



ESPAÑA

10 ES	11	21	22	10 AI
NÚMERO				
458980				
FECHA DE PRESENTACION				
20 Mayo 1977				

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
6688/76	28 mayo 1976	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

24 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento de preparaci3n de derivados del psoraleno"		
71 SOLICITANTE (S)		
FOTOBIO HOLDING AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Baarerstrasse 10, Zug, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Eckhard Nikolaiski		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

FBE 18'082 MR
K-CH

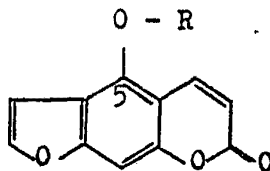
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de FOTOBIO HOLDING AG. de nacionalidad suiza, domiciliada en Baarerstrasse 10, Zug, Suiza, por "Procedimiento de preparación de derivados del psoraleno", con prioridad de la solicitud suiza 6688/76 de fecha 28 mayo 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

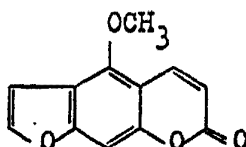
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados del psoraleno. La fórmula de los nuevos compuestos es: - - - - -



5. en la cual R es un átomo de hidrógeno, un grupo acilado ali-

fático, aromático, heterocíclico, fosforilado, alquilado o amino-alquilado. - - - - -

Se conoce bien el metoxi-5 psoraleno o bergapteno de fórmula: - - - - -



5. que se utiliza en dermatología en particular para el tratamiento del vitíligo y de la psoriasis. - - - - -

El bergapteno es habitualmente aislado a partir de la esencia de bergamota por enfriamiento entre -10° y -20°C y recristalización del precipitado aceitoso en etanol absoluto en caliente. - - - - -

10.

La extracción del bergapteno puede también realizarse a partir de la cera obtenida por envejecimiento a baja temperatura de la esencia de bergamota. La extracción se realiza también por medio del etanol con rendimiento medio de 30 a 33% en bergapteno. - - - - -

15.

Estos procedimientos son extremadamente onerosos en razón del precio elevado del etanol absoluto y de su manipulación en gran cantidad en caliente. - - - - -

La presente invención tiene como primer objeto un

procedimiento de extracción del bergapteno económico y compatible con el tratamiento de grandes cantidades. - - - - -

- Este procedimiento consiste en hacer envejecer la esencia de bergamota por almacenado en atmósfera fría,
5. por debajo de 0°C, durante varios meses, en obtener así una cera constituida por una mezcla de pasta-aceite, en escurrir dicha cera con una trompa de vacío, en comprimir para eliminar el máximo de aceite, después en lavar por lo menos dos veces la torta con su volumen de un solvente no polar como
10. la ligroína, el pentano o el petróleo ligero o cualquier otro solvente no polar compatible y en agotar y escurrir comprimiendo cuidadosamente. - - - - -

- El metoxi-5 psoraleno o bergapteno obtenido es ligeramente gris pero químicamente puro. El análisis centesimal es el siguiente: - - - - -
- 15.

	Calculado	Hallado
Carbono %	66,67	66,83
Hidrógeno %	3,73	3,97
Oxígeno %	29,60	29,41

20. Después de recristalización en etanol en caliente, se presenta en forma de finas agujas nacaradas de punto de fusión PF = 193°C, con el mismo análisis centesimal. - -

La cromatografía en capa delgada, con silicagel

Merck F 1500 LS - 254 y etanol/benceno (3/27) como solventes, da Rf = 0,63. - - - - -

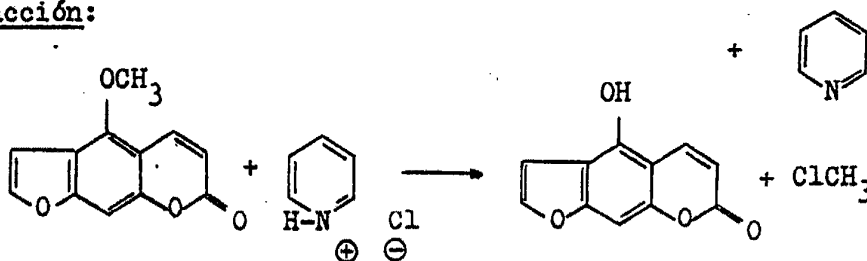
Según la presente invención el metoxi-5 psoraleno así preparado se utiliza para la síntesis del hidroxí-5 psoraleno o bergaptol que es el producto de partida para la preparación de los nuevos derivados de psoraleno de la invención. - - - - -

