



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138567

(51) Int. Cl.² C 07 D 493/04

(21) Patentsøknad nr. 3383/73

(22) Inngitt 28.08.73

(23) Løpedag 28.08.73

(41) Alment tilgjengelig fra 01.03.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 19.06.78

(30) Prioritet begjært 29.08.72, Østerrike, nr. A 7425/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmakologisk aktive benzopyraner.

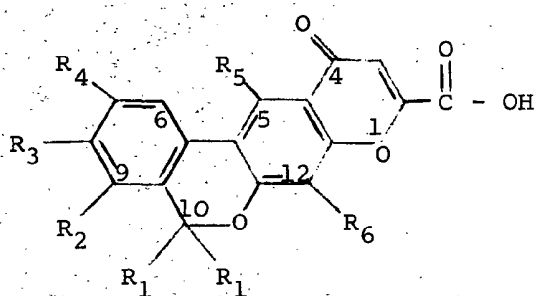
(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner JOHN DEVLIN, Pierrefonds, P.Q.,
PATRICK BRIAN STEWART, St. Andrews East, P.Q.,
KURT FRETER, Beaconsfield, P.Q.,
Canada.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører fremstilling av nye 2-karboksy-4-okso-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyraner med den generelle formel



(I)

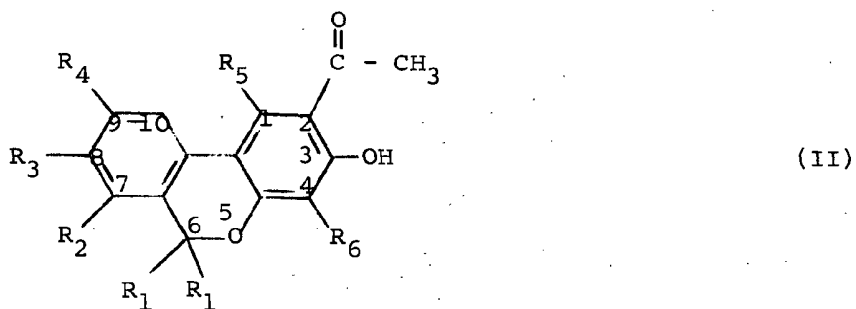
og salter derav med baser.

I denne formel betyr

R_1 et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 karbonatomer,
 R_2 , R_4 og R_5 , som kan være like eller forskjellige, betyr hver
 et hydrogenatom, en metyl-, hydroksy- eller metoksygruppe
 eller et halogenatom, og
 R_3 og R_6 , som kan være like eller forskjellige, betyr hver et
 hydrogenatom, en hydroksy-, metoksy- eller acetoksygruppe, et
 halogenatom, en nitro- eller sulfonylgruppe eller en
 β -hydroksyetoksygruppe.

De nye forbindelsene erholdes:

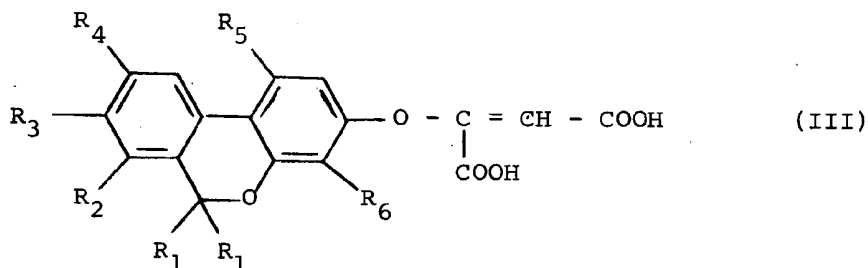
a) Ved omsetning av et tilsvarende substituert 2-acetyl-
 3-hydroksy-6H-dibenzo-[b,d]-pyran med den generelle formel



hvor

restene R_1 til R_6 har den ovenfor angitte betydning, med en oksal-
 syreester. Omsetningen foregår fortrinnsvis i et basisk, ikke
 vandig medium, f.eks. natriumalkoholat. Reaksjonskomponentene
 blir herved oppløst eller suspendert i et ikke vandig oppløsnings-
 middel og blir innført i det basiske medium ved værelsestemperatur
 eller under svak oppvarming. Reaksjonsblandingen blir så i en
 tid oppvarmet under tilbaketilbakekjøling og det dannede rå
 kondensasjonsprodukt blir, etter avkjøling i eddiksyre, fortrinns-
 vis i nærvær av en vandig mineralsyre, oppvarmet under tilbaketilbake-
 kjøling.

b) Ved å behandle en tilsvarende substituert 6H-dibenzo-
 [b,d]-pyranyl-(3)-fumarsyreester med den generelle formel



hvor restene R_1 til R_6 har den ovenfor angitte betydning, med en sterk mineralsyre, fortrinnsvis svovelsyre.

