

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

18 ES	11 NUMERO 458.912	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 18-5-77	

PATENTE DE INVENCION

C.C. 20-VI-78

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
20571/76(provisional)	19-5-76	Gran Bretaña
13.285/77	30-3-77	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <i>C07D/A61K</i>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-OXO-BENZOPIRANO".

71 SOLICITANTE (S)

FISONS LIMITED (20571/76 CBC/EJL/AI)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

Hugh Cairns y David Norman Hardern

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.647)

LFG
UNE A-4 MOD. 3106

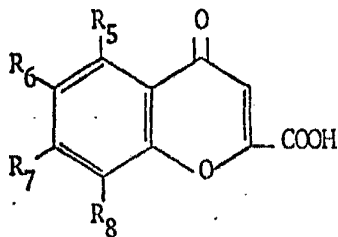
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el tenido de la Memoria adjunta. **CONFILICASE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA**

20 JUN 1978

P.-65.647

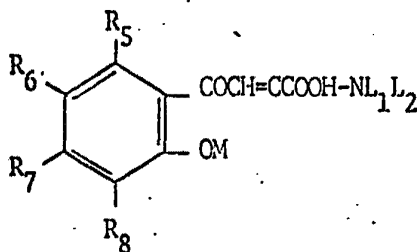
1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento y
a nuevos compuestos intermedios.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona
un procedimiento para la producción de un compuesto de la
5 fórmula I



I

15 en la cual R_5 , R_6 , R_7 y R_8 están seleccionados de entre -
hidrógeno, hidroxilo, alcoholo, o un par adyacente de R_5 , -
 R_6 , R_7 y R_8 que forman juntos una cadena $-(CH_2)_4$, o un de-
rivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que compren-
de ciclizar un compuesto de la fórmula II,



II

25 o un derivado adecuado del mismo, en la que R_5 , R_6 , R_7 y
30 R_8 son como se han definido anteriormente, L_1 y L_2 , que -

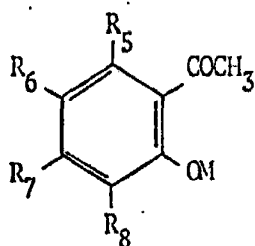
1 pueden ser iguales o diferentes, son, cada uno de ellos, hidrógeno, arilo o alcoholo, o forman juntos una cadena de alcoholeno saturada o insaturada, y M es hidrógeno o un metal alcalino.

5 La ciclización puede realizarse por calentamiento o en condiciones básicas o neutras. Sin embargo, se prefiere realizar la ciclización en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, con un disolvente que sea inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como etanol. La reacción puede realizarse a 10 una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y 150°C. La reacción puede realizarse, convenientemente, -- cuando el derivado del grupo $-COOH$ es un grupo $-CONL_1L_2$, en la que L_1 y L_2 son como se han definido anteriormente. 15 Se prefiere que L_1 y L_2 sean hidrógeno, fenilo, alcoholo C 1 a 6 o que formen juntos una cadena de alcoholeno de 4 o 5 miembros, por ejemplo, que junto con el átomo de nitrógeno formen un anillo de piperidina.

20 Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse -- por reacción de un compuesto de la fórmula I con una amina, HNL_1L_2 , por ejemplo a una temperatura elevada, y en un disolvente que sea inerte en las condiciones de reacción, -- tal como etanol, o por reacción de un compuesto de la fórmula V

25

30



V

en la que R₅, R₆, R₇, R₈ y M son como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula VI,

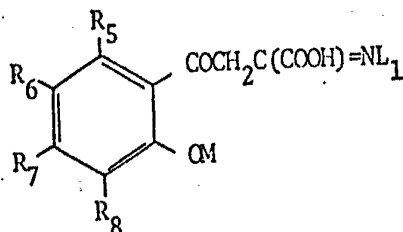


VI

o un acetal del mismo, en la que L₁ y L₂ son como se han definido anteriormente. Esta última reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y 100°C, preferiblemente, en un disolvente que sea inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como etanol. Debe señalarse que cuando una de las L₁ y L₂ es hidrógeno, el compuesto de la fórmula II puede existir en la forma tautómera de la fórmula VII,

30

1



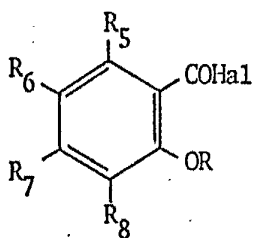
VII

5

o un derivado adecuado del mismo, en la que M y L₁ son como se han definido anteriormente.