El hidroxí-5 psoraleno ha sido ya descrito y aislado, pero la invención tiene por objeto un procedimiento de síntesis por desmetilación del metoxi-5 psoraleno por el cloruro de piridinio anhidro. De entre los diversos agentes de desmetilación que han sido ensayados (ácidos de Lewis, ácidos halogenohídricos a diferentes concentraciones, diborano en presencia de yodo, yoduro de litio, glicolatos alcalinos) solamente el cloruro de piridinio conduce al derivado hidroxilado con un rendimiento superior a 80%. - - - - -

1er EJEMPLO

Preparación del hidroxí-5 psoraleno o bergaptol

20. Reacción:



Modo operatorio:

5. En un matraz de tres cuellos, provisto de un refrigerante ascendente terminado en una guarda al cloruro de calcio, de un termómetro interior y de un agitador mecánico o magnético, se calienta entre 170° y 190°C, por una duración de 1 h a 4 h, bajo constante agitación una mezcla de: - - - - -

10. 1 parte de metoxi-5 psoraleno o bergapteno y de 3 partes a 10 partes de cloruro de piridinio (purificado y absolutamente anhidro). - - - - -

En el curso del calentamiento, se extrae la masa de reacción y se sigue la cinética de esta desmetilación hasta que todo el bergapteno ha sido desmetilado. - - - - -

Tratamiento:

15. Se vierte toda la mezcla sobre hielo picado, se escurre, se lava varias veces con agua fría, se seca al aire o en desecador y se recristaliza en etanol absoluto (con decoloración eventual con negro de carbón). Rendimiento medio (sobre 10 ensayos): de 72% a 85%. - - - - -

20. El hidroxí-5 psoraleno obtenido se presenta en forma de finos cristales amarillos, PF = 275°C. - - - - -

Peso molecular: 202,17

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	65,36	65,32
Hidrógeno %	2,99	3,24
5. Oxígeno %	31,65	31,60

Cromatografía en capa delgada CCD

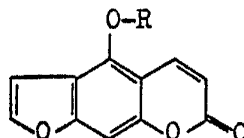
Silicagel Merck F-1500 LS-254

Solventes etanol/benceno (3/27)

Rf = 0,25

10. Test al Fe Cl₃: positivo revelando la presencia de un grupo OH. - - - - -

La presente invención tiene por objeto la síntesis de nuevos derivados del psoraleno de fórmula: - - - - -



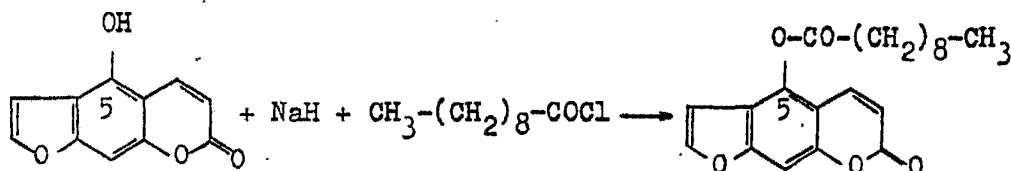
15. en la cual R es un átomo de hidrógeno, un grupo acilado alifático, aromático, heterocíclico, fosforilado, alquilado o aminoalquilado así como los nuevos derivados obtenidos. El procedimiento de preparación consiste en hacer reaccionar el hidroxí-5 psoraleno o bergaptol con un halogenuro de al-

- quilo o acilo de fórmula R-Hal, en la cual R es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de hidruro de sodio, a temperatura ambiente, bajo viva agitación y refrigeración durante 40 a 48 horas, en verter el producto obtenido sobre hielo picado, en escurrir y lavar varias veces con agua fría y en secar y recrystalizar en una mezcla etanol-agua (50/50). - - - - -
- 5.