Ved denne omsetning blir pyranlyfumarisyreeteren (III) fortrinnsvis oppløst i en sterk mineralsyre, eksempelvis svovelsyre, og man lar den stå ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir opparbeidet på vanlig måte.

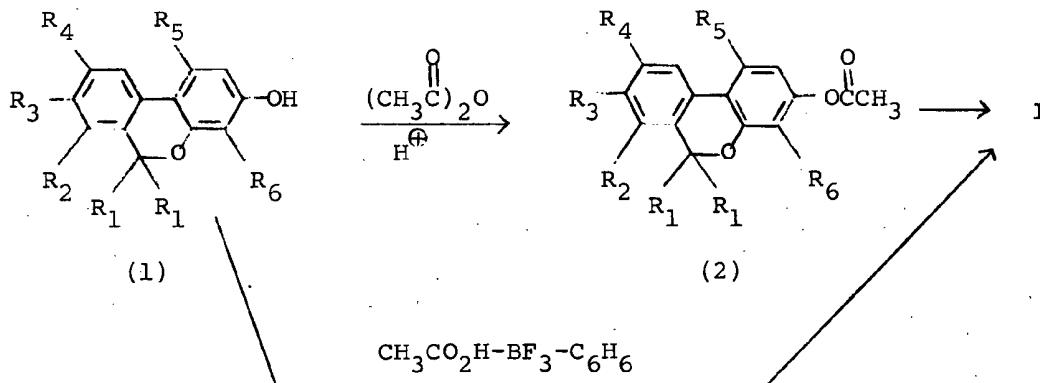
I de ifølge fremgangsmåte a) eller b) oppnådde forbindelser, kan man eventuelt på i og for seg kjent måte omdanne en av gruppene eller atomene $R^2 - R^6$ til en annen gruppe eller atom.

Det således oppnåddesluttprodukt med den generelle formel I kan eventuelt overføres til salter derav. For dette blir syren oppløst eller suspendert i vann, og den ønskede base blir så lenge tilsatt at det blir oppnådd en pH-verdi på 7. Den resulterende saltoppløsning blir fortrinnsvis frysetørret siden sluttproduktet under visse omstendigheter spaltes ved inndamping.

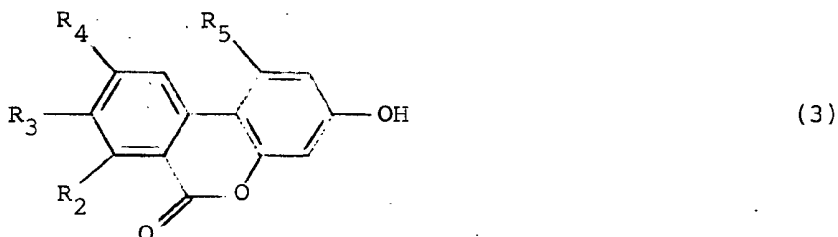
Utgangsforbindelsene med den generelle formel II lar seg eksempelvis fremstille

a) ved Fries'isk forskyvning av den fra fenolen (1) ved omsetning med eddiksyre-anhydrid erholdte ester (2) i nærvær av aluminiumklorid, eller

b) ved direkte acetylering av fenolen (1) med eddiksyre/-bortrifluorid i samsvar med følgende skjema



Fenolene (1) erholder man, når R_1 = hydrogen, ved reduksjon ved hjelp av diboran-bortrifluorid, eller når R_1 = alkyl, ved Grignard-alkylering av det tilsvarende lakton med den generelle formel



som kan fremstilles etter den av W.R.H. Hurtle (J. Chem. Soc. 1929, s. 1870) beskrevne fremgangsmåte av den tilsvarende substituerte o-brombenzosyre med et egnet resorcin-derivat.

Utgangsforbindelser med den generelle formel III kan eksempelvis erholdes ved omsetning av fenolen (1) med dimetyl-acetylendikarboksylysyre i basisk medium.

De nye forbindelsene, spesielt 2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-[4,3-g]-(1)-benzopyranet, er i besiddelse av fremragende antiallergiske egenskaper, og det er bare en mening om at de med hensyn til dette er overlegen overfor den kjente 1,3-bis-(2-karboksykromon-5-yloxy)-2-hydroksypropan. Spesielt inntreder den hemmende virkning på allergiske reaksjoner allerede ved vesentlig lavere dosering enn med den kjente forbindelse.

