

NORGE

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 128711



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 d 31/28

(52) Kl. 12p-1/01

(21) Patentsøknad nr. 1398/68
(22) Inngitt 9.4.1968
(23) Løpedag 9.4.1968
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 15.10.1968
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2.1.1974
(30) Prioritet begjært fra: 14.4.1967 USA, nr. 630808

- (71)(73) BEECHAM GROUP LIMITED,
Great West Road, Brentford,
Middlesex, England.
- (72) William Raymond Thompson, 183, Cornell Quarters,
Cornell University, Ithaca, N.Y. og Raj Kumar Razdan,
76, Lawrence Lane, Belmont, Mass., begge: USA.
- (74) Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll.
- (54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av
farmasøytisk nyttige pyridyl-benzopyraner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk nyttige forbindelser.

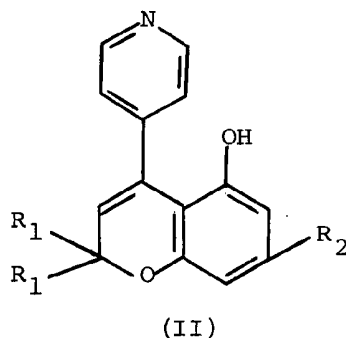
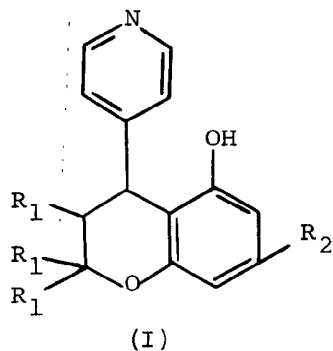
Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelser som er i besittelse av farmakodynamisk aktivitet på det kardiovaskulære system og sentralnervesystemet.

Forbindelsene betegnes som 7-alkyl-4-(4-pyridyl)-2,2,3-trialkyl-5-kromanol og 2,2-dialkyl-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles forbindelser av den foran angitte art som oppviser de nedenstående formler I resp. II:

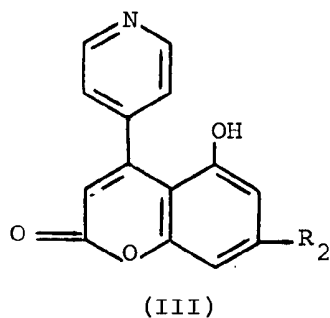
Kfr. kl. 12q-24

128711



hvor R_1 er lavere alkyl og R_2 er alkyl, og deres syreaddisjonssalter.

Frengangsmåten er karakterisert ved at en forbindelse av formel III



hvor R_2 har den ovenfor anførte betydning, bringes til å reagere med et lavere-alkyl-magnesiumhalogenid av formelen R_1MgX hvor R_1 har den foran angitte betydning og X er brom eller jod, ved forhøyet temperatur, idet forbindelser av formel I fordelaktig fremstilles ved ca. 100°C og forbindelser av formel II fordelaktig fremstilles ved ca. 50°C .

Forbindelsene av formel III kan betegnes som 5-hydrok-sy-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-kumarin.

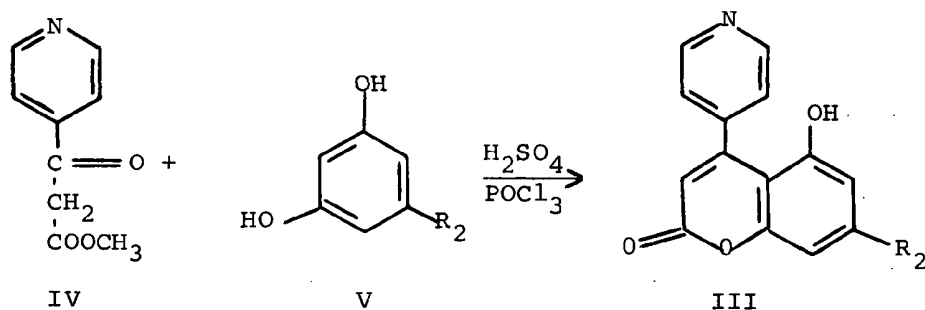
Med det her anvendte uttrykk "lavere-alkyl" forståes mettede, enverdige alifatiske radikaler, innbefattet rettkjedede og forgrenede radikaler med fra 1 til 6 karbonatomer, for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.-butyl, amyl og heksyl.