Los compuestos siguientes han sido preparados según el procedimiento de la invención. - - - - -

10. n-decanoil-oxi-5 psoraleno

La reacción de preparación es la siguiente: - - - - -



Modo operatorio:

- En un erlenmeyer o un matraz de fondo plano, provisto de un refrigerante de aire y terminado por una guarda de cloruro de calcio, se mantiene bajo viva agitación, a la temperatura ambiente del laboratorio, durante 48 horas, una mezcla de: - - - - -
- 15.

30 ml de DMF (o dimetil-formamida) pura y anhidra

1,01 g (o 5 mM) de bergaptol de peso molecular 202

1 g (o 5 mM con un ligero exceso de 6%) de cloruro de n-decanoilo (recientemente rectificado) de peso molecular 190,5 y -----

- 5. 0,15 g (o 5 mM con 25% de exceso) de hidruro de sodio, de peso molecular 24. -----

Se vierte sobre hielo picado. Se escurre o filtra el precipitado formado. Se seca y recristaliza en una mezcla de etanol-agua. -----

- 10. Rendimiento: 1,26 g o sea aproximadamente 70% -----

El n-decanoil-oxi-5 psoraleno obtenido ha sido estudiado y se define por las características fisicoquímicas siguientes: -----

Fórmula bruta: C₂₁ H₂₄ O₅

- 15. Peso molecular: 356,41

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	70,85	70,67-70,32
Hidrógeno %	6,80	7,03-7,16

- 20. Características: finos cristales incoloros o muy finas agujas incoloras, PF = 79°C -----

Insoluble en el agua - - - - -

Soluble en los alcoholes, los glicoles, los aceites vegetales, etc. - - - - -

CCD: Merck F-1500 LS-254

5. Solventes: ciclohexano/etanol absoluto: 30/5

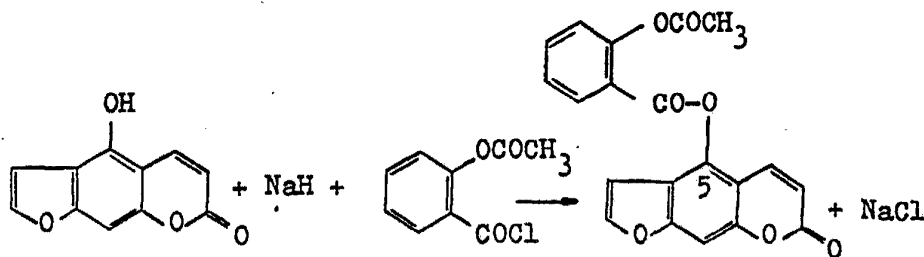
Rf = 0,80

Test al Fe Cl₃: negativo

La característica destacable de este derivado del psoraleno es que es liposoluble. - - - - -

10. (Orto-acetoxi) benzoil-oxi-5 psoraleno

La reacción de preparación es la siguiente: - - -



Modo operatorio:

Se utiliza la misma instalación que para la ma-

nipulación precedente. Se disuelve en 10 ml de DMF pura y anhidra 300 mg o 1,4 mM, (con muy ligero exceso) de bergap- tol de peso molecular 202. Bajo vigorosa agitación, se in- troducen 42 mg o 1,4 mM (con un exceso de 25%) de hidru- ro de sodio de peso molecular 24. Cuando la solución resulta homogénea, se adiciona, por pequeñas fracciones y en 5 ve- ces una solución de 260 mg o 1,4 mM (con un poco de exce- so) de cloruro de orto-acetoxi-benzoflo recientemente rec- tificado en 5 ml de DMF pura y anhidra. - - - - -

5.

10.

Se observa una viva reacción a cada adición: la coloración vira del amarillo anaranjado al amarillo claro.-

Se continúa la agitación aún durante 40 horas. -

15.