Den antiallergiske virkning ble målt på rotter ved den såkalte PCA-prøve (passiv hud-anafylaxis-prøve). Ved denne blir rotte huden sensibilisert ved hjelp av intradermale injeksjoner med forskjellige fortynninger (ufortynnet og i fortynninger 1:3, 1:9, 1:27 osv.) av eggalbumin-antiserum. En dag senere får dyrene eggalbumin i Evansblå-oppløsning i.v. Ved måling av styrken på blåfarvingen blir PCA-titeren bestemt. Forbindelsene som skal undersøkes blir gitt i forskjellige konsentrasjoner i.v. sammen med Evansblå-oppløsningen. Hver rotte får 5 mg eggalbumin, oppløst i 1 ml av en oppløsning av 0,25% Evansblå i steril saltoppløsning. 25 til 30 minutter etter at dyrene har fått farvestoffet og prøve-substansen, blir dyrene drept og blåfarvingen på den indre overflate av huden blir målt i mm². PCA-titeren er den resiproke

verdi for den serumfortynning hvorved det er lett å se en blå-farving med en diameter på minst 5 mm. Reduksjonen av PCA-titeren er et mål for hemmingen av allergiske reaksjoner, i foreliggende tilfelle mot albumin.

Følgende tabell viser den overlegne virkning til den nye forbindelse 2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran i forhold til 1,3-bis-(2-karboksykromon-5-yloksy)-2-hydroksypropan:

Forbindelse	% reduksjon av PCA-titeren				
	(i.v.) 0,1 mg	0,5 mg	1,0 mg	5,0 mg	10,0 mg
1,3-bis-(2-karboksykromon-5-yloksy)-2-hydroksypropan	-	-	20	60	89
2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 2)	-	25	71	-	90
2-karboksy-4-okso-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 1)	-	-	64	-	86
2-karboksy-4-okso-7,8-dimetoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 7)	-	-	67	-	83
2-karboksy-4-okso-8-hydroksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 11)	44	-	89	-	87
2-karboksy-4-okso-8-β-hydroksyetoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 15)	67	-	81	-	83

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen skal derfor benyttes ved behandling av allergisk astma, høyfeber, neslefeber, eksem, atopisk dermatitt og andre allergiske sykdommer.

For anvendelse i terapien blir de nye forbindelser blandet med de vanlige farmasøytiske fyll- eller bære-stoffer, strekk-, spreng-, binde-, glide-, fortyknings- eller fortynningsmidler, oppløsningsmidler, henholdsvis oppløsningsformidlere, eller midler til å oppnå en lagringseffekt, hvilke tillater en enteral eller parenteral anvendelse. Som farmasøytiske tilberedningsformer kommer f.eks. tabletter, dragéer, piller, kapsler, oppløsninger, suspensjoner, salver, puddere, tinkturer, injeksjonsoppløsninger eller aerosoler på tale, hvorved det foruten de nye virkestoffer også kan være tilført konserverings- eller stabiliseringsmiddel, emulgatorer, puffersubstanser osv. De farmasøytiske tilberedninger skal vanligvis inneholde 5-50 mg pr. dose for parenteral anvendelse eller til inhalering, eller 50-500 mg pr. dose for oral anvendelse.

Følgende eksempler skal tjene til å belyse oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1

2-karboksy-4-okso-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-q]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 3,8 g (= 0,016 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6H-dibenzo-[b,d]-pyran med sm.p. 128-130°C i en blanding av 4,3 g (0,029 mol) dietyloksalat og 60 ml etanol blir på en gang innrørt i en oppløsning av 3,3 g (0,145 mol) natrium i 60 ml etanol ved en temperatur på 55°C. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 90 minutter under tilbakeskjøling og avkjølt til 15°C. Det faste, rå kondensasjonsprodukt blir filtrert, tørket og oppvarmet under tilbakeskjøling i 30 minutter i en blanding av 53 ml eddiksyre og 20 ml konsentrert saltsyre. Derefter blir reaksjonsblandingen avkjølt og filtrert.

Råproduktet blir renset ved oppløsning i mettet vandig natriumbikarbonat-oppløsning og utfelning med 2n vandig saltsyre, og i tilslutning til dette blir det krystallisert to ganger fra vandig dimetylsulfoksyd. Man erholder 2,6 g = 56% av den teoretiske mengde, av tittelforbindelsen med sm.p. 309-311°C.

Eksempel 2

2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-q]-(1)-benzopyran

a) I en oppløsning av 6,4 g (0,278 mol) natrium i 250 ml etanol blir det ved en temperatur på 50°C innrørt en suspensjon

bestående av 8,3 g (0,031 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran med sm.p. 108-109°C i en blanding av 8,3 g (0,057 mol) dietyloksalat og 150 ml etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 45 minutter under tilbakeløpskjøling og så avkjølt til 25°C.