Med det her anvendte uttrykk "alkyl" skal forståes mettede, enverdige alifatiske radikaler, innbefattet rettkjedede og forgrenede radikaler med fra 1 til 20 karbonatomer, for eksempel metyl, n-amyl, n-heksyl, 2-heptyl, n-heptyl, 3-metyl-2-oktyl, n-oktyl, 2-nonyl, 2-tetradecyl, n-heksadecyl og 2-eicosanyl.

Ved en utførelsesform av oppfinnelsen bringes et 5-hydroksy-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-kumarin, vist ovenfor ved formelen III, til å reagere med et lavere-alkylmagnesium-halogenid for fremstilling av et 7-alkyl-4-(4-pyridyl)-2,2,3-trialkyl-5-kromanol, som er vist foran ved formelen I. Reaksjonen utføres i et organisk oppløsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene. Hensiktsmessige oppløsningsmidler er dietyleter, dibutyleter, tetrahydrofuran, anisol, pyridin og lignende. Det er å foretrekke å tilsette en oppløsning av 5-hydroksy-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-kumarin i anisoloppløsning til en oppløsning av Grignard-reagenset i anisol. Reaksjonen utføres ved forhøyet temperatur og fortrinnsvis ved 100°C i et forlenget tidsrom, f.eks. minst 24 timer.

Ved en annen utførelsesform av oppfinnelsen bringes et 5-hydroksy-7-alkyl- (og 7-cykloalkyl-)4-(4-pyridyl)-kumarin, som vist foran ved formelen III, til å reagere med et lavere-alkylmagnesiumhalogenid for fremstilling av 2,2-dialkyl-7-alkyl-(og 7-cykloalkyl-lavere-alkyl-)4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol) vist foran ved formelen II. Reaksjonen utføres i et organisk oppløsningsmiddel som foran beskrevet og på samme måte, bortsett fra at reaksjonstemperaturen holdes lavere, fortrinnsvis ved ca. 50°C.

Utgangsforbindelsen med formel III kan fremstilles som angitt i søknad 434/71 ved at metyl-8-okso-4-pyridinpropionat bringes til å reagere med 5-alkyl-resorcinol. Reaksjonen utføres i en blanding av konsentrert svovelsyre og fosforoksyklorid, eller i nærvær av andre kondenseringsmidler, som f.eks. aluminiumklorid, hydrogenklorid og polyfosforsyre, og reaksjonen kan vises ved følgende ligning:



hvor R₂ har den foran angitte betydning.

Det resulterende 5-hydroksy-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-kumarin isoleres fortrinnsvis ved tilsetning av en base til reaksjonsblandingen for å omdanne saltet til den frie base.

Mellomproduktet metyl-8-okso-4-pyridin-propionat av formel IV fremstilles hensiktsmessig i henhold til den fremgangsmåte som er beskrevet av MOFFAT i "J. Med. Chem.", 7, 449 (1964) og mellomproduktet 5-alkyl-resorcinol av formel V fremstilles hensiktsmessig i henhold til den fremgangsmåte som er beskrevet av ADAMS, MCKENZIE og LOEWE i "J. Am. Chem. Soc.", 70, 669 (1948).

Som følge av den ioniske natur av nitrogenet i pyridinringen av formel I og II er det mulig å fremstille syreaddisjonsalter, f.eks. med HCl, HBr, HI og pikrinsyre $\overline{(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}}$. Forbindelsene av formlene I og II kan omdannes til syreaddisjonsaltformen ved å oppløse forbindelsen i en vandig oppløsning som inneholder en passende syre og saltet isoleres ved inndampning av oppløsningen.

Det vil således forstås at foreliggende oppfinnelse omfatter fremstilling av syre-addisjonssalter av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen. Både forbindelsene i deres frie baseform og syre-addisjonssaltene er i besittelse av farmakodynamisk aktivitet.

Den farmakodynamiske aktivitet som forbindelsene oppviser, kan utnyttes i en nyttig form for farmasøytiske øyemed ved å anvende selve forbindelsene eller syre-addisjonssaltene som fås fra farmasøytisk aksepterbare syrer eller estere av sterke syrer, dvs. syrer eller estere hvis anioner er uskadelige for organismen i effektive doser av saltene slik at de gunstige egenskaper som knytter seg til den felles strukturenhet som representeres av de frie baser, ikke nedsettes på grunn av bieffekter som skyldes anionene.

Ved utnyttelse av denne farmakodynamiske aktivitet av saltene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, foretrekkes det naturligvis å anvende farmasøytisk aksepterbare salter. Skjønt vannoppløselighet, høy toksisitet eller mangel på krysallinsk karakter, kan gjøre ett eller annet bestemt salt uegnet eller mindre ønskelig for bruk som sådant for et bestemt farmasøytisk formål, kan vann-uoppløselige eller toksiske salter omdannes til farmasøytisk aksepterbare forbindelser ved hjelp av arbeidsmåter som er kjent i den farmasøytiske industri.

Forbindelsene i henhold til formlene I og II har vist seg å være i besittelse av sentralnervesystem-aktivitet som er påvist ved åpenbare forandringer frembragt ved parenteral og oral administrering hos mus og rotter ved standard forsøk innbefattet

128711

iakttagelse av psyko-motoraktivitet, reaktivitet like overfor stimulerende midler og evne til å utføre normale ikke-tilpassede motoriske bevegelser (non-conditioned motor tasks). Forbindelsene kan således oppvise aktivitet ved hypertensjon og analgesi og kan være anti-depressive og anti-engstelsesmidler. Forbindelsene oppviser også aktivitet ved en rekke kondisjons-adferdsforsøk hos aper. Denne aktivitet viser deres nytte som psyko-tropiske midler. Dessuten medfører visse av forbindelsene reaksjon ved katte-blod-trykksstudier.

Forbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, kan administreres oralt eller parenteralt og innføres fortrinnsvis i et farmasøytisk preparat for slik administrering, enten som den eneste aktive bestanddel eller sammen med andre farmakologisk aktive bestanddeler.

Molekylærstrukturen av forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen ble bestemt på grunnlag av studier av deres infrarøde, ultrafiolette og n.m.r.spektra, av massespektrometri og deres omdannelsesprodukter, og strukturen ble bekreftet ved overensstemmelsen mellom beregnede og funne verdier for elementæranalyse av representative eksempler.

De følgende eksempler skal tjene til å klargjøre oppfinnelsen.

Fremstilling av utgangsmaterialet:

5-hydroksy-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-kumarin.

Til en blanding av 2,1 g (0,0117 mol) metyl-~~8~~-okso-4-pyridinpropionat og 2,8 g (0,0118 mol) 5-(3-metyl-2-oktyl)-resorcinol ble tilsatt dråpevis under avkjøling 5 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen ble derpå behandlet med 3 ml fosforoksyklorid og den viskøse oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Den ble derpå helt ned i en kald kaliumbikarbonatoppløsning og ekstrahert flere ganger med eter. De forenede ekstrakter av eter ble vasket, tørket og inndampet slik at man fikk et gult fast stoff som ble omkrystallisert fra fortynnet etanol for å gi 3,4 g 5-hydroksy-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-kumarin. Forbindelsen hadde et smeltepunkt ^{EtoH} av 191 - 194°C og viste en ultrafiolett adsorpsjon ved 315 m μ . τ maks. 11 700.

Analyse:

Beregnet for C ₂₃ H ₂₇ O ₃ N:	75,59 % C.	7,45 % H.	3,83 % N.
Funnet	: 75,42 % C.	7,43 % H.	3,76 % N.

128711

6

Eksempel 17-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-2,2,3-trimetyl-5-kromanol

Metylbromid ble boblet ned i omrørt blanding av 18,0 g (0,75 mol) av magnesium og tørr eter under nitrogen inntil alt magnesium var oppløst. Eteren ble derpå destillert fra og samtidig erstattet med tørr anisol slik at volumet ble holdt konstant. Etter at all eteren var blitt fjernet, ble 27,6 g (0,075 mol) av 5-hydroksy-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-kumarin etter eksempelet beskrevet ovenfor, tilsatt dråpevis i anisoloppløsning. Når tilsetningen var fullstendig, ble blandingen omrørt og opphetet ved 100°C i 2 dager. Blandingen ble helt ned i et stort overskudd av 4n svovelsyre og dampdestillert for å fjerne anisol. Residuet ble ekstrahert med eter, vasket, tørket og inn-dampet så man fikk en rødaktig olje. Denne ble oppløst i 250 ml heptan, og 5 ml 48 % bromhydrogensyre ble tilsatt, og blandingen ble derpå behandlet under tilbakeløp i 6 timer. Etter avkjøling ble heptanet fjernet på en roterende fordamper og residuet ble ekstrahert med eter. Eterekstrakten ble vasket med natriumbikarbonatoppløsning, derpå med vann og tørket over natriumsulfat. Ved fordampning av eteren fikk man et gummiaktig residuum som krys-talliserte ved utgnidning med acetonitril, og man fikk 6,0 g 7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-2,2,3-trimetyl-5-kromanol, smp. 192 - 195°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{26}H_{37}O_2N$: 78,94 % C. 9,43 % H. 3,54 % N.
Funnet : 78,80 % C. 9,38 % H. 3,47 % N.

Eksempel 22,2-dimetyl-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol

En oppløsning av 5,0 g (0,0137 mol) 5-hydroksy-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-kumarin i henhold til eksempel 1 i anisol ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av metylmagnesiumbromid (fremstilt fra 3,3 g $\sqrt{0,138 \text{ mol}}$ magnesium som beskrevet i det foregående eksempel) i anisol. Da tilsetningen var fullstendig, ble blandingen omrørt og opphetet ved 50°C i 16 timer. Etter opparbeidelse på lignende måte som beskrevet i eksempel 1, fikk man et fast stoff som ble omkrystallisert fra acetonitril for å gi 2,9 g av 2,2-dimetyl-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol, smp. 85 - 90 °C. Det viste ultrafiolett absorpsjon

128711

ved 263 m μ $\gamma_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$ 10 000.

Analyse:

Beregnet for C₂₅H₃₃O₂N: 79,11 % C. 8,76 % H. 3,69 % N.
 Funnet : 78,84 % C. 8,57 % H. 3,54 % N.

Fremstilling av utgangsmaterialet:

2-hydroksy-7-metyl-4-(4-pyridyl)-kumarin

Til en blanding av 5,4 g metyl- β -okso-4-pyridinpropionat og 3,75 g orcinol ble tilsatt dråpevis under avkjøling 15 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen ble derpå behandlet med 6 ml fosforoksyklorid, alt ble tilsatt på én gang, og den viskøse oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og derpå helt ned i ammoniumhydroksydoppløsning som inneholdt is, og pH ble regulert til nøytral med kaliumbikarbonatoppløsning. Man fikk en fin utfelning som ble filtrert og omkrystallisert fra kokende etanol for å gi 6,5 g 5-hydroksy-7-metyl-4-(4-pyridyl)-kumarin, smp. 304 - 306°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₅H₁₁NO₃·1/2 H₂O: 68,7 % C. 4,58 % H. 5,35 % N.
 Funnet : 68,62% C. 4,63 % H. 5,42 % N.

Det viste ultrafiolett absorpsjon ved 314 m μ $\gamma_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$ 10 280. Strukturen ble bekreftet ved n.m.r. analyse.

Eksempel 3

4-(4-pyridyl)-2,2,7-trimetyl-2H-kromen-5-ol

En suspensjon a 2 g 5-hydroksy-7-metyl-4-(4-pyridyl)-kumarin i anisol ble tilsatt i små porsjoner til en oppløsning av metylmagnesiumbromid (fremstilt fra 1,9 g magnesium som beskrevet i eksempel 2) i anisol. Når tilsetningen var tilendebragt, ble blandingen omrørt og opphetet ved 50°C i 16 timer. Etter opparbeidelse på lignende måte som beskrevet i eksempel 2, fikk man et fast stoff som ble omkrystallisert fra metanol/acetonitril-blanding for å gi 0,7 g av 4-(4-pyridyl)-2,2,7-trimetyl-2H-kromen-5-ol, smp. 240 - 245°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₇H₁₇O₂N: 6,41 % H. 5,24 % N. 76,38 % C.
 Funnet : 6,31 % H. 5,42 % N. 76,20 % C.

Strukturen ble bekreftet ved n.m.r.analyse.

128711

Eksempel 4Fremstilling av 2,2-dietyl-7-n-heptyl-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol

7-n-heptyl-5-hydroksy-4-(4-pyridyl)-kumarin (6,75 g, 0,02 mol) ble tilsatt porsjonsvis til en omrørt løsning av etylmagnesiumbromid (0,06 mol) i tørr eter (120 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter spaltet ved at den ble helt ned i en løsning av ammoniumklorid og ekstrahert med eter. Det organiske sjikt ble skilt fra, tørket (MgSO_4) og inndampet, slik at man fikk et gult, fast stoff som ved krystallisasjon fra karbontetraklorid ga mellomproduktet triol (1,75 g), smp. $161 - 162^\circ\text{C}$. Dette mellomprodukt ble oppvarmet under tilbake-løp i iseddik i 1 time, avkjølt og helt ned i vann, slik at man fikk 2,2-dietyl-7-n-heptyl-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol (0,9 g, 12 %) isolert som hemihydratet med smp. $121 - 122^\circ\text{C}$ ut fra acetonitril.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: 77,3 % C. 8,8 % H. 3,6 % N.
 Funnet : 76,9 % C. 8,6 % H. 3,6 % N.

Eksempel 5Fremstilling av 2,2-dimetyl-7-n-heptadecyl-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol

Metyljodid (28,4 g, 0,2 mol) i tørr eter (15 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av magnesium-dreiespon (4,6 g, 0,2 mol) i tørr eter (125 ml) under en nitrogenstrøm. Da alt magnesium hadde reagert, ble 7-n-heptadecyl-5-hydroksy-4-(4-pyridyl)-kumarin (9,54 g, 0,02 mol) tilsatt uten løsningsmiddel i løpet av en halv time. Da tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time.

Blandingen ble helt ned i en mettet løsning av ammoniumklorid og ekstrahert med eter. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Inndampningsresten (8,45 g) ble oppløst i iseddik (50 ml) og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling ble den mørke væske helt under omrøring ned i natriumkarbonatløsning og utfellingsproduktet oppsamlet og krystallisert ut fra metanol slik at man fikk 2,2-dimetyl-7-n-heptadecyl-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol (4,88 g, 50 %), smp. $120 - 121^\circ\text{C}$.

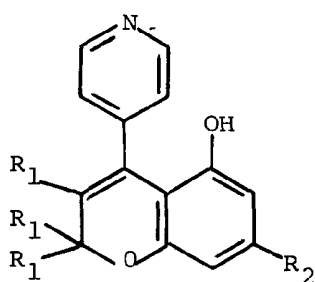
Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}_2$: 80,65 % C. 10,0 % H. 2,85 % N.
 Funnet : 80,5 % C. 10,0 % H. 2,7 % N.

128711

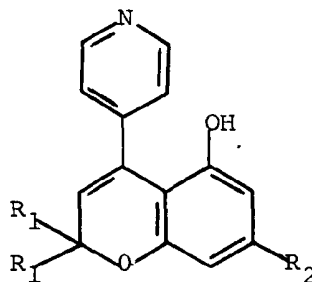
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk nyttige forbindelser av de generelle formler:



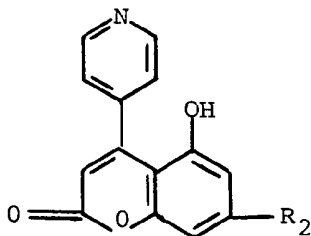
(I)

og



(II)

hvor R_1 er lavere alkyl med 1 - 6 C-atomer og R_2 er alkyl med 1 - 20 C-atomer, og deres syreaddisjonssalter, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse av formelen:



hvor R_2 har den ovenfor anførte betydning, bringes til å reagere med et lavere-alkyl-magnesiumhalogenid av formelen R_1MgX hvor R_1 har den foran angitte betydning og X er brom eller jod, hvorefter forbindelsen kan omdannes til syreaddisjonssaltet ved oppløsning av forbindelsen i en vandig løsning som inneholder den passende syre og isolering av saltet ved inndampning av oppløsningen.

2. Analogifremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av forbindelser av formel I, k a r a k t e r i s e r t ved at reaksjonen utføres ved ca. 100°C .

3. Analogifremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av forbindelser av formel II, k a r a k t e r i s e r t ved at reaksjonen utføres ved ca. 50°C .

Anførte publikasjoner:

V. Migrdichian: Organic Synthesis, Vol. 1. s. 571-2 (1960)