Se vierte sobre hielo picado, se escurre el pre- cipitado, se lava varias veces con agua fría, se seca y se recristaliza en una mezcla etanol-agua (50/50). - - - - -

Rendimiento: 330 mg o sea aproximadamente 65% de rendimiento.

El (orto-acetoxi) benzoil-oxi-5 psoraleno o aspirinato de psoraleno obtenido ha sido estudiado y se define por las ca- racterísticas fisicoquímicas siguientes: - - - - -

20.

Fórmula bruta: $C_{20}H_{12}O_7$

Peso molecular: 364

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	66,00	66,09
Hidrógeno %	3,32	3,43
Oxígeno %	30,77	30,63

5. Características:

Finos cristales incoloros, PF = 149^o-151^oC
soluble (en caliente) en etanol

CCD: silicagel F-1500 LS-254

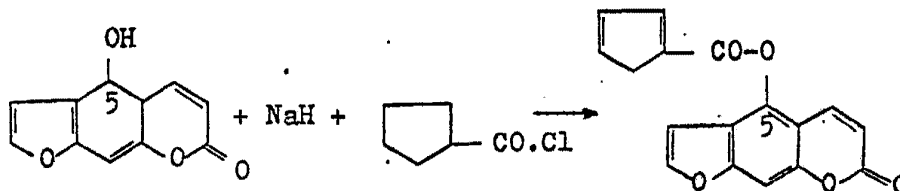
Solventes: benceno/acetato de etilo: 80/20

Rf = 0,64

Test al Fe Cl₃: negativo

6-tenoil-oxi-5 psoraleno
=====

La reacción de preparación es la siguiente: - - -



Modo operatorio:

Se utiliza la misma instalación que para la prime

ra manipulación. - - - - -

Se mantiene bajo vigorosa agitación a la temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de: - - - - -

- 30 ml de DMF pura y anhidra
- 5. - 1,01 g (o 5 mM) de bergaptol de peso molecular 202
- 0,80 g (o 5 mM con un ligero exceso) de cloruro de alfatenoílo de peso molecular 146,5.
- 0,15 g (o 6 mM con un ligero exceso) de hidruro de sodio de peso molecular 24.
- 10.

Se vierte sobre hielo picado, se escurre el precipitado, se seca y se recristaliza en etanol en caliente. -

Rendimiento: 1,05 g o sea aproximadamente 70% del rendimiento teórico

- 15. El α -tenoil-oxi-5 psoraleno o "psoraleno azufrado" ha sido estudiado y se define por las características fisicoquímicas siguientes: - - - - -

Fórmula bruta: $C_{16} H_7 O_5 S$

Peso molecular: 311,30

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	61,79	61,55-61,65
Hidrógeno %	2,26	2,60- 2,63
Oxígeno %	25,72	25,70-25,65
5. Azufre %	10,31	10,21-10,09

Características fisicoquímicas:

Finos cristales amarillos, PF = 198°C

Insoluble en agua

Soluble en etanol (en caliente)

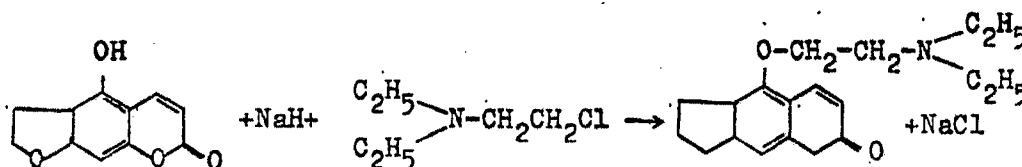
10. CCD: silicagel Schleider-Schüll F-1500 LS-254
solventes : benceno/metanol: 27/3

Rf = 0,69

Test al Fe Cl₃: negativo

β-dietil-amino etoxi-5 psoraleno (clorhidrato)

15. La reacción de preparación es la siguiente: - - -



Modo operatorio:

En un erlenmeyer o un matraz de fondo plano provisto de un refrigerante ascendente de aire (terminado en una guarda de cloruro de calcio) se introducen sucesivamente, bajo fuerte agitación magnética: - - - - -

