



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143029

DANMARK

(51) Int. Cl.³ G 07 D 491/00



(21) Ansøgning nr. 5575/73 (22) Indleveret den 15. okt. 1973

(24) Løbedag 15. okt. 1973

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 16. mar. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
16. okt. 1972, 298132, US
8. jun. 1973, 367027, US

-
- (71) ABBOTT LABORATORIES, 14th Street & Sheridan Road, North Chicago,
Illinois 60064, US.
- (72) Opfinder: Howard Bernard Wright, 4400 Elm Road, Gurnee, Illinois,
US: Bruce Wayne Horrom, 2117 N. Bonnie Brook Lane, Waukegan,
Illinois, US.

- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Firmaet Chas. Hude.

-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af benzopyranderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en forbedret fremgangsmåde til syntetisering af visse forbindelser af den klasse kemiske forbindelser, der almindeligvis betegnes som benzopyraner.

Disse benzopyraner er en nyttig klasse terapeutiske midler med virkning på centralnervesystemet, kardiovaskulære og analgetiske områder. Et af de problemer, man for tiden står overfor ved udvikling af benzopyranerne, er vanskeligheden og omkostningerne, som er forbundet med deres fremstilling. Vanskeligheden og omkostningerne er blevet forøget

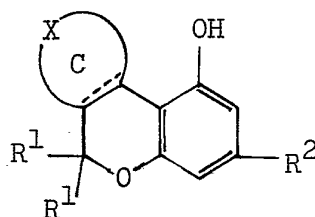
ved overgangen fra forsøg i laboratorieskala til forsøg i udviklingskala.

Fra U.S.A. patentskrifterne nr. 3.639.426 og nr. 2.298.459 kendes en fremgangsmåde, ved hvilken en substitueret resorcinol omsættes med en β -ketoester i nærværelse af en sur katalysator. Fra sidstnævnte patentskrift er det således kendt at omsætte en substitueret resorcinol med en ikke-cyklisk β -ketoester i nærværelse af benzensulfonsyre og phosphoroxychlorid, og fra førstnævnte patentskrift er det kendt at omsætte en substitueret resorcinol med en cyklisk β -ketoester i nærværelse af enten en blanding af koncentreret svovlsyre og phosphoroxychlorid eller phosphoroxychlorid alene, eventuelt i et organisk opløsningsmiddel.

Det har imidlertid vist sig, at anvendelsen af benzensulfonsyre i lighed med anvendelsen af svovlsyre har tendens til at medføre sulfo-
nering af det ønskede produkt, ligesom en væsentlig forkulning og
dekomponering af produktet finder sted, hvilket dels gør omsætningerne temmelig vanskelige at udføre, dels fører til formindskede udbytter.

Disse ulemper optræder ikke ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

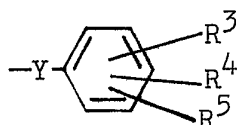
Benzopyranerne, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har den almene formel I



I

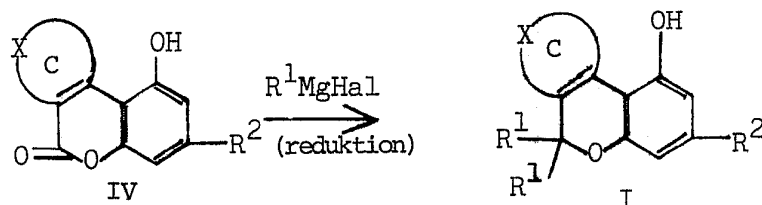
hvor C-ringen er en 5-leddet ring, når X er CH_2 , eller en fem- eller seksleddet ring, når X er S eller N, hvilken ring kan bære substituent-
ter på et carbonatom eller på heteronitrogenatomet, fortrinsvis en
methyl- eller benzylgruppe, eller hvor C-ringen er en quinuclidin-
ring, den stiplede linie betegner en fakultativ dobbeltbinding, R^1
er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, og R^2 er en alkylgruppe med
1-20 carbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3-8 carbonatomer, en lavere

alkylcykloalkylgruppe, hvor lavere alkyl står for en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller



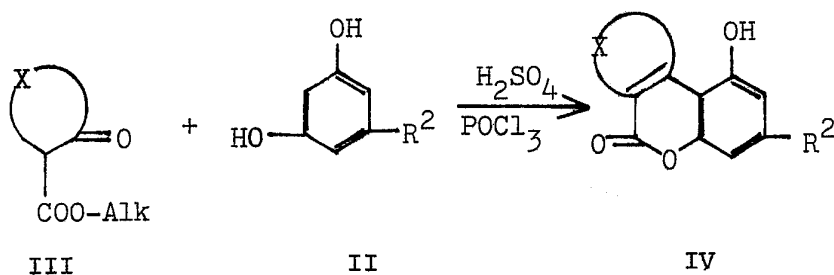
hvor R^3 , R^4 og R^5 er ens eller forskellige repræsentanter for gruppen omfattende hydrogen, halogen, trifluormethyl og alkylgrupper med 1-6 carbonatomer, og Y er en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-10 carbonatomer, og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Forbindelser med formel I fremstilles generelt ved omsætning af den tilsvarende pyron med et alkylmagnesiumhalogenid, eventuelt efterfulgt af reduktion af dobbeltbindingen i C-ringen som vist i følgende reaktionsskema:



hvor symbolerne R^1 , R^2 og X har den ovennævnte betydning, og Hal står for et halogenatom.

Forbindelserne med formel II er som nævnt tidligere blevet fremstillet ved omsætning af en substitueret β -ketoester (formel III) med en resorcinol (formel II) i en blanding af koncentreret svovlsyre og phosphoroxychlorid som i følgende reaktionsskema:



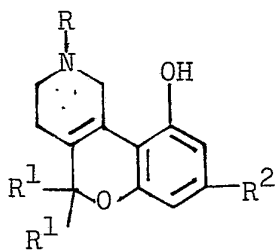
hvor symbolerne R^2 og X har den ovennævnte betydning, og Alk betegner en alkylgruppe.

Omsætningen ovenfor skrider frem med vanskelighed, og udbytterne er forholdsvis lave af mange årsager. Svovlsyren har tendens til at sulfonere det ønskede produkt, og der sker en ret kraftig forkulning og

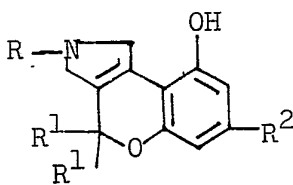
dekomponering af produktet, hvilket gør oparbejdningen temmelig vanskelig. Når svovlsyre anvendes, forbliver reaktanterne endvidere som en opslæmning i et stykke tid, og det er vanskeligt at bringe reaktanterne i opløsning.

Det har vist sig, at methansulfonsyre, når kondensationen af resorcinol og β -ketoester udføres i methansulfonsyre, opløser reaktanterne, afkorter reaktionstiden, gør reaktionsblandingen lettere at behandle og forøger udbytterne med mindst 20 til 30%, samt at man undgår forkulning.

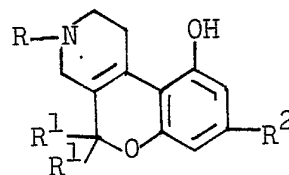
Denne fremgangsmåde har vist sig at være særlig nyttig til fremstilling af følgende illustrative klasser benzopyraner:



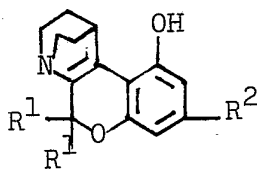
(A)



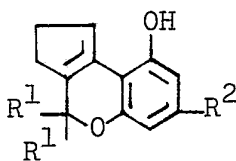
(B)



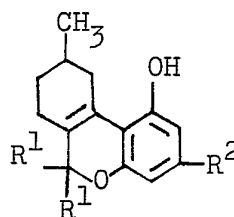
(C)



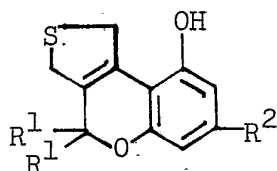
(D)



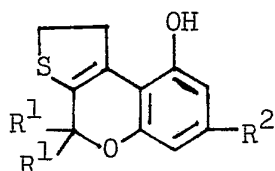
(E)



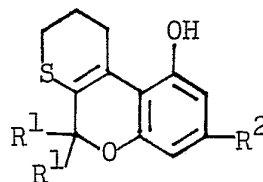
(F)



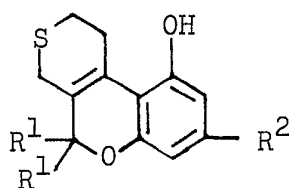
(G)



(H)



(I)



(J)

hvor symbolerne R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, og R er den eventuelle substituent på C-ringen.

Fremstillingen af (A) og mellemproduktet derfor er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.576.798. Fremstillingen af (B) og mellemprodukter derfor er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift P 2.035.363, fremstillingen af (C) og mellemprodukter derfor er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.635.933, fremstillingen af (D) og mellemprodukter derfor er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.493.579, fremstillingen af (E) og mellemprodukter derfor er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.493.579, og fremstillingen af (F) og mellemprodukter derfor er beskrevet af Adams et al., J. Am. Chem. Soc., 62, 2245 og 2407 (1940) og Mechoulam et al., J. Am. Chem. Soc., 89, 4552 (1967). Fremstillingen af (G), (H), (I) og (J) og mellemprodukter derfor er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 755.213.

Ved udførelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelserne med formlen II og III, resorcinolen og β -ketoesteren i overensstemmelse med fremgangsmåden, der er beskrevet i de ovenfor nævnte patentskrifter og artikler. Resorcinolen og β -ketoesteren kondenseres derefter, f.eks. i nærværelse af et overskud på 5-10 mol methansulfonsyre ved en temperatur under 35°C og fortrinsvis ikke lavere end 0°C i et tidsrum fra 24 til 192 timer. Der opnås optimale resultater, hvis omsætningen gennemføres i et tidsrum på 120 timer ved stuetemperatur ($24-26^{\circ}\text{C}$). Det resulterende mellemprodukt omdannes derefter til den tilsvarende benzopyran ved hjælp af fremgangsmåder, som er angivet i de ovennævnte litteratursteder, nemlig ved omsætning af pyronen med alkylmagnesiumhalogenid til opnåelse af slutpyranen. I tilfælde af (A), (B) og (C) fremstilles N-benzylmellemproduktet, Grignard-omsætningen udføres med N-benzylpyronen til dannelse af N-benzylpyranen, og eventuelt fjernes benzylgruppen derpå og erstattes med de ønskede andre substituentter.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen yderligere.

Eksempel 1.

Fremstilling af 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-pentan.

En opløsning af 77 g 3-(4-fluorphenyl)propylbromid i 300 ml ether blev dråbevis i løbet af 2 timer sat til en under tilbagesvaling værende opløsning af 10 g magnesium i 100 ml ether. Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i yderligere 30 minutter efter, at tilsætningen var afsluttet. En opløsning af 68 g 3,5-dimethoxyacetophenon i 100 ml ether blev derefter dråbevis sat til reaktionsblandingen, og reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 1/2 time. Der blev til reaktionsblandingen dråbevis sat 300 ml af en mættet ammoniumchloridopløsning under omrøring. Lagene blev skilt, og det vandige lag blev ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat, og etheren blev fjernet i vakuum til dannelse af en olie. Yderligere 111,7 g 3-(4-fluorphenyl)propylbromid blev oparbejdet på den ovenfor angivne måde. Produkterne fra begge gennemførelser blev hydrogenet i ethanol-HCl under anvendelse af palladium som katalysator. Opløsningsmidler og katalysatoren blev fjernet og råmaterialet destilleret, hvilket resulterede i 169,0 g 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)pentan, kogepunkt 145-155°C/0,05 mm Hg.

Analyse: Beregnet for $C_{19}H_{23}O_2F$: C 75,60; H 7,69
fundet: C 75,87; H 7,98.

Fremstilling af 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)pentan.

50 g af den som ovenfor anført fremstillede 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)pentan, 450 ml eddikesyre og 180 ml 48% HBr i vand blev blandet. Blandingen blev under afkøling mættet med hydrogenbromidgas (ca. 1/2 time). Reaktionsblandingen blev anbragt i et bad ved 87°C og omrørt i 17 timer. Reaktionsblandingen blev derefter koncentreret i vakuum, og resten neutraliseret med K_2CO_3 og $NaHCO_3$, ekstraheret med ether, behandlet med trækul og $MgSO_4$ og filtreret, hvilket resulterede i 45 g 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)pentan som en brun olie, som destillerer ved 180°C/0,01 mm Hg.

Analyse: Beregnet for $C_{17}H_{25}O_2F$: C 74,20; H 6,98
 fundet: C 73,56; H 7,04.

Fremstilling af 2-benzyl-8-(4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl)-10-hydroxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyrano[3,4-d]-pyridin, hydrochlorid.

Til 45 g 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)pentan opløst i 100 ml methansulfonsyre blev der i portioner tilsat 57 g 1-benzyl-3-keto-4-carbethoxypyridin, hydrochlorid. Der blev under omrøring tilsat 68 g $POCl_3$, og opløsningen blev omrørt i 5 dage ved stuetemperatur. Vand (300 ml) og 180 ml $CHCl_3$ blev derefter tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter. Efter tilsætning af 100 ml 15% NaOH blev reaktionsblandingen omrørt i yderligere 10 minutter. $CHCl_3$ -laget blev skilt fra og ekstraheret med 10% HCl. $CHCl_3$ -laget blev indampet, og CH_3CN blev sat dertil, hvilket resulterede i 55 g af det ønskede produkt som hydrochloridsaltet, smp. 254-256°C.

Teoretisk: C 70,80; H 6,14; Cl 6,97; N 2,75
 Fundet: C 70,15; H 6,17; Cl 7,23; N 2,74.

Fremstilling af 2-benzyl-5,5-dimethyl-8-(4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl)-10-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyran[3,4-d]pyridin

65 g af den som ovenfor anført fremstillede 2-benzyl-8-(4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl)-10-hydroxy-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyran[3,4-d]pyridin, hydrochlorid blev suspenderet i 300 ml $CHCl_3$. Efter tilsætning af en $KHCO_3$ -opløsning blev reaktionsblandingen omrørt i 30 minutter. Chloroformlaget blev skilt fra, tørret over $MgSO_4$, indampet, optaget i benzen og atter indampet. Koncentratet blev optaget i 185 ml varm anisol, og den resulterende opløsning blev dråbevis sat til en opløsning af CH_3MgBr i anisol (fremstillet ved at sætte 180 g CH_3Br i 500 ml ether til 40 g Mg i 150 ml ether, afdampe etheren og tilsætte 300 ml anisol). Reaktionsblandingen blev henstillet nat-ten over ved 62°C. Vand (200 ml) blev tilsat langsomt efterfulgt af 400 ml 10% H_2SO_4 . Anisolen blev fjernet ved dampdestillation, og det resulterende faste stof blev optaget i chloroform, neutraliseret med $KHCO_3$, tørret over $MgSO_4$ og indampet, og produktet (36,5 g), smp. 188-190°C, krystalliserede fra CH_3CN .

Eksempel 2.

1,4-ethano-5-oxo-8-[4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyran[3,4-b]-pyridin, hydrochlorid.

Ethyl-3-quinuclidinon-2-carboxylat, hydrochlorid (20,0 g) blev tilsat i portioner til 22,9 g 5-(4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl)-resorcinol i 37 ml methansulfonsyre og 24 ml phosphoroxychlorid. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 5 dage. Til den omrørte blanding blev der tilsat 20 ml chloroform og 200 ml vand. Reaktionsblandingen blev omrørt i 20 minutter, hvorefter der dannedes tre lag. Vandlaget blev fjernet og blandingen ekstraheret med mere vand. Det midterste lag blev derefter fjernet og koncentreret i vakuum. Tilsætning af CH_3CN gav et fast stof, som krystalliserede fra tetrahydrofuran til dannelse af 16,4 g af mellemproduktet som et hvidt fast stof, smp. $271-281^\circ\text{C}$, som gav én plet ved tyndtlagskromatografi.

Analyse, beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{ClF}$:	C	67,55;	H	6,14;	N	3,15;
	Cl	8,00,				
fundet:	C	67,63;	H	6,22;	N	3,10;
	Cl	7,98.				

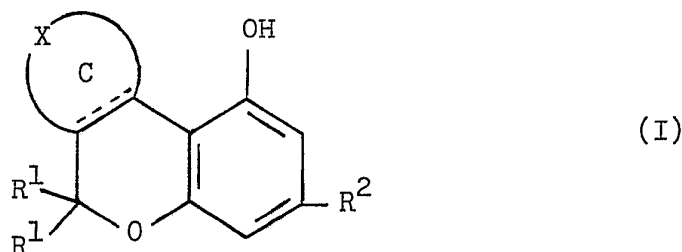
5,5-dimethyl-1,4-ethano-8-[4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyran[3,4-b]-pyridin, hydrobromid.

1,4-ethano-5-oxo-8-[1-(4-p-fluorphenyl-1-methylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyran[3,4-b]-pyridin, hydrochlorid (13 g) blev omrørt med chloroform, vand og kaliumbicarbonat i 30 minutter. Chloroformlaget blev skilt fra og afdampet i vakuum. Koncentratet blev optaget i benzen, koncentreret til tørhed, opløst i 80 ml anisol og tilsat til en opløsning af 100 ml 3 molær CH_3MgBr i ether og 100 ml anisol. Reaktionsblandingen blev omrørt under en nitrogenatmosfære ved 37°C i 18 timer. Vand (60 ml) blev tilsat langsomt til reaktionsblandingen under afkøling efterfulgt af 80 ml 20% svovlsyre. Anisolen blev fjernet ved dampdestillation, og det resulterende faste stof blev rekrySTALLiseret fra CH_3CN , hvilket gav 10,7 g af produktet, smp. $284-286^\circ\text{C}$.

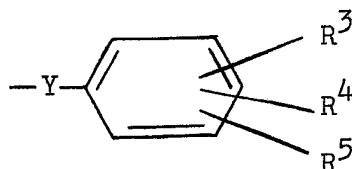
Analyse, beregnet for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NFO}_2\text{Br}$:	C	64,19;	H	6,63;	N	2,78
Fundet:	C	64,00;	H	6,74;	N	2,82.

P a t e n t k r a v.

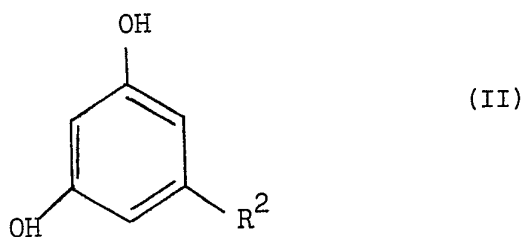
Fremgangsmåde til fremstilling af benzopyranderivater med den almene formel



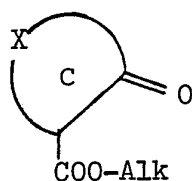
hvor C-ringen er en femleddet ring, når X er CH₂, eller en fem- eller seksleddet ring, når X er S eller N, hvilken ring kan bære substituentter på et carbonatom eller på heteronitrogenatomet, fortrinsvis en methyl- eller benzylgruppe, eller hvor C-ringen er en quinuclidinring, den stiplede linie betegner en fakultativ dobbeltbinding, R¹ er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, og R² er en alkylgruppe med 1-20 carbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3-8 carbonatomer, en lavere alkylcykloalkylgruppe, hvor lavere alkyl står for en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller



hvor R³, R⁴ og R⁵ er ens eller forskellige repræsentanter for gruppen omfattende hydrogen, halogen, trifluormethyl og alkylgrupper med 1-6 carbonatomer, og Y er en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-10 carbonatomer, ved omsætning af en substitueret resorcinol med den almene formel

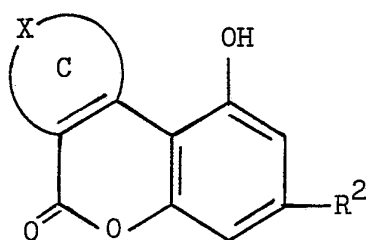


hvor R² har ovennævnte betydning, med en β-ketoester med den almene formel



(III)

hvor C -ringen har ovennævnte betydning, og Alk betyder alkyl, i nærværelse af en sur katalysator til dannelsen af et pyronmellemprodukt med formlen



(IV)

hvor R^2 og C -ringen har ovennævnte betydning, som på i og for sig kendt måde omdannes til det tilsvarende slutprodukt med formlen I, hvor den stiplede linie betegner en dobbeltbinding, ved hjælp af alkylmagnesiumhalogenid, hvor alkyl er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, hvorefter dobbeltbindingen i C -ringen om ønsket reduceres til en enkeltbinding, k e n d e t e g n e t ved, at den sure katalysator er methansulfonsyre og phosphoroxychlorid.

Fremdragne publikationer:

USA patenter nr. 2298459, 3639426.