Alternativamente, se pueden preparar compuestos de la fórmula II, por reacción de un compuesto de la fórmula VIII

10



VIII

15

en la que R es un grupo alcoholo, y Hal es cloro o bromo, con un compuesto de la fórmula IX

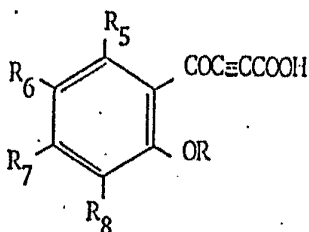


IX

20

o un derivado adecuado del mismo, desalcoholando el compuesto resultante de la fórmula X

25

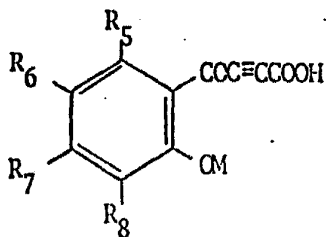


X

30

1 o un derivado adecuado del mismo, en la que R_5 , R_6 , R_7 ,
y R_8 son como se han definido anteriormente, para dar un
compuesto de la fórmula XI

5



XI

10

o un derivado adecuado del mismo, en la que R_5 , R_6 , R_7 y
 R_8 y M son como se han definido anteriormente, y haciendo
15 reaccionar seguidamente el compuesto de la fórmula XI, con
un compuesto de la fórmula HNL_1L_2 , en la que L_1 y L_2 son -
como se han definido anteriormente.

20

Los compuestos de la fórmula V, compuestos de la fórmu
la VIII y compuestos de la fórmula VI y IX, o bien son co-
nocidos o bien pueden prepararse a partir de compuestos co
nocidos, utilizando técnicas convencionales.

25

Los derivados adecuados del grupo $-COOH$ de los compues
tos de la fórmula VII, IX, X y XI, incluyen sus ésteres al
cohólicos y sus amidas $-NL_1L_2$:

30

Los compuestos de la fórmula I (y en particular los -
compuestos de los Ejemplos 1 y 3) son utilizables para el
tratamiento de los estados en los que juegan un papel las
reacciones de antígeno/anticuerpo, por ejemplo, el asma --
alérgica. El compuesto de la fórmula I, en la que R_5 y R_7
son ambos hidrógeno, y R_6 y R_8 son ambos t-butilo, y sus -

1 derivados farmacéuticamente aceptables, son también utilizables como agentes uricosúricos.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, incluyen sales, ésteres y amidas
5 del grupo de ácido 2-carboxílico, farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen sales de amonio, de metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio y litio) y sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo calcio o magnesio), y sales con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo
10 sales con alcoholaminas inferiores, tales como metilamina o etilamina, con alcoholaminas inferiores sustituidas, por ejemplo alcoholaminas sustituidas por hidroxilo o con compuestos heterocíclicos nitrogenados monocíclicos simples, por ejemplo, piperidina o morfolina. Los ésteres adecuados
15 incluyen ésteres de alcohol inferior simples, ésteres derivados de alcoholes que contienen grupos básicos, por ejemplo, alcanoles sustituidos por di-alcohol inferior-amino, y ésteres aciloxialcohólicos, por ejemplo, un éster alcohol inferior-acilo inferior, o un bis-éster derivado de un
20 compuesto dihidroxilado, por ejemplo, un di(hidroxilo inferior)éster. Las sales farmacéuticamente aceptables de los ésteres básicos, por ejemplo, el clorhidrato, pueden también ser utilizadas. Los ésteres pueden ser preparados por técnicas convencionales, por ejemplo, esterificación, transesterificación o reacción de ácido o de una sal
25 del mismo, con un compuesto apropiado que contiene un grupo fácilmente eliminable. Como amidas, pueden mencionarse la amida simple derivada del amoníaco, y las aminas derivadas de mono- o di-alcohol C 1 a 6-aminas.

30 En los compuestos de la fórmula I, la solicitante pre

1 fiere que R₅ sea hidrógeno o hidroxilo, que R₆ sea alcoholo
y que R₇ sea hidrógeno o que R₆ y R₇ formen juntos una ca-
dena -(CH₂)₄-, y que R₈ sea alcoholo. Cuando son alcoholo
5 uno o más de los R₅, R₆, R₇ y R₈, la solicitante prefiere
que éstos sean alcoholo de C 1 a 4, y, en particular, que
sean propilo o butilo.

La invención se ilustra, pero no está limitada de --
ningún modo, por los siguientes ejemplos, en los cuales --
las partes están en peso.

10 Ejemplos.

1. 6,8-di-t-butil-4-oxo-4H-1-benzopirano-2-carboxamida

Una solución de 2-amino-3-(3,5-di-t-butil-2-hidroxi--
benzoil)acrilamida (1,1 g) en etanol (100 ml) se saturó --
con cloruro de hidrógeno. La mezcla resultante se dejó --
15 aparte, a la temperatura ambiente, durante una hora. La --
adición de éter dió como resultado un precipitado blanco,
el cual se separó por filtración, se lavó con éter y se se
có, dando el compuesto del título, punto de fusión 255-7°C.