- 5. 50 ml de DMF pura y anhidra
- 2,02 g (o 10 mM) de bergaptol de peso molecular 202
- 0,30 g (o 12,5 mM) (con un exceso de 25%) de hidruro de sodio de peso molecular 24

10. y después, gota a gota, una solución de: - - - - -
- 2 g (o 15 mM, con un exceso de 50%) de cloruro de β -dietilaminoetilo (en forma de base, recientemente liberada del clorhidrato correspondiente y rectificada) en peso molecular 131,5, en 10 ml de DMF anhidra. - - - - -

15. Después de 50 horas de agitación a la temperatura ambiente, se vierte la masa de reacción en 100 ml de agua fría y se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3 para disolver todo el clorhidrato del producto deseado. Se extrae 3 veces con 30 ml de benceno cada vez para eliminar las impurezas orgánicas. - - - - -
- 20.

Se alcaliniza con amoníaco concentrado hasta pH 10 para liberar la base buscada que se extrae 4 veces con 50 ml de benceno cada vez. Las soluciones bencénicas se reúnen y se lavan con 30 ml de agua fría. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, se elimina el exceso de solvente y se recogen cristales de color amarillo claro. Se recristalizan en etanol absoluto, decolorando con negro de carbón. -

Finos cristales incoloros, PF = 76°-77°C

Rendimiento: 2,40 g o sea aproximadamente 80% con respecto al rendimiento teórico. - - - - -

Clorhidrato:

Se disuelve 1 g de base (constituida por finos cristales incoloros) en 50 ml de éter sulfúrico anhidro. Se adiciona a continuación en pequeñas fracciones, una solución de éter sulfúrico anhidro, saturada de ácido clorhídrico gaseoso, hasta precipitación máxima del clorhidrato buscado. Se escurre rápidamente y se lava con éter anhidro. - - - -

Rendimiento: cuantitativo en clorhidrato (con respecto a la base). - - - - -

20. El clorhidrato de β -dietil-amino etoxi-5 psoraleno ha sido estudiado y se define por las características físico químicas siguientes: - - - - -

Fórmula bruta: C₁₇ H₁₉ N O₄, H Cl

Peso molecular: 337,5

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
5. Carbono %	60,59	59,71
Hidrógeno %	5,68	6,11
Nitrógeno %	4,16	3,88
Oxígeno %	18,99	19,30
Cloro %	10,52	10,87

Características:

10. Finos cristales incoloros, PF = 230°C
Soluble en agua
Soluble "en caliente" en etanol

CCD: Silicagel Merck F-1500 LS-254

15. Solventes: benceno/acetato de etilo/etanol/amo
níaco: 21/6/4/0,5

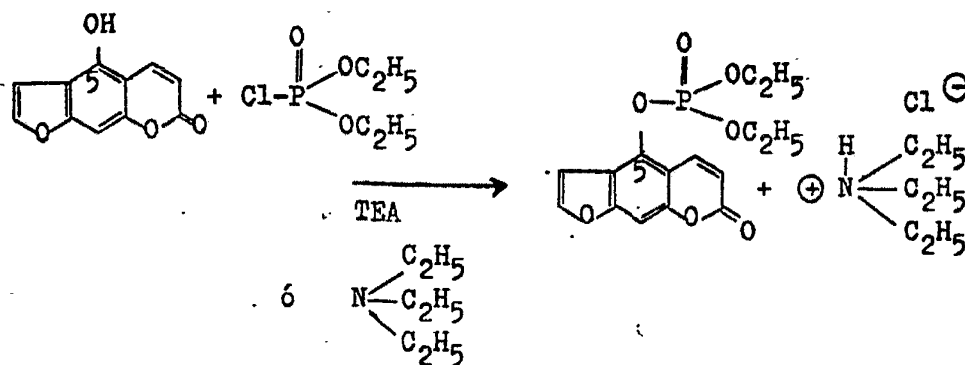
Rf = 0,31

Test al Fe Cl₃ : negativo

La característica destacable de este derivado del psoraleno es que es hidrosoluble. - - - - -

(O,O-diethyl-fosfono)-oxi-5 psoraleno

La reacción de preparación es la siguiente: - - - - -



Modo operatorio:

5. Se utiliza la misma instalación que para la manipulación precedente. Se agitan de forma vigorosa, durante 8 horas, a la temperatura ambiente: - - - - -

500 mg (o 2,5 mM) de bergaptol de peso molecular 202

20 ml de DMF pura y anhidra

10. 500 mg (o 5 mM) de TEA o trietilamina pura y anhidra de peso molecular 101 (que servirá para absorber el ácido clorhídrico que se desprenderá de la reacción) y - - - -

483 mg (o 2,8 mM) de cloro-fosfato de dietilo (re-cientemente rectificado) de peso molecular 172,5, disueltos en 10 ml de DMF pura y anhidra. - - - - -

15.

Se elimina el exceso de DMF y de trietilamina a
altovacio, preferentemente a temperatura ambiente. - - - - -

5. Se toma de nuevo el residuo de la eliminaci3n con
40 ml de cloroformo. Se lava la soluci3n clorof3rmica con
agua helada y despu3s varias veces con una soluci3n de bicar
bonato de sodio al 5% hasta neutralidad de las aguas de la-
vado. Se lava una 3ltima vez con agua helada. - - - - -

Se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se fil
tra y se elimina el exceso de cloroformo. - - - - -

10. Se toma de nuevo el residuo con 3ter anhidro: se
obtienen finos cristales de color crema-rosa. Se recristali
za en etanol absoluto: finos cristlaes incoloros. - - - - -

Rendimiento: 465 mg o sea aproximadamente 55% con respecto
al rendimiento te3rico. - - - - -

15. El (O,O-dietil-fosfono)-oxi-5 psoraleno o fosfato de dietil-
furocumarina o psoraleno fosforilado ha sido estudiado y
se define por las caracter3sticas fisicoqu3micas siguien-
tes: - - - - -

F3rmula bruta: C₁₅ H₁₄ O₇ P

20. Peso molecular: 337,25

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	53,46	53,38-53,30
Hidrógeno %	4,32	4,52
Fósforo %	9,19	9,28- 9,52
Oxígeno %	33,23	

5.

Características:

Finos cristales incoloros, PF = 99^o-100^oC

Soluble en los alcoholes en caliente

CCD: Silicagel Merck F-1500 LS-254

10. Solventes: benceno/acetato de etilo/etanol:

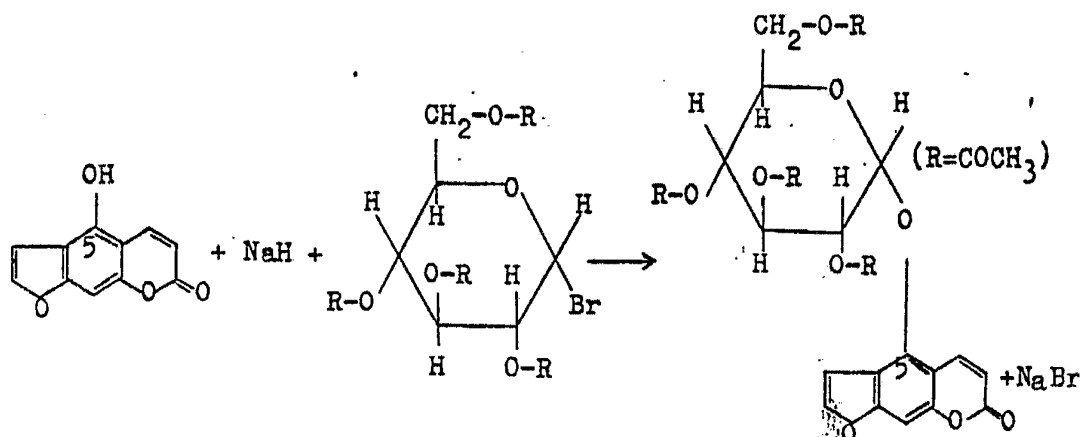
21/6/4

Rf = 0,67

Test al Fe Cl₃: negativo

Tetra-acetil-2',3',4',6'-O-D-glucopiranosil-oxi-5 psoraleno

15. La reacción de preparación es la siguiente:



Modo operatorio:

La misma instalación que anteriormente. - - - - -

Se disuelven en frío, bajo fuerte agitación magnética: - - - - -

5. 606 mg (o 3 mM) de bergaptol de peso molecular 202 en 20 ml de DMF pura y anhidra - - - - -

y después se adicionan: - - - - -

85 mg de hidruro de sodio (o 3,2 mM)

10. manteniendo la agitación hasta obtención de una solución límpida. - - - - -

Se introduce entonces la solución de: 1,32 g (o 3,2 mM) de acetobromo-glucosa disueltos en 10 ml de DMF anhidra (de peso molecular 411). - - - - -

Se mantiene la agitación aún durante 2 horas. -

15. Se vierte la masa de reacción en 150 ml de agua fría. - - - - -

Algunas horas más tarde, se observa un precipitado amarillo claro. Se escurre y se recristaliza en etanol absoluto. - - - - -

20. Rendimiento: 720 mg de finos cristales amarillos, o sea

aproximadamente 45% de rendimiento con respecto al rendimiento teórico. - - - - -

El tetra-acetil-2',3',4',6'^α,D-gluco-piranosil-oxi-5 psoraleno o "gluco-psoraleno" ha sido estudiado y se define por las características fisicoquímicas siguientes: - - - - -

5.

Fórmula bruta: C₂₅ H₂₄ O₁₃

Peso molecular: 532,38

<u>Análisis centesimal:</u>	Calculado	Hallado
Carbono %	56,39	55,98-55,96
Hidrógeno %	4,55	4,85- 4,80
Oxígeno %	39,06	39,28-39,32

10.

Características:

Finos cristales amarillos, PF = 126^o-128^oC
medianamente soluble en agua
soluble en etanol (en caliente)

15.