Det faste, rå kondensasjonsprodukt blir filtrert, tørket og oppvarmet i 45 minutter under tilbakeløpskjøling i en blanding av 110 ml eddiksyre og 40 ml kons. saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt og den uoppløselige gule faste masse blir befridd fra oppløsningen. Etter to gangers omkrystallisering fra vandig dimetylsulfoksyd erholder man 4,6 g = 46% av den teoretiske mengde, av tittelforbindelsen med sm.p. 247-250°C (spalt.).

b) En blanding av 2,2 g (0,01 mol) 3-hydroksy-6,6-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran og 1,4 g (0,01 mol) acetylendikarboksytsyre-dimetylester blir under oppvarming behandlet på et dampbad med 4 dråper benzyltrimetylammoniumhydroksyd (triton B). Den dannede rødbrune olje blir oppvarmet i ytterligere 20 minutter på dampbadet og blir derefter tilsatt en oppløsning av 1,1 g (0,027 mol) natriumhydroksyd i 6 ml vann og 3,2 ml metanol. Den erholdte blanding blir oppvarmet i 40 minutter til 80°C, fortynnet med 100 ml vann, brakt til en pH på 7,5 med 2n fosforsyre og ekstrahert to ganger med 50 ml eter. Den vandige del blir surgjort til en pH på 4 og blir ekstrahert fire ganger med 50 ml eter. De samlede eter-ekstrakter blir rensset på vanlig måte over dietanolaminsaltet (utbytte: 2,2 g = 48% av den teoretiske mengde, med sm.p. 170-175°C).

1,6 g av den fra dietanolaminsaltet ved surgjøring erholdte 6,6-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyranyl-(3)-fumarsyreester blir oppløst i 50 ml konsentrert svovelsyre og man lar den bli stående i 16 timer ved romtemperatur. Derefter blir reaksjonsblandingen tømt på 300 g is og filtrert. Det uoppløste råprodukt blir oppløst i 2n natriumkarbonat-oppløsning, oppløsningen blir innstilt på en pH på 8 med 2n fosforsyre og blir ekstrahert med kloroform. Så blir den vandige oppløsning brakt på en pH på 4,5 med 2n fosforsyre og blir ekstrahert tre ganger med 50 ml av en blanding av kloroform og metanol i forholdet 9:1. Ekstraktet blir tørket, oppløsningsmidlet fordampet og resten omkrystallisert fra vandig dimetylsulfoksyd. Man erholder tittelforbindelsen med sm.p. 247-250°C (spaltning) med et utbytte på 748 mg = 51% av det teoretiske.

138567

8

Eksempel 32-karboksy-4-okso-10,10-di-n-butyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En oppløsning av 5,5 g (0,016 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-di-n-butyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran (olje) og 4,2 g (0,028 mol) dietyloksalat i 50 ml etanol blir på en gang innrørt i en oppløsning av 3,2 g (0,14 mol) natrium i 75 ml etanol ved en temperatur på 43°C. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 30 minutter under tilbakeløpskjøling og blir så avkjølt til 5°C. Det faste reaksjonsprodukt blir isolert, tørket og blir så oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 50 minutter i en blanding av 43 ml eddiksyre og 17,5 ml konsentrert saltsyre. Etter avkjølingen av reaksjonsblandingen og to gangers omkrystallisering av råproduktet fra vandig dimetylsulfoksyd, erholder man 2,2 g = 35% av den teoretiske mengde, av tittelforbindelsen med sm.p. 230-232°C (sintrer fra 225°C).

Eksempel 42-karboksy-4-okso-8-metoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En oppløsning av 300 mg (0,001 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-dimetyl-8-metoksy-6H-dibenzo-[b,d]-pyran (olje) og 0,27 g (0,018 mol) dietyloksalat i 4 ml etanol blir på en gang tilsatt til en omrørt oppløsning av 0,21 g (0,009 mol) natrium i 6 ml etanol ved 50°C. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 30 minutter og i tilslutning til dette avkjølt til 10°C. Det faste kondensasjonsprodukt blir isolert, tørket og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 75 minutter i en blanding av 2,3 ml eddiksyre og 0,83 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt, de uoppløselige gule krystaller blir frafiltrert og omkrystallisert fra metanol. Man erholder tittelforbindelsen med et utbytte på 170 mg = 48% av det teoretiske, med et smelteintervall fra 230 til 274°C.

(C₂₀H₁₆O₆; beregnet: C 68,18%, funnet: C 67,96%

H 4,58%

H 4,74%).

