

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

(11) 995706

К ПАТЕНТУ



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 01.08.78 (21) 2644251/23-04
(23) Приоритет - (32) 30.06.78
(31) 25157A/78 (33) Италия
Опубликовано 07.02.83. Бюллетень № 5
Дата опубликования описания 09.02.83

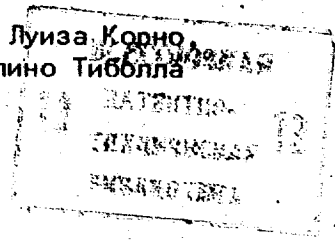
(51) М. Кл.³
С 07 D 311/22//
А 61 К 31/35
(53) УДК 547.814.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Джанфедерико Дория, Чирако Ромео, Мария Луиза Корно,
Франческо Лаурия, Пьеро Сберзе и Марчеллино Тибблла
(Италия)

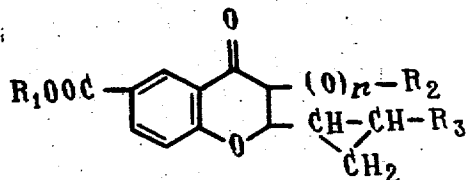
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Фармиталия Карло Эрба С.п.А"
(Италия)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЦИКЛОПРОПИЛХРОМОНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых соединений 2-цикло-
пропилхромон формулы I.



где R₁ - атом водорода или низший
алкил, незамещенный или за-
мещенный алканоилоксигруп-

пой C₂-C₅ или группой -N $\begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$

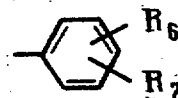
где R₄ и R₅ - независимо
друг от друга атом водорода
или низший алкил;

R₂ - низший алкил или алкенил
C₃-C₄;

n - целое число, равное 0 или 1;

R₃ - фурил, пиридил или тиенил,
и все эти радикалы незаме-

щенные или замещенные мети-
лом или группой



где R₆ и R₇ - независимо
друг от друга атом водорода
или группа -(O)_n-R₈, где
R₈ - алкил C₁-C₆ и n₁ - це-
лое число, равное 0 или 1,
или их солей.

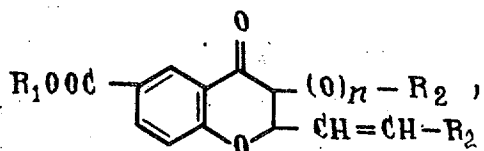
Эти соединения обладают ценными
биологически активными свойствами.

Способ основан на известной реак-
ции образования трехчленного углево-
дородного цикла действием на олефин
активной метиленовой группы [1].

Цель изобретения - получение но-
вых соединений 2-циклопропилхромон
формулы I, обладающих противоаллерги-
ческой активностью.

Поставленная цель достигается тем,
что согласно способу получения 2-цик-

лопропилхромонов или их солей, соединение формулы II



где R_1 , R_2 , R_3 и n имеют указанные значения, или его соль подвергают взаимодействию с метилидом диметилсульфония в среде инертного органического растворителя, выбранного из группы, включающей диметилсульфоксид, диметилформамид и диоксан, или их смеси, при $20-50^\circ\text{C}$ и выделяют целевой продукт в свободном виде, или в виде сложного эфира, или в виде соли, или при желании соль переводят в кислоту, или при желании кислоту переводят в соль, или при желании соединение формулы I, где R_1 - атом водорода, переводят в соединение формулы I, где R_1 - низший алкил, или при желании соединение формулы I, где R_1 - низший алкил, переводят в соединение формулы I, где R_1 - атом водорода.

Соединения формулы I могут иметь цис- или транс-конфигурацию (предпочтительно транс-конфигурацию). Циклизацию проводят в присутствии кислотного катализатора, например хлористоводородной, иодистоводородной, серной или муравьиной кислоты.