CCD: Silicagel F-1500 LS-254

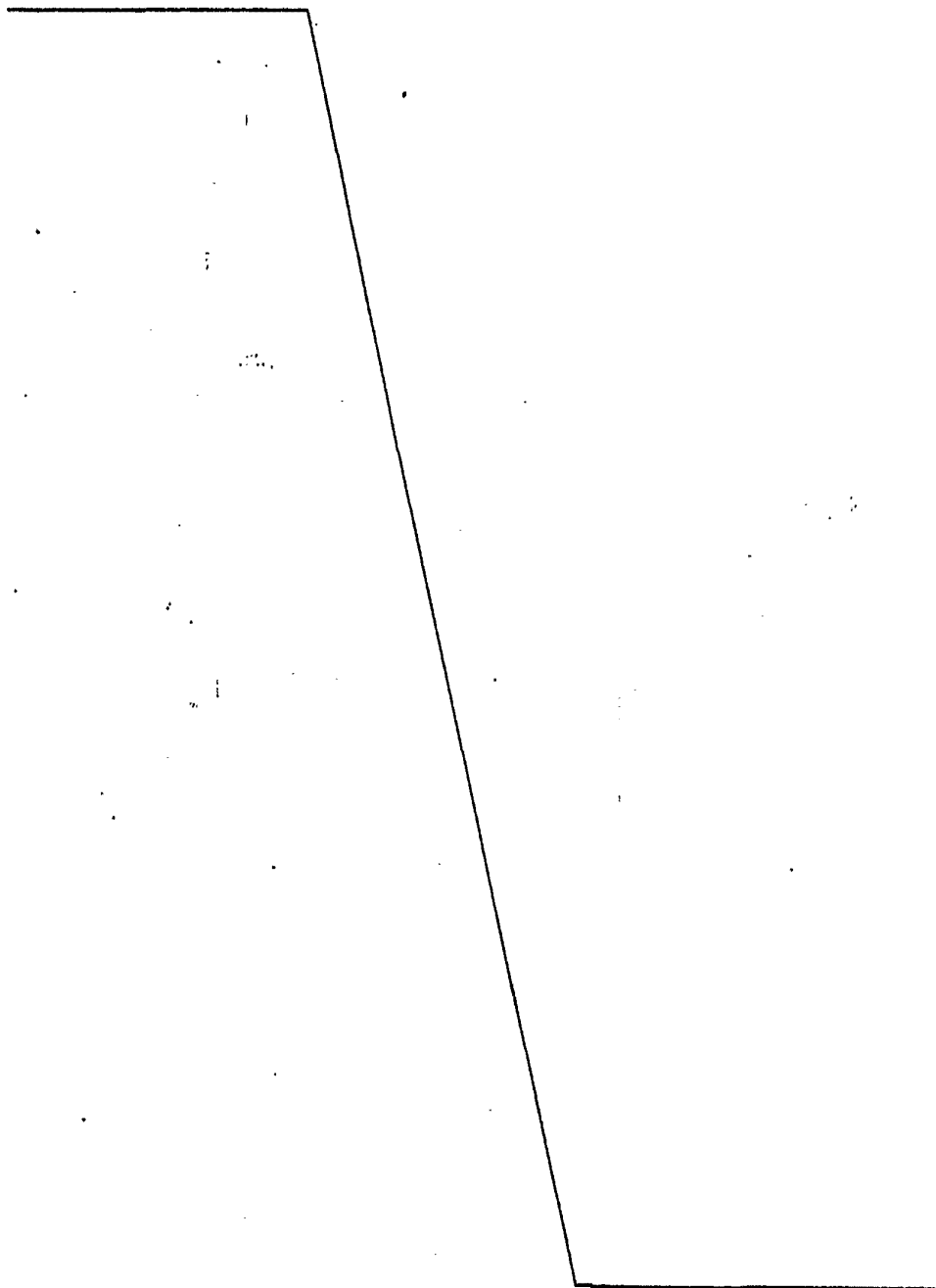
Solventes: benceno/etanol: 30/10

Rf = 0,73

Test al Fe Cl₃: negativo

A los efectos consiguientes se declaran de nove-

dad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las reivindicaciones que siguen. - - - - -

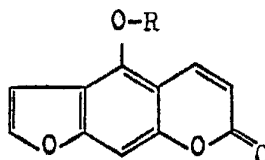


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados del psoraleno, particularmente de extracción del metoxi-5 psoraleno o bergapteno de la esencia de bergamota, caracterizado porque consiste en hacer envejecer la esencia de bergamota por almacenado durante varios meses en atmósfera fría por debajo de 0°C, en obtener así una cera constituida por una mezcla de pasta-aceite, en escurrir dicha cera con una trompa de vacío, en comprimir bien para eliminar el máximo de aceite, después en lavar por lo menos dos veces la torta con su volumen de un solvente no polar como la ligroína, el pentano o el petróleo ligero y en agotar y escurrir comprimiendo cuidadosamente. - - - - -

2.- Procedimiento de preparación de derivados del psoraleno, particularmente del hidroxí-5 psoraleno o bergaptenol, caracterizado porque consiste en desmetilar el metoxi-5 psoraleno por reacción con el cloruro de piridinio anhidro, a una temperatura de 170°C a 190°C bajo constante agitación durante 1 a 4 horas, en tratar con hielo picado y en lavar varias veces con agua fría la mezcla obtenida y en secar y recrystalizar el hidroxí-5 psoraleno en etanol absoluto. - -

3.- Procedimiento de preparación de los derivados de psoraleno, de fórmula



- en la cual R es un átomo de hidrógeno, un grupo acilado alifático, aromático, heterocíclico, fosforilado, alquilado o aminoalquilado, que consiste en hacer reaccionar el hidroxipsoraleno o bergaptol con un halogenuro de fórmula R-Hal,
5. en la cual R es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de hidruro de sodio, a temperatura ambiente, bajo viva agitación y refrigeración durante 40 a 48 horas, en verter el producto obtenido sobre hielo picado, en escurrir y lavar varias veces con agua fría y en secar y recrystalizar
10. en una mezcla etanol-agua (50/50). - - - - -

4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL PSORALENO". - - - - -

- Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.
- 15.

MADRID 20 MAYO 1977

P. A. M. CURELL SUÑEZ