Eksempel 52-karboksy-4-okso-8-klor-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

I en oppløsning av 2,3 g (0,1 mol) natrium i 55 ml etanol blir det ved 45°C på en gang innrørt en suspensjon av 3,3 g

(0,011 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-dimetyl-8-klor-6H-dibenzo-[b,d]-pyran med sm.p. 204-205°C i en blanding av 3,0 g (0,0205 mol) dietyloksalat og 45 ml etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 20 minutter under tilbakeskjøling og blir så avkjølt til 8°C. Det rå, faste kondensasjonsprodukt blir isolert, tørket og i tilslutning til dette oppvarmet under tilbakeskjøling i 45 minutter i en blanding av 32 ml eddiksyre og 11,5 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til 25°C og filtrert. Etter omkrystallisering fra vandig dimetylsulfoksyd erholder man tittelforbindelsen med et utbytte på 2,1 g = 54% av det teoretiske med sm.p. 304-306°C.

Eksempel 6

2-karboksy-4-okso-7-klor-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-q]-(1)-benzopyran

I en oppløsning av 550 mg (0,024 mol) natrium i etanol blir det ved 45°C på en gang innrørt en suspensjon bestående av 730 mg (0,024 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-dimetyl-9-klor-6H-dibenzo-[b,d]-pyran med sm.p. 172-175°C i en blanding av 670 mg (0,0046 mol) dietyloksalat og 8 ml etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet under tilbakeskjøling i 20 minutter og så avkjølt til 10°C. Det rå, faste kondensasjonsprodukt blir isolert og i tilslutning til dette oppvarmet under tilbakeskjøling i 60 minutter i en blanding av 8 ml eddiksyre og 3 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt og de uoppløselige lysebrune krystaller blir isolert. Etter omkrystallisering fra vandig dimetylsulfoksyd erholder man tittelforbindelsen med sm.p. 290-292°C med et utbytte på 390 mg = 46% av det teoretiske.

Eksempel 7

2-karboksy-4-okso-7,8-dimetoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-q]-(1)-benzopyran

I en oppløsning av 200 mg (8,7 mmol) natrium i 4 ml etanol blir det ved en temperatur på 40°C innrørt en suspensjon bestående av 270 mg (0,82 mmol) 2-acetyl-3-hydroksy-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-6H-dibenzo-[b,d]-pyran og en blanding av 8 ml etanol og 238 mg (1,63 mmol) dietyloksalat. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet under tilbakeskjøling i 40 minutter og blir så avkjølt til 10°C. Det rå, uoppløselige kondensasjonsprodukt (400 mg) blir isolert, tørket og så oppvarmet under tilbakeskjøling i 1 time i en blanding av 2,2 ml eddiksyre og 0,9 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt, det uoppløselige råprodukt blir

isolert og vasket med vann. Etter to gangers omkrystallisering fra metanol erholder man 180 mg (= 58% av teoretisk mengde) av tittelforbindelsen med sm.p. 294-295°C.

Eksempel 8

2-karboksy-4-okso-7-brom-8-metoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 3,0 g (0,008 mol) 2-acetyl-3-hydroksey-6,6-dimetyl-8-metoksy-9-brom-10H-dibenzo-[b,d]-pyran- i 2,2 g (0,015 mol) dietyloksalat inneholdende etanol blir ved 75°C hellet inn i en oppløsning av 1,6 g (0,07 mol) natrium i etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 45 minutter under tilbakeløpskjøling og blir så avkjølt. Det rå, faste kondensasjonsprodukt blir isolert og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 3 timer i en blanding av 17,5 ml eddiksyre og 14 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen blir kjølt og det uoppløselige råprodukt (2,3 g, 67% av teoretisk) blir isolert og identifisert som blanding av tittelforbindelsen og den tilsvarende etylester. Denne blanding blir suspendert i 100 ml vann og blir behandlet i 10 minutter ved værelsestemperatur med 10 ml av en 10%ig vandig etanolamin-oppløsning. Den erholdte oppløsning blir filtrert og surgjort med 6n saltsyre. Etter omkrystallisering fra dimetylsulfoksyd erholder man 1,4 g (41% av teoretisk) av tittelforbindelsen med sm.p. 312-318°C.

Eksempel 9

2-karboksy-4-okso-8-fluor-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

I en oppløsning av 9,6 g (0,41 mol) natrium i 200 ml etanol blir det under omrøring ved en temperatur på 75°C på en gang innrørt en suspensjon av 13,5 g (0,047 mol) 2-acetyl-3-hydroksey-6,6-dimetyl-8-fluor-6H-dibenzo-(b,d)-pyran i 12,5 g (0,0860 mol) dietyloksalat inneholdende etanol (100 ml). Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 15 minutter under tilbakeløpskjøling og blir så avkjølt. Det rå, faste kondensasjonsprodukt blir isolert, tørket og så oppvarmet i 30 minutter under tilbakeløpskjøling i en blanding av 103 ml eddiksyre og 41 ml saltsyre. Reaksjonsblandingen blir avkjølt, den uoppløselige faste masse (8,0 g) blir isolert og vasket med vann. Fra moderluten erholder man ved henstand en ytterligere mengde (2,0 g) av råproduktet. De samlede råprodukt (10 g) blir rørt i 5 minutter ved værelsestemperatur med 1,8 g

(0,03 mol) etanolamin i 100 ml vann. Uoppløselig stoff blir frafiltrert, den vandige etanolamin-oppløsning blir surgjort og det utfelte uoppløselige råprodukt blir vasket, tørket og omkrystallisert fra metanol. Man erholder 6,2 g (62,5% av teoretisk) av tittel-forbindelsen med sm.p. 297-300°C.