Соединения формулы I характеризуются противоаллергической активностью и могут использоваться в качестве препаратов для предотвращения и лечения всех заболеваний аллергической природы, например бронхиальной астмы, аллергического ринита, сенной лихорадки, крапивницы и дерматозов. Противоаллергическая активность соединений формулы I подтверждается при про-

ведении теста на пассивную повышенную чувствительность кожного покрова (теста из ППЧКП) крыс, проводимого в соответствии с методикой Goose J, and Blair A.M.J.N., а также при пероральном введении.

В таблице представлены величины активности, полученные в ходе теста на ППЧКП крыс после перорального введения для ряда соединений формулы I в сопоставлении с известным противоаллергическим препаратом кромолин-натрием (синоним Disodium Cromoglycate - DSCG).

Значения активности выражены для величины K_B , определенной как дозировка активного соединения, способная снизить на половину активность сыворотки, используемой для сенсibilизации.

$$K_B = \frac{B}{DR - 1}$$

где B - дозировка соединения-антагониста, мг/кг; DR - коэффициент дозировки (антилогарифм расстояния между логарифмическими функциями эффекта дозировки для сыворотки при наличии и в отсутствии антагониста). Величина K_B в данном случае принята потому, что она не зависит как от дозировки препарата, так и от концентрации реагента, используемого для сенсibilизации. Чем ниже значение K_B , тем выше противоаллергическая активность.

Примечание: К 13423-транс-6-карбокси-8-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон;

К 13262 транс-6-карбокси-3-пропил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон;

К 13449 транс-6-карбокси-8-пропил-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон;

К 13456-транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон.

Соединение	Время предварительной обработки, мин	Противоаллергическая активность K_B , мг/кг, перорально
К 13423	15	0,48
К 13262	15	4,3
К 13449	15	4,56
К 13456	15	5,62
Кромолиндинатрий	15	> 200

Противоаллергическая активность определялась по подавлению IgE - опосредствованной ППЧКП в соответствии с методикой Goose J, и Blair A. M. J. N, при использовании антител, выработанных у крыс в соответствии с методикой Mota J, Immunology.

Испытуемые соединения предписывались перорально за 15 мин до введения антигена (для каждой дозировки использовали минимум 6 животных). Для соединения формулы I оценивали семи-суточную индикативную острую токсичность после перорального приема. Например, для соединения K 13262 наблюдалась LD₅₀ > 400 мг/кг для крыс.

Кроме того, соединения формулы I обладают противоязвенной активностью. Это подтверждается подавлением вызванных стрессовыми состояниями язв у крыс, подвергающихся ограничению подвижности в водяной ванне при 25°C 40 мин в соответствии с методикой, описанной Takagi K. и Okabe S.

Соединения формулы I обладают также бронхорасширительной активностью (устраняют бронхоспазмы, вызванные введением морским свинкам гистамина).

Соединения формулы I вводят обычным путем, например перорально и парэнтерально, при суточной дозировке предпочтительно 0,5-15 мг/кг, или с помощью ингаляций при суточной дозировке 0,5-100 мг (предпочтительно 0,5-25 мг) или местно, например, в виде крема, содержащего 0,5-5 мг (предпочтительно 1-2 мг) активного действующего начала на 100 мг крема. Характер фармацевтических препаратов, содержащих соединения формулы I, вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями зависит от метода введения.

Препараты составляют обычным путем с применением обычных ингредиентов. Например, соединения формулы I вводят в виде водных или масляных растворов или суспензий, аэрозолей, а также порошков, таблеток, пилюль.

Для перорального приема фармацевтические препараты, содержащие соединения формулы I, приготавливают в виде таблеток, пилюль или желатиновых капсул, которые содержат активное вещество вместе с разбавителями, такими как лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза; смазками, например кремнеземом, тальком,

стеариновой кислотой, стеаратом магния или кальция, и/или полиэтиленгликолями; или они содержат также связующие, такие как крахмалы, желатины, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гуммиарабик, трагакант, поливинилпирролидон; распадающиеся вещества, такие как крахмалы, альгиновая кислота, альгинаты, крахмальный гликолят натрия; газифирующие смеси; красители; подсластители; смачивающие вещества, такие как лецитин, полисорбиты, лаурилсульфаты; и в общем случае нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Указанные фармацевтические препараты приготавливают известным путем, например с помощью смешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахаром или пленками.

