

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

- 2 MAYO 1978

ES 11
21
22

NUMERO	462.538	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	22 Setiembre 1977	

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
39.617/76	23-9-76	Gran Bretaña
37.830/77	10-9-77	Gran Bretaña

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CROMON-2-CARBOXILICOS"

71 SOLICITANTE (S)

FISONS LIMITED (39617/76 CBC/EJL/LD)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

Peter Williams

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

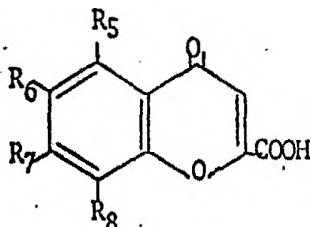
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.864)

IAR.

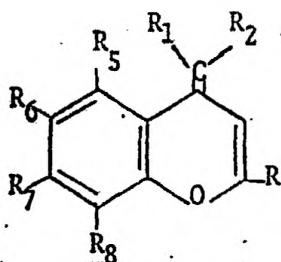
**POOR
QUALITY**

1 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir ácidos cromón-2-carboxílicos.

5 Según la presente invención se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I:



10 donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, son, cada uno, hidrógeno, hidroxilo o alcoholo, o un par adyacente de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representa una cadena $-(CH_2)_4$ y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, que
 15 comprende oxidar selectivamente un compuesto de fórmula II:



20 donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se han definido antes, R representa un grupo $-COOH$ o un grupo hidrolizable al mismo y R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno; alcoholo; nitrilo; éster carboxílico; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoholo, haloalcoholo, hidroxialcoholo o alcoxialcoholo; cicloalcoholo; ó R_1 y R_2 , junto con el átomo de
 25 carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico, y si se desea o es necesario, hidrolizar el compuesto resultante a un compuesto de fórmula I, y/o convertir el com
 30

1 puesto de fórmula I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

El grupo R puede ser, por ejemplo, un grupo éster -CORx, donde Rx es un grupo alcoxi inferior.

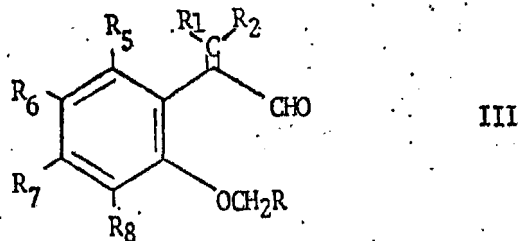
5 Entre los agentes oxidantes adecuados se incluyen el trióxido de cromo, ozono (que puede estar seguido por un agente reductor, p.ej. níquel Raney o sulfuro de dimetilo), un permanganato, p. ej. permanganato potásico, peróxido de hidrógeno, tetróxido de osmio o tetróxido de
10 rutenio, pudiendo estar convenientemente estos dos últimos mezclados con o seguidos por ácido peryódico.

La proporción entre agente oxidante y compuesto de fórmula II es preferiblemente entre 2 y 1:1, y más preferiblemente entre 1 y 1,1:1, en base molar.

15 La oxidación tiene lugar preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 a 80°C, y más preferiblemente de 20 a 40°C.

La oxidación tiene lugar preferiblemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, p.ej. agua, acetona, una solución alcohólica acuosa
20 tal como etanol acuoso o t-butanol acuoso, acetato de etilo ácido acético, un éter tal como dimetoxietano, benceno o tetracloruro de carbono. La reacción se puede efectuar bajo condiciones neutras, básicas o ácidas, por adición de una
25 base o ácido apropiados, p.ej. piridina o ácido sulfúrico respectivamente. Naturalmente, se debe tener cuidado de que la oxidación se efectúe bajo condiciones que no causen ataque sustancial de los otros sustituyentes del anillo de cromona, p.ej. uso de temperaturas apropiadas y cantidades estequiométricas, o solo ligeros excesos, de oxidante.
30

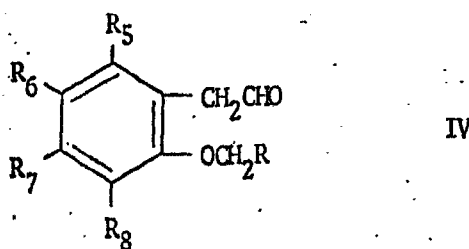
1 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar ciclizando un compuesto de fórmula III:



donde R, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se han definido antes.

10 La ciclización se puede efectuar en un disolvente adecuado, p.ej. tolueno, benceno, éter dietílico o un hidrocarburo alifático. La reacción se puede efectuar en presencia de un metal alcalino, p.ej. sodio, junto con un alcohol inferior, p. ej. etanol, a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Alternativamente, la reacción se puede efectuar a una temperatura elevada, p.ej. a reflujo, en anhídrido acético que contiene acetato sódico.

