo se adicionan 10 g de carbonato potásico anhidro y se mantiene bajo agitación

- durante 30 minutos y a continuación se instila lentamente una solución de 5 cc de acetilendicarboxilato de metilo en 50 cc de acetonitrilo anhidro. Después de 30 minutos bajo agitación se adicionan 40 g de dióxido de manganeso activado y luego se filtra sobre celite y se recoge el filtrado hasta sequedad en vacío. Con la recristalización en alcohol etílico absoluto el residuo dá 7,1 g de 7-benciloxi-2,3-dicarbometoxicromona fundente a 131-132°C. Una solución de 0,184 g de 7-benciloxi-2,3-dicarbometoxicromona en 10 cc de benceno anhidro se trata bajo agitación con 0,5 g de cloruro de aluminio anhidro en porciones. Luego se adicionan 20 cc de agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 50 cc de acetato de etilo. Se vuelve anhidra la fase orgánica y se evapora hasta sequedad y el residuo, recristalizado en alcohol etílico absoluto, dá 0,100 g de 2,3-dicarbometoxi-7-hidroxicromona fundente a 236-238°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se somete a reflujo, durante 48 horas, una mezcla constituida por 1,85 g de 2,3-dicarbometoxi-7-hidroxicromona, 0,715 g de 1,3-dibromo-2-hidroxi-propano y 0,46 g de carbonato potásico en 20 cc de acetona anhidra. Después del enfriamiento se filtra la mezcla y se evapora hasta sequedad y el residuo oleoso obtenido mediante enfriamiento y recristalización subsiguiente con alcohol etílico absoluto dá 0,7 g de 1,3-bis-(2,3-dicarbometoxi-7-iloxi)2-hidroxi-propano fundente a 200-210°C. Se somete a reflujo durante 4 horas una mezcla constituida por 1,38 g de 1,3-bis-(2,3-dicarbometoxi-7-iloxi)2-hidroxi-propano en 10 cc de ácido clorhídrico.
- 20.
- 25.

- co al 10 %. Se reduce el volumen de la mezcla hasta un tercio bajo vacío, se enfría, se recoge el precipitado bajo vacío y con la recristalización en alcohol etílico absoluto se obtienen 0,7 g de 1,3-bis-(2-carboxicromon-7-
5. -iloxi)-2-hidroxiopropano fundente a 270-271°C, que con tratamiento con bicarbonato sódico dá la sal sódica correspondiente, la cual se aísla mediante evaporación en frío.

EJEMPLO 4.

10. 1,3-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)2-hidroxi propano

La operación se lleva a cabo tal como se ha descrito en el ejemplo 3 y utilizando como material de partida 6-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído se obtienen, subsiguientemente, 5-benciloxi-2,3-dicarbometoxicromon fundente a 189-191°C, 2,3-dicarbometoxi-5-hidroxicromon fundente a 245-250°C, 1,3-bis-(2,3-dicarbometoxi-5-iloxi)-2-
15. -hidroxipropano fundente a 225-230°C, y por último, 1,3-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano fundente a 216-217°C, que mediante tratamiento con bicarbonato
20. sódico dá la sal sódica correspondiente la cual se aísla mediante evaporación en frío.

EJEMPLO 5.

Acido 5-hidroxi cromon-2-carboxílico

25. Se agita durante 30 minutos una mezcla constituida por 1,38 g de 2,6-dihidroxibenzaldehído y 1,38 g de carbonato potásico anhidro en 80 cc de acetonitrilo y se le instila lentamente una solución de acetilendicarboxilato de metilo en 30 cc de acetonitrilo anhidro. Luego se adicionan 20 g de dióxido de manganeso ac-

5. tivado y se mantiene la mezcla en agitación durante una noche. Se filtra la mezcla sobre eelite, se seca el filtrado y el residuo, purificado sobre columna de sílice, dá 0,8 g de 2,3-dicarbometoxi-5-hidroxicromon fundente a 245-250°C, que sometido a hidrólisis tal como se ha descrito anteriormente dá 0,45 g de ácido 5-hidroxicromon-2-carboxílico fundente a 264°C.

EJEMPLO 6.

Acido 5-benciloxicromon-2-carboxílico

10. Se somete a reflujo durante 4 horas una mezcla constituida por 1,32 g de 5-benciloxi-2,3-dicarbometoxicromon (obtenido como se ha indicado en el ejemplo 4) y 10 cc de ácido clorhídrico al 10%. Se reduce el volumen de la mezcla de partida hasta un tercio bajo vacío, luego se enfría y se recoge el precipitado bajo vacío.
15. Con la recristalización en alcohol etílico absoluto se obtienen 0,4 g de ácido 5-benciloxicromon-2-carboxílico fundente a 184-185°C, que mediante tratamiento con bicarbonato sódico dá la sal sódica correspondiente, que se aísla mediante evaporación en frío.
- 20.

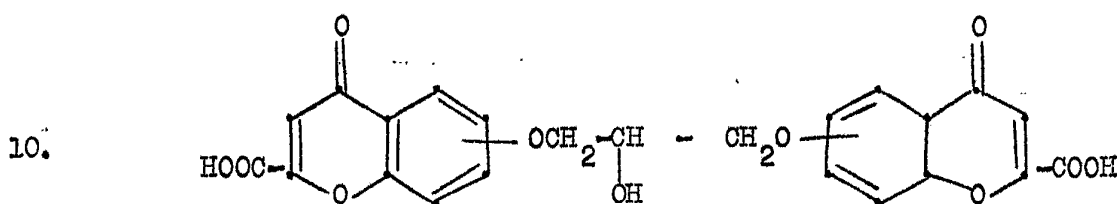
= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 22602 A/76 del 23 Abril de 1976.

5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos



15.

en donde se hace reaccionar un o.hidroxibenzaldehído hidroxí sustituido mediante fusión con epíclorhidrina o epibromhidrina y se convierte el (3-cloro) o (3-bromo-2-hidroxipropoxi)-2-hidroxibenzaldehído así obtenido en el epoxi correspondiente, haciéndose reaccionar este último mediante fusión con el o.hidroxibenzaldehído hidroxí sustituido de partida, caracterizado porque se cicliza el 1,3-bis-

20.

-(formil-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropano así formado, apropiadamente protegido opcionalmente, en condiciones anhidras básicas, en un disolvente aprótico, en presencia de acetilendicarboxilato de alquilo y de un agente oxidante apropiado y porque se hidroliza 1,3-bis-(2,3-dicarb-

25.

xialcoxicromoniloxi)2-hidroxipropano, opcionalmente protegido, por medio de un ácido mineral fuerte para obtener los compuestos deseados, o caracterizado, como alternativa, porque se cicliza un o.hidroxibenzaldehído hidroxí sustituido, opcionalmente protegido, en condiciones an-

5. hidras básicas, en un disolvente aprótico, en presencia de acetilendicarboxilato de alquilo y de un agente oxidante apropiado y porque se separa el grupo protector opcional y se hace reaccionar el dicarboalcoxicromon hidroxilado substituido con 1,3-dihalo-2-hidroxiopropano y luego se hidroliza por medio de un ácido mineral fuerte.

10. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente oxidante se elige del grupo constituido por anhídrido crómico, dióxido de níquel y óxido de manganeso.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el acetilendicarboxilato de alquilo es acetilendicarboxilato de metilo.

15. 4. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido bis-cromoncarboxílico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 ABR. 1977

P. a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: JOSÉ L. MORAN