Eksempel 10

2-karboksy-4-okso-5,10,10-trimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En oppløsning av 1,41 g (0,005 mol) 1,6,6-trimetyl-2-acetyl-3-hydroksy-6H-dibenzo-(b,d)-pyran og 1,4 g (0,009 mol) dietyloksalat i 20 ml etanol blir under omrøring og ved en temperatur på 45°C hellet inn i en oppløsning av 1,15 g (0,05 mol) natrium i 40 ml etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 3 timer under tilbakeløpskjøling og blir så avkjølt til 5°C. Det rå kondensasjonsprodukt (natriumsalt) blir isolert (0,15 g) som uoppløselig fast masse.

Den gjenværende alkoholiske oppløsning blir surgjort med over-skytende 2n saltsyre (60 ml) og ekstrahert tre ganger med 50 ml eter. Eterekstraktene blir vasket tre ganger, hver gang med 20 ml vann, blir så tørket over natriumsulfat og oppløsningsmidlet blir fordampet. Man erholder det rå kondensasjonsprodukt av den frie fenoliske form som gul olje (1,9 g). Kondensasjonsproduktet (natriumsalt, 0,15 g, og fri fenolisk form, 1,9 g) blir skilt med en blanding av eddiksyre/saltsyre, oppvarmet en time under tilbakeløpskjøling og så avkjølt til 10°C. De uoppløselige rå-produkter blir samlet og omkrystallisert tre ganger med etanol. Man erholder 1,08 g (65% av teoretisk) av tittelforbindelsen med sm.p. 281-285°C.

Eksempel 11

2-karboksy-4-okso-8-hydroksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 5 g (0,0176 mol) 2-acetyl-3,8-dihydroksy-10,10-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran i 30 ml etanol og 4,7 g (0,032 mol) dietyloksalat blir ved 75°C tilsatt til en oppløsning av 4 g (0,17 mol) natrium i 70 ml etanol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 40 minutter under tilbakeløpskjøling og blir så avkjølt til 12°C. Det rå kondensasjonsprodukt blir fraskilt, tørket og oppvarmet i 30 minutter under tilbakeløpskjøling i en blanding av 38,6 ml eddiksyre og 15,7 ml konsentrert saltsyre. Den

resulterende reaksjonsblanding blir avkjølt og det uoppløselige råprodukt (2,15 g) blir identifisert som blanding av tittel-forbindelsen og den tilsvarende etylester. Denne blanding blir behandlet med 100 ml vandig 2n natriumkarbonat-oppløsning i 10 minutter ved værelsestemperatur. Oppløsningen blir ved filtrering befridd for 1,0 g av den uoppløselige ester, og blir så surgjort med 6n saltsyre. Etter omkrystallisering fra vandig dimetylsulfoksyd erholder man 1,15 g (20% av teoretisk) av tittel-forbindelsen med sm.p. 305-308°C.

Eksempel 12

2-karboksy-4-okso-8-acetoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

500 mg (0,0015 mol, s. eksempel 12) 2-karboksy-4-okso-8-hydroksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran og 1 g (0,01 mol) eddiksyreanhidrid, som inneholder 5% svovelsyre, blir oppvarmet til 100°C i 10 minutter. Derefter blir reaksjonsblandingen avkjølt og oppslemmet med 10 ml eter. Bunnfallet blir frafiltrert, vasket med vann og omkrystallisert fra etylacetat. Man erholder tittelforbindelsen som blekgul krystallinsk masse med sm.p. >340°C (spaltning >260°C).

Utbytte: 340 mg = 65% av det teoretiske.

På tross av uspesifisert smeltepunkt var tittelforbindelsen analytisk og spektroskopisk ren. (C₂₁H₁₆O₇, beregnet: C 66,31; H: 4,24; funnet: C: 65,99; H: 4,08).

Eksempel 13

2-karboksy-4-okso-8-nitro-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 5 g (0,0155 mol, s. eksempel 2) 2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran i 100 ml iseddik blir i løpet av en time tilsatt dråpevis 20 ml rykende salpetersyre (tetthet 1,60). Temperaturen blir ved dette holdt under pluss 30°C. Etter avsluttet tilsetning blir temperaturen hevet til pluss 40°C og denne temperatur blir holdt i 24 timer. De utskilte gule krystaller blir vasket med varm etanol og omkrystallisert fra eddiksyre. Man erholder 2,6 g = 45% av teoretisk, av tittelforbindelsen med sm.p. 293-300°C.