20 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV:

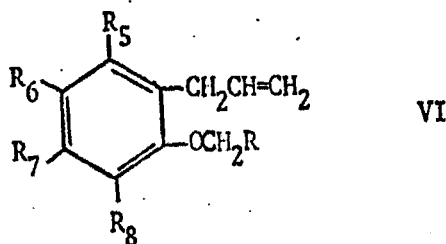


donde R, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se han definido antes, con un compuesto de fórmula V:



30 donde R₁ y R₂ son como se han definido antes.

1 Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por oxidación selectiva, p.ej. con ozono, de un compuesto de fórmula VI:



donde R, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se han definido antes.

10 Los compuestos de fórmula V y VI son conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos, usando técnicas usuales conocidas por sí mismas.

15 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar también a partir de compuestos de fórmula I, usando una reacción de Wittig, reacción de Grignard, o por reacción con un ceteno apropiado.

Los compuestos de fórmula I, y los intermedios para ellos, se pueden recuperar de los medios de reacción en que se producen usando técnicas usuales.

20 Algunos de los grupos R₅, R₆, R₇ y R₈, p.ej. un grupo -OH, pueden verse afectados por las condiciones de reacción. Por tanto, tales grupos se pueden proteger antes de que tenga lugar la reacción, y se puede eliminar el grupo protector después de haberse completado la reacción.

25 Los compuestos de fórmula I y sus derivados farmacéuticamente aceptables son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales; en particular, son útiles porque inhiben el desprendimiento y/o acción de medidores farmacológicos que resultan de la combinación en vivo de ciertos tipos de anticuerpos con antígeno específico, p.ej.

30

1 la combinación de anticuerpo reárgínico con antígeno especí-
fíco, como en el ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en ra-
tas. Los compuestos, y en particular el compuesto 5-hidro-
xi-6,8-dietílico y el compuesto 5-hidroxi-6,7-ciclohexano-
5 -8-propílico, estén indicados, por tanto, para uso en el
tratamiento del asma alérgico. También se proporciona el
compuesto 6,7-di-t-butílico como compuesto preferido.

Entre los derivados farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos de fórmula I se incluyen sales, és-
10 teres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos,
siendo particularmente preferidas las sales farmacéuticamen-
te aceptables, p.ej. la sal sódica.

Se prefiere que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se elijan de
entre hidrógeno, hidróxilo, alcoholo C 1 a 6 y/o que R_6 y
15 R_7 formen una cadena $-(CH_2)_4-$. En particular, se prefiere
que R_5 sea hidrógeno o un grupo $-OH$, que R_6 sea etilo o t-
butilo, que R_8 sea etilo, t-butilo o n-propilo, y/o que R_6
y R_7 formen juntos una cadena $-(CH_2)_4-$. Así, como compues-
tos específicos que se pueden preparar por el procedimiento
20 de la presente invención se proporcionan el ácido 5-hidroxi-
6,8-dietil-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico; ácido 6,8-
di-t-butil-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico; ácido 6,7,
8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]-pi-
ran-2-carboxílico y ácido 6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-10-pro-
25 pil-4H-nafto[2,3-b]-piran-2-carboxílico.

Se prefieren que R_1 y R_2 sea hidrógeno; alco-
hilo C 1 a 6; fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo,
hidroxilo, alcoholo C 1 a 6, haloalcoholo C 1 a 6, hidro-
xialcoholo C 1 a 6 ó alcoxi C 1 a 6-alcoholo C 1 a 6; ciclo-
30 alcoholo C 5 ó C 6 saturado o insaturado, o que R_1 y R_2 , jun-

1 to con el átomo de carbono al que están unidos, formen un anillo alicíclico C 5 ó C 6. Se prefiere que uno de R₁ y R₂ sea hidrógeno, y que el otro sea fenilo.

La invención se ilustra, pero no se limita en modo alguno, por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto(2,3-b)-piran-2-carboxilato de etilo

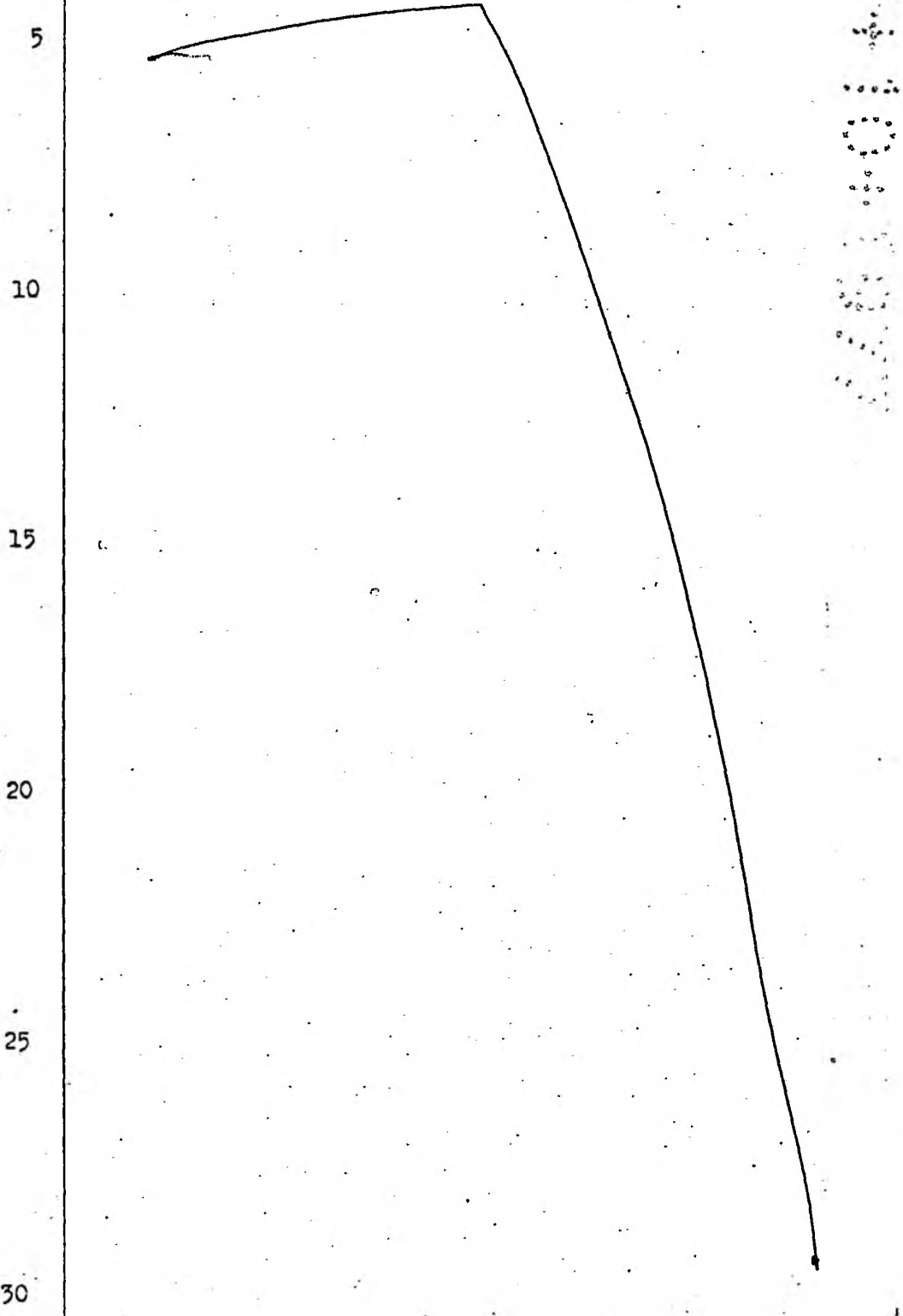
Una solución de 4-benciliden-6,7,8,9-tetra-
10 hidro-5-hidroxi-10-propil-4H-nafto(2,3-b)-piran-2-carboxi-
lato de etilo (1 g) en acetato de etilo (20 ml) se trató a
temperatura ambiente con la cantidad calculada de ozono más
un exceso de 5 por ciento. Se añadió sulfuro de dimetilo (2
equivalentes molares), y la solución resultante se evaporó
15 a sequedad bajo vacío, dejando un aceite. Este producto cru-
do se purificó por cromatografía sobre sílice, usando tolu-
eno/etanol (9:1) como eluato, dando el compuesto del título
en forma de un sólido amarillo, p.f. 136-8°C tras cristali-
zación con etanol.