2. Acido 6,8-dietil-5-hidroxi-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-car-
20 boxílico

Una solución de ácido 2-fenilamino-3(3,5-dietil-2,6-di
hidroxibenzoil)acrílico (2g) en etanol (100 ml) se saturó
con cloruro de hidrógeno. La mezcla resultante se dejó apar
te, a la temperatura ambiente durante una hora. La elimina
25 ción del etanol en vacío dió un aceite que se cristalizó en
ácido acético, dando el compuesto del título, punto de fu-
sión 220 a 221°C.

3. Acido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-n-propil-
30 -4H-nafto(2,3-b)piran-2-carboxílico.

El tratamiento del ácido 2-piperidino-3-(4,5,6,7-te--

1 trahidro-2,8-dihidroxi-4-n-propilnaftoil)acrílico con cloro
2 ruro de hidrógeno en etanol como en el ejemplo 2, propor-
3 cionó, después de cristalización en acetona, el compuesto
4 del título, de punto de fusión 230 a 232°.

5

-10

REIVINDICACIONES

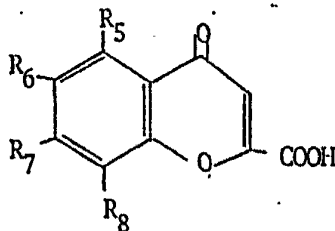
15

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

20

1ª.- Un procedimiento para la obtención de derivados
4-oxo-benzopirano de la fórmula I,

25

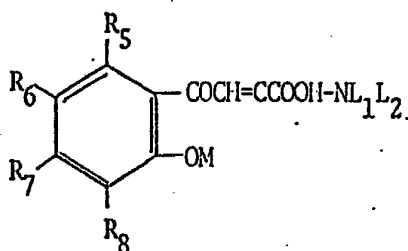


I

30

mCe

1 en la que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 están seleccionados de entre hi
 drógeno, hidroxilo, alcoholilo, o un par adyacente de R_5 , R_6 ,
 5 R_7 y R_8 forman juntos una cadena $-(CH_2)_4-$, o un derivado
 farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende ci-
 5 clisar un compuesto de la fórmula II



10
 15 o un derivado adecuado del mismo, en la que R_5 , R_6 , R_7 y
 R_8 son como se han definido anteriormente, L_1 y L_2 , que -
 pueden ser iguales o diferentes, son, cada uno de ellos,
 hidrógeno, arilo o alcoholilo, o forman juntos una cadena -
 de alcoholileno saturada o no saturada, y N es hidrógeno o
 un metal alcalino, y, si se desea o es necesario, conver-
 20 tir el compuesto resultante de la fórmula I, en un deriva
 do del mismo farmacéuticamente aceptable, o viceversa.

25 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
 ción 1ª, en el que la ciclización se realiza en presencia
 de un ácido y en un disolvente que sea inerte en las condi-
 ciones de reacción.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
 ción 1ª o la reivindicación 2ª, en el cual el derivado del
 grup $-COOH$ es un grupo $-CONL_1L_2$, en el que L_1 y L_2 son co-
 mo se han definido en la reivindicación 1ª.

30 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de -

m e

1 las reivindicaciones precedentes, en el que L_1 y L_2 son -
hidrógeno, fenilo, alcoholo C.1 a 6 o forman juntos una ca-
dena de alcoholeno de 4 a 5 miembros.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de -
las reivindicaciones precedentes, en el que R_5 es hidróge-
no o hidroxilo, R_6 es alcoholo y R_7 es hidrógeno o R_6 y R_7
forman juntos una cadena $-(CH_2)_4-$, y R_8 es alcoholo.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de -
las reivindicaciones precedentes, en el cual uno o más de
los R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son alcoholo de C 1 a 4.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 6ª, en el cual uno o más de los R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son
propilo o butilo.

15 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de -
las reivindicaciones precedentes, en el cual el compuesto
de la fórmula I es ácido 6,8-di-t-butil-4-oxo-4H-1-benzo-
piran-2-carboxílico, o un derivado del mismo.

20 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de -
las reivindicaciones 1ª a 7ª, en el cual el compuesto de
la fórmula I es ácido 6,8-dietil-5-hidroxi-4-oxo-4H-1-ben-
zopiran-2-carboxílico, o un derivado del mismo.

25 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 1ª a 7ª, en el cual el compuesto de
la fórmula I es ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-
-10-n-propil-4H-nafto(2,3-b)piran-2-carboxílico, o un de-
rivado del mismo.

11ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVA-
DOS DE 4-OXO-BENZOPIRANO".

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

m/c

1

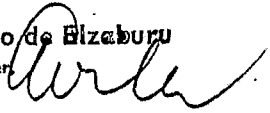
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18. MAY 1977

Pi. A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

ARS/i.