Eksempel 142-karboksy-4-okso-8-sulfo-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En oppløsning av 5 g (0,0155 mol, s. eksempel 2) 2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran i 92 g konsentrert svovelsyre lar man stå i 5 dager ved værelses-temperatur. Derefter blir reaksjonsblandingen hellet på 100 g is og gjort alkalisk med 50%ig natriumhydroksyd-oppløsning. Denne oppløsning blir brakt på en pH på 6 med 2n fosforsyre, og blir så ekstrahert med kloroform-metanol (9:1) for å fjerne uomsatte utgangsmaterialer. Oppløsningen blir så brakt på en pH på 1 med 4n saltsyre, det utfelte råprodukt blir fraskilt og så omkrystallisert fra dimetylsulfoksyd/eddiksyre/eter og så fra vann. Man erholder 1,3 g = 21% av det teoretiske, av tittelforbindelsen med sm.p. > 350°C (spaltning > 290°C).

Eksempel 152-karboksy-4-okso-8-hydroksyetoksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En blanding av 40 g (0,11 mol) av etylesteren av 2-karboksy-4-okso-8-hydroksy-10,10-dimetyl-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran (eksempel 11), 22,8 g (0,165 mol) finpulverisert vannfritt kaliumkarbonat og 96,5 g (1,1 mol) etylenkarbonat oppvarmes til 110°C i 40 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles, fortynnes med vann (3 liter) og filtreres. Filtratet surgjøres, og det uoppløselige råprodukt som utgjør 41 g (96% utbytte) oppsamles, oppløses i dimetylformamid inneholdende én ekvivalent etanolamin, og utfelles som etanolaminsaltet ved tilsetning av eter. Det rå salt helles på en silikagelkolonne og kromatograferes (butanol-eddiksyre-vann, 80-10-10). Fra hovedfraksjonen oppnås etter konsentrering og surgjøring, den i tittelen angitte forbindelse som et gult krystallinsk stoff i et utbytte på 32 g (77%). Ved omkrystallisering én gang fra etanol oppnås gule nåler, sm.p. 265-272°C.

Eksempel 162-karboksy-4-okso-12-metoksy-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 370 mg (1,4 mmol) 2-acetyl-3-hydroksy-4-metoksy-6H-dibenzo-[b,d]-pyran i 10 ml etanol inneholdende 400 mg

(2,7 mmol) dietyloksalat, settes på én gang til en varm oppløsning av 280 mg (12 mmol) natrium i 5 ml etanol, og den erholdte blanding oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 45 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles, fortynnes til 100 ml med isvann og surgjøres med 2N saltsyre.

Det utfelte faste stoff oppsamles og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 6 ml av en 2:1-blanding av eddiksyre og saltsyre i 30 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles og helles i isvann. Det rå produkt oppsamles som et uoppløselig fast stoff og omkrystalliseres fra metanol-tetrahydrofuran for å oppnå den i tittelen angitte forbindelse i et utbytte på 310 mg (68%) som lysegule nåler, sm.p. 268-276°C (spaltning).

Eksempel 17

2-karboksy-4-okso-12-hydroksy-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran.

En suspensjon av 140 mg (0,43 mmol) 2-karboksy-4-okso-12-metoksy-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran i 2 ml iseddik inneholdende 2 ml 57%ig jodhydrogensyre, oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 75 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles, og det rå produkt oppsamles som et uoppløselig fast stoff. Ved omkrystallisering én gang fra metanol fås den i tittelen angitte forbindelse i et utbytte på 80 mg (60%) som gule nåler, sm.p. 292°C (spaltning).

Eksempel 18

2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-12-nitro-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En suspensjon av 15 g (0,048 mol) 2-acetyl-3-hydroksy-4-nitro-6,6-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran i 150 ml etanol inneholdende 12 g (0,083 mol) dietyloksalat, settes på én gang til en varm oppløsning av 9,75 g (0,424 mol) natrium i 250 ml etanol, og den erholdte blanding oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 45 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles, konsentreres til 50 ml, behandles med 100 ml 2N saltsyre og ekstraheres 2 ganger med 200 ml eter pr. gang. Eterekstraktene helles sammen, og inndampes til tørrhet. Residuet oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 4 timer i 225 ml av en 2:1-blanding av iseddik og saltsyre. Reaksjonsblandingen helles i isvann, og det rå produkt oppsamles som et utfelt fast stoff. Ved omkrystallisering fra iseddik fås den i

tittelen angitte forbindelse i et utbytte på 15 g (85%) som gule nåler, sm.p. 298-305°C (spaltning).

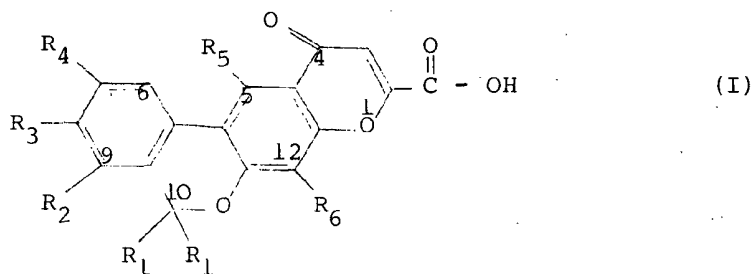
Eksempel 19

2-karboksy-4-okso-10,10-dimetyl-12-klor-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyran

En blanding av 1,13 g (3,7 mmol) 2-acetyl-3-hydroksy-4-klor-6,6-dimetyl-6H-dibenzo-[b,d]-pyran og 0,95 g (6,6 mmol) dietyloksalat i 20 ml etanol settes på én gang til en varm oppløsning av 0,76 g (33 mmol) natrium i 30 ml etanol, og den erholdte blanding oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles, konsentreres til ca. 5 ml, fortynnes med 100 ml 1N saltsyre og ekstraheres 2 ganger med 50 ml kloroform hver gang. De samlede ekstrakter inndampes til tørrhet, og residuet oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 2 timer i 15 ml av en 2:1-blanding av iseddik og saltsyre. Reaksjonsblandingen helles i 100 ml isvann, og det rå produkt oppsamles som et utfelt, fast stoff. Ved omkrystallisering fra eddiksyre fås den i tittelen angitte forbindelse som et gult mikrokrySTALLINSK stoff i et utbytte på 0,78 g (56%), sm.p. 278-286°C (spaltning).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmakologisk aktive 2-karboksy-4-okso-4H,10H-(2)-benzopyrano-[4,3-g]-(1)-benzopyraner med den generelle formel



hvor

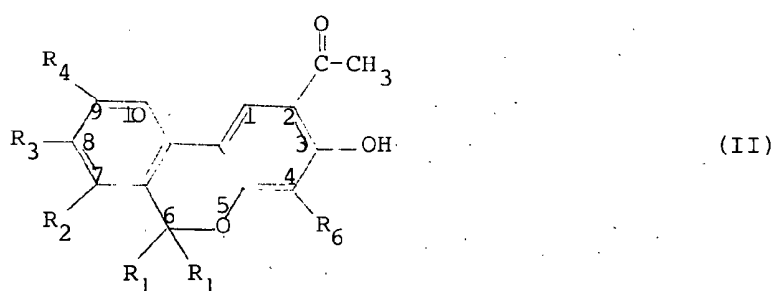
R_1 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 karbonatomer, R_2 , R_4 og R_5 , som kan være like eller forskjellige, betyr hver et hydrogenatom, en metyl-, hydroksy- eller metoksygruppe eller et halogenatom, og

R_3 og R_6 , som kan være like eller forskjellige, betyr hver et hydrogenatom, en hydrokso-, metokso- eller acetoksygruppe, et halogenatom, en nitro- eller sulfonylgruppe eller en β -hydroksyetoksygruppe,

og salter derav med baser,

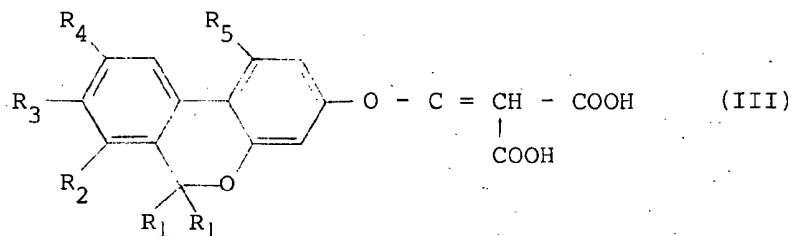
karakterisert ved at

a) en forbindelse med den generelle formel



hvor restene R_1 til R_6 har den ovenfor angitte betydning, omsettes i et ikke-vandig, basisk medium med oksalsyredietylester, eller

b) en 6H-dibenzo-[b,d]-pyranyl-(3)-fumarsyreeter med den generelle formel



hvor restene R_1 til R_6 har den ovenfor angitte betydning, behandles med en sterk mineralsyre,

hvorefter en av gruppene eller atomene R^2 til R^6 i den således oppnådde forbindelse eventuelt omdannes på i og for seg kjent måte til en annen gruppe eller atom og/eller

eventuelt overføres det således erholdte sluttprodukt på vanlig måte til et salt.