20 Ejemplo 2

4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxilato de etilo

Se suspendió 4-(difenilmetilen)-4H-1-benzopi-
ran-2-carboxilato de etilo (0,5 g) en ácido acético acuoso
al 50% (30 ml), y se calentó a 55°C. Se añadió una solución
25 de trióxido de cromo (0,9 g) en agua (20 ml), y la solución
resultante se mantuvo a 55°C durante 5 horas. Tras enfriar,
la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se some-
tió a extracción con cloroformo. Los extractos en cloroformo
se reunieron, se lavaron con agua, con solución acuosa
30 saturada de bicarbonato sódico y con agua, y luego se seca-

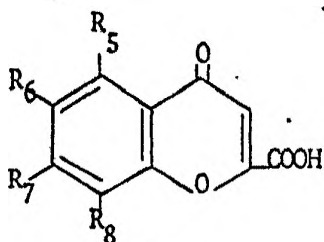
1 ron y se evaporaron a sequedad. La goma resultante se cris-
talizó con una mezcla de éter y éter de petróleo de 60-80°C,
dando el compuesto del título, p.f. 72-3°C.



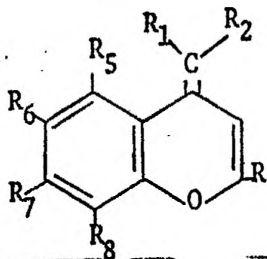
REIVINDICACIONES

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 ácidos cromon-2-carboxílicos de fórmula I:



donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, son, cada uno, hidrógeno, hidroxilo o alcoholo, o un par adyacente de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representa una cadena $-(CH_2)_4-$; y sus derivados farmacéuticamente aceptables; que comprende oxidar selectivamente un compuesto de fórmula II:



donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se han definido antes; R representa un grupo $-COOH$ o un grupo hidrolizable al mismo; y R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno; alcoholo; nitrilo; éster carboxílico;

1 fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, al
cohilo, halosalcohilo, hidroxialcohilo o alcoxialcohilo; ci-
cloalcohilo; o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al
que están unidos forman un anillo alicíclico; y si se desea
5 o es necesario hidrolizar el compuesto resultante, a un com-
puesto de fórmula I, y/o convertir el compuesto de fórmula
I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, donde R es un grupo éster -CORx, donde Rx es un grupo
10 alcoxi inferior.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a o reivindicación 2^a, donde la oxidación se efectúa usan-
do trióxido de cromo, ozono, un permanganato, peróxido de
hidrógeno, tetróxido de rutenio o tetróxido de osmio.

15 4^a.- Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, donde la proporción entre agen-
te oxidante y compuesto de fórmula II es entre 2 y 1:1, en
base molar.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación
20 4^a, donde la proporción es entre 1 y 1,1:1.

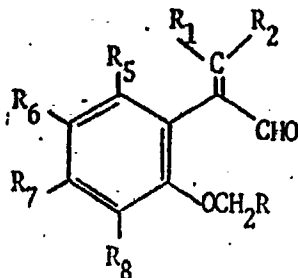
6^a.- Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, que se efectúa a una tempera-
tura de 0 a 80°C.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación
25 6^a, donde la temperatura es entre 20 y 40°C.

8^a.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações precedentes, donde la oxidación tiene lugar en
un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción.

9^a.- Procedimiento según cualquiera de las
30 reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula

1 II se prepara ciclizando un compuesto de fórmula III:



5 donde R, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se define en la reivindicación 1^a.

10 10^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R₅, R₆, R₇ y R₈ se eligen de hidrógeno, hidroxilo, alcoholo C 1 a 6, y/o R₆ y R₇ forman una cadena -(CH₂)₄-.

15 11^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R₅ es hidrógeno o hidroxilo, R₈ es n-propilo y R₆ y R₇ forman juntos una cadena -(CH₂)₄-.

20 12^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, donde el compuesto de fórmula I es ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]-piran-2-carboxílico.

13^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, donde el compuesto de fórmula I es ácido 6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]-piran-2-carboxílico.

25 14^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R₁ y R₂ son hidrógeno; alcoholo C 1 a 6; fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, hidroxilo, alcoholo C 1 a 6, haloalcoholo C 1 a 6, hidroxialcoholo C 1 a 6, o con alcoxi C 1 a 6-alcoholo C 1 a 6; cicloalcoholo C 5 ó C 6 saturado o insaturado, o R₁ y

30

1 R_2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico C 5 ó C 6.

5 15^a.- Procedimiento según la reivindicación 14^a, donde uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, y el otro es fenilo.

16^a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CROMON-2-CARBOXILICOS".

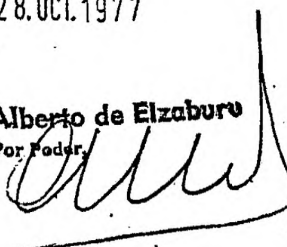
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28.OCT.1977

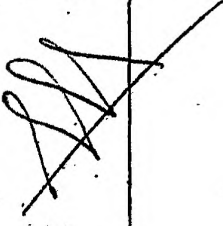
P.A.

15 **Alberto de Elizaburo**
Por Poder.



20

25



30