Для лечения аллергической астмы соединения формулы I вводятся путем ингаляции. Соответствующие препараты представляют собой суспензию или раствор активного ингредиента, предпочтительно в виде соли, такой как натриевая соль, в воде и предназначены для введения с помощью обычного распылителя. Кроме того, препараты могут использоваться в виде суспензии или раствора активного ингредиента в обычном сжиженном пропелленте, таком как дихлордифторметан или дихлортетрафторэтан, и предназначены для введения с помощью находящегося под давлением баллона, т.е. аэрозольной упаковки. Если медикамент нерастворим в пропелленте, требуется добавление совместного растворителя, например этанола, дипропиленгликоля, изопропилмиристата, и/или поверхностно-активного вещества в полученный состав с целью суспендирования медикамента в среде пропеллента. К подобным поверхностно-активным веществам относятся например, неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как лецитин.

Соединения формулы I также применяются в виде порошков с помощью распылительного приспособления, в этом случае тонкоизмельченные частицы порошков активного ингредиента смешиваются с разбавителем, таким как лактоза.

Кроме того, соединения формулы I предписываются для введения с помо-

щью подкожных или внутривенных инъекций.

Соединения формулы I находят применение в составах для местного наружного нанесения, например в виде кремов, лосьонов или паст, с целью лечения дерматологических заболеваний. Для подобных составов активный ингредиент смешивается с маслоподобными или эмульгирующими воспринимающими средами.

Пример 1. Метил-3-валероил-4-оксибензоат (9 г), растворенный в безводном бензоле (100 мл) и пиридине (10 мл), вводят в реакцию взаимодействия с 2-фенилциклопропил-1-карбонилхлоридом при комнатной температуре 20 ч. Органический раствор промывают разбавленной HCl, 5% NaHCO₃ и водой, затем упаривают до сухого остатка в вакууме с получением масла (17 г), которое растворяют в 2-бутаноле (150 мл) и реагируют с безводным K₂CO₃ (18,6 г) в ходе перемешивания при температуре кипения с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения реакцию смесь выливают в лед с водой и экстрагируют этилацетатом после нейтрализации, органическую фазу отделяют и упаривают в вакууме до сухого остатка с получением неочищенного материала (15,4 г), который обрабатывают 99%-ной муравьиной кислотой (30 мл) при температуре кипения с обратным холодильником 30 мин. После охлаждения реакцию смесь выливают в лед с водой и осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из этилацетата, получая транс-6-карбометокси-3-пропил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон (6,7 г) с т.пл. 171-173°C, который вводят в реакцию с 1% KOH в 95%-ном этанольном растворе (105 мл) при температуре кипения с обратным растворителем 30 мин. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 23% HCl, концентрируют в вакууме и разбавляют ледяной водой, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилацетата.

Получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон (5,4 г), т.пл. 195-196°C.

Используя аналогичную методику и исходя из подходящих 3-алканойл-4-ок-

си-бензоатов, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-этил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 217-218°C;

транс-6-карбокси-3-бутил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 198-199°C.

Пример 2. Используя методику примера 1 и исходя из подходящих транс-2-арилциклопропил-1-карбонилхлоридов, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-этил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 226-228°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)циклопропил]-хромон, т.пл. 206-207°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(4-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 215-216°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 177-178°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 161-163°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 158-160°C.

Пример 3. Используя методику примера 1 и исходя из подходящих транс-2-гетероарилциклопропил-1-карбонилхлоридов, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 166-169°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 179-181°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 196-197°C.

Пример 4. Иодид триметилсульфоксония вводят в реакцию взаимодействия с 50%-ным гидридом натрия (0,86 г) в диметилформамиде (40 мл) в ходе перемешивания при комнатной температуре 1 ч, затем добавляют раствор транс-6-карбометокси-3-пропил-2-(2-метилстирил)-хромона (5 г) в диметилформамиде (50 мл). Смесь реагирует в ходе перемешивания при комнатной температуре 90 мин, затем ее разбавляют ледяной водой и экстрагируют этилацетатом; органический слой

промывают 5% NaHCO_3 и водой до нейтральной реакции. Упаривание до сухого остатка в вакууме и перекристаллизация из метанола дает транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (2,4 г) с т.пл. 137-138°C, который реагирует с 1% KOH в 95%-ном этанольном растворе (40 мл) при температуре кипения с обратным холодильником 30 мин. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 23% HCl , концентрируют в вакууме и разбавляют водой, осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Перекристаллизация из метанола дает транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (1,8 г) с т.пл. 206-207°C; ИК-спектр ν ($\text{C}=\text{O}$) кислоты - 1710, 1690 cm^{-1} ; ν ($\text{C}=\text{O}$) хромона - 1645 cm^{-1} .

Используя аналогичную методику, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропил-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 195-196°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 177-178°C;

транс-6-карбокси-8-пропил-2-[2-(4-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 215-216°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 161-163°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 158-160°C;

транс-6-карбокси-3-аллил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 189-190°C;

транс-6-карбокси-3-этил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 226-228°C;

транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(3-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 115-117°C;

транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 125-127°C.

Пример 5. Иодид триметилсульфоксония (2,86 г) вводят в реакцию взаимодействия с 50%-ным гидридом натрия (0,62 г) в диметилформамиде (30 мл) при перемешивании при комнатной температуре 2 ч, затем добавляют раствор транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-винил]-хромона (3,52 г) в диметилформ-

амиде (30 мл). Смесь реагирует при перемешивании при комнатной температуре 90 мин, затем ее разбавляют ледяной водой, подкисляют 2 н. HCl и экстрагируют этилацетатом; органический слой промывают 5% NaHCO_3 и водой до нейтральной реакции. Упаривание до сухого остатка в вакууме и кристаллизация из метанола дает транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон (2,2 г) с т.пл. 138-139°C, который реагирует с 1% KOH в 95%-ном этанольном растворе (40 мл) при температуре кипения с обратным холодильником 30 мин. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 10% NaH_2PO_4 , концентрируют в вакууме и разбавляют водой; осадок отфильтровывают и промывают водой.

Кристаллизация из изопропанола дает транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон (1,5 г), т.пл. 166-169°C.

Используя аналогичную методику, получают следующие соединения:

транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 151-153°C;

транс-6-карбокси-8-пропил-2-[2-(5-метил-2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 179-181°C;

транс-6-карбометокси-8-пропил-2-[2-(2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 159-161°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 196-197°C;

транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 180-182°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 209-210°C.

Пример 6. Иодид триметилсульфоксония (2,86 г) вводят в реакцию взаимодействия с 50%-ным гидридом натрия (0,62 г) в диметилформамиде (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре 1 ч, затем добавляют раствор транс-6-карбокси-3-пропил-2-(2-метилстирил)-хромона натриевой соли (3,7 г) в диметилформамиде (50 мл). Смесь реагирует при перемешивании при комнатной температуре 18 ч, затем ее разбавляют ледяной водой и подкисляют 23% HCl , осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Кристаллизация из метанола дает транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (1,85 г) с т.пл. 206-207°C.

Используя описанную методику, получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромона трет-бутиловый эфир, маслообразный продукт. ИК-спектр: ν (C=O) эфира - 1720 см^{-1} ; ν (C=O) хромона - 1645 см^{-1} .

Пример 7. Трет-бутиловый эфир транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2'-метилфенил)-циклопропил]-хромона (4,3 г) вводят в реакцию с трифторуксусной кислотой (30,2 мл) при комнатной температуре 6 ч. Трифторуксусную кислоту отгоняют в вакууме и остаток разбавляют ледяной водой; осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Кристаллизация из этанола дает транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (3,2 г) с т.пл. 206-207°C.

Используя аналогичную методику, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 153-160°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 161-163°C.

Пример 8. Трет-бутиловый эфир транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромона (4,25 г);

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 177-178°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 161-163°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 158-160°C;

транс-6-карбокси-3-аллил-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон.

Пример 9. Используя методику примера 6, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-3-фурил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 166-169°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 179-181°C.

Пример 10. Используя методику примеров 4 и 5 и исходя из подходящих трет-бутиловых эфиров транс-6-карбокси-3-пропил-2-замещенных хромонов, получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона трет-бутиловый эфир, маслообразный продукт; ИК-спектр: ν (C=O) эфира 1710 см^{-1} ; ν (C=O) хромона 1640 см^{-1} ; вводят в реакцию с иодидом триметилсилила (2 г = 1,42 мл) в четыреххлористом углероде (50 мл) в атмосфере азота при перемешивании при комнатной температуре 2 ч, а затем при 50°C 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этиловым эфиром и экстрагируют 2% NaHCO_3 ; водный слой отделяют и подкисляют добавлением 23% HCl . Осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Кристаллизация из изопропилового спирта дает транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон (2,35 г), т.пл. 166-169°C.

Аналогично получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-тиенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 179-181°C.

Пример 11. Используя методику примеров 4, 6, 8, 9 и исходя из подходящих транс-6-карбокси- и транс-5-карбалокси-3-алкокси-2-стирил-хромонов, получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-этокси-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 178-180°C;

транс-6-карбокси-3-бутокси-2-(2-фенилциклопропил)-хромон;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 207-208°C.

Пример 12. Используя методику примеров 5, 7, 8 и 10 и исходя из подходящих транс-6-карбокси- и транс-6-карбалкокси-3-алкокси-2-(2-гетероарилвинил)-хромонов, получают транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 145-146°C.

Пример 13. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (8 г) вводят в реакцию с этилиодидом (5,4 г) и безводным K_2CO_3 (6,3 г) в диметилформамиде (70 мл) при перемешивании при комнат-

ной температуре 4 ч. После разбавления ледяной водой осадок отфильтровывают и кристаллизуют из изопропилового эфира.

Получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона этиловый эфир (7,8 г), т.пл. 118-120°C.

Аналогично получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромона этиловый эфир, т.пл. 76-78°C.

Пример 14. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (5 г) вводят в реакцию с хлорметилпивалатом (5 мл) и триэтиламино (2 мл) в диметилформамиде (40 мл) при 70°C 2 ч. После охлаждения смесь разбавляют ледяной водой и экстрагируют этилацетатом, органический слой промывают 5% NaHCO₃ и водой. После упаривания в вакууме до сухого остатка последний перекристаллизуют из изопропилового эфира.

Получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона пивалоилоксиметилловый эфир (3,65 г); ИК-спектр ν (C=O) эфира 1735 см⁻¹, ν (C=O) хромона 1640 см⁻¹.

Пример 15. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (3,6 г) вводят в реакцию с 1-хлор-2-диэтиламиноэтаном (2,7 г) и безводным K₂CO₃ (2,8 г) в диметилформамиде (40 мл) при перемешивании при 20°C 8 ч. После разбавления водой осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Перекристаллизация из изопропилового эфира дает 2-диэтиламиноэтиловый эфир транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона (2,2 г), т.пл. 89-90°C.

Пример 16. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (12 г) вводят в реакцию с тионилхлоридом (6 мл) в диоксане (120 мл) при комнатной температуре 3 ч, а затем смесь упаривают до сухого остатка в вакууме. Остаток растворяют в диоксане (80 мл) и триэтиламин (2 мл) и реагирует с 2-диэтиламиноэтанолом (4 мл) при комнатной температуре 20 ч. После разбавления водой осадок отфильтровывают, растворяют в этиловом эфире (100 мл) и обрабатывают стехиометрическим количеством HCl в эфире; осадок отфильт-

ровывают, промывают этиловым эфиром и растворяют в воде.

Подщелачиванием с помощью K₂CO₃ и фильтрованием получают 2-диэтиламиноэтиловый эфир транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона (7,8 г), т.пл. 89-90°C; ИК-спектр: ν (C=O) эфира 1720 см⁻¹; ν (C=O) хромона 1640-1610 см⁻¹.

Пример 17. Триметилсульфониййодид (2,3 г) вводят в реакцию 50%-ным гидридом натрия (0,5 г) в диметилформамиде (30 мл) при перемешивании при комнатной температуре 1 ч, затем добавляют раствор транс-6-карбокси-3-пропил-2-стирилхромона-2-диэтиламиноэтилового эфира (3,5 г) в диметилформамиде (20 мл). Смесь реагирует при перемешивании при комнатной температуре 90 мин, а затем ее разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом; органический слой промывают водой и упаривают до сухого остатка в вакууме. Остаток (2,9 г) очищают хроматографией в колонке с SiO₂-набивкой и использованием в качестве элюента смеси бензол-этилацетат-триэтиламин 90:10:0,2.

Получают 2-диэтиламиноэтиловый эфир транс-6-карбокси-3-пропил-2-(2-фенилциклопропил)-хромона (1,7 г) т.пл. 92-94°C.

Аналогичным путем получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона-2-диэтиламиноэтиловый эфир, т.пл. 89-90°C.

Пример 18. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон (5,15 г) вводят в реакцию с NaHCO₃ (1,25 г) в воде (30 мл) при 100°C до завершения растворения. После охлаждения до 5°C получают осадок, который отфильтровывают и промывают ледяной водой.

Получают натриевую соль транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромона (4,3 г), т.пл. 300°C.

Пример 19. Проводят реакцию между йодидом триметилсульфония (1,1 г) и 50%-ным раствором гидрида натрия (0,24 г) в диметилформамиде (20 мл) при перемешивании при комнатной температуре 1 ч, затем добавляют раствор транс-6-карбоксиметокси-3-этокси-2-[2-(2,3-диметоксифенил)-этинил]-хромона, т.пл. 179-181°C (1,55 г) в диметилформамиде (20 мл).

Смесь реагирует при перемешивании при комнатной температуре 6 ч, затем ее разбавляют ледяной водой; осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтрального значения. Полученный таким образом транс-6-карбометокси-3-этокси-2-[2-(диметоксифенил)-циклопропил]-хромон (1,1 г, т.пл. 115-117°C) реагирует с 1% KOH в 95%-ном этанольном растворе (29 мл) при температуре начала стекания флегмы 10 мин. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 37% HCl, концентрируют в вакууме и разбавляют ледяной водой; полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Получают 0,6 г транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(2,3-диметоксифенил)-циклопропил]-6-карбокси-3-этокси-2-(2,3-диметоксифенил)-циклопропил]-хромона, т.пл. 166-168°C.

По аналогичной методике получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(3-диметоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 164-165°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(метокси-3-этоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 203-204°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(2,5-диметоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 190-192°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2-этокси-5-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 156-157°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(2,5-диметилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 187-188°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2,5-диметилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 160-161°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2,5-диметоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 164-165°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(3-этоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 169-171°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(4-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 220-221°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 178-180°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(3-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 162-163°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(4-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 197-198°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 154-156°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(3-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 159-162°C;

транс-6-карбокси-3-метокси-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 178-182°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 154-155°C;

транс-6-карбокси-3-аллилокси-2-(2-фенилциклопропил)-хромон, т.пл. 156-157°C.

Пример 20. По методике примера 19 из подходящих замещенных транс-6-карбометокси-3-пропил-2-(фенилэтилен)-хромон получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(4-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 209-210°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-этоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 185-187°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-этокси-5-метоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 165-167°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(3,5-диметоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 162-163°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2,4-диметоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 233-234°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2,3-диэтоксифенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 180-182°C.

Пример 21. Проводят реакцию между иодидом триметилсульфоксония (3,46 г) и 50%-ным раствором гидрида натрия (0,76 г) в диметилформамиде (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре 2 ч. Добавляют раствор транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-этилен]-хромона, т.пл. 161-164°C (3,8 г) в диметилформамиде (50 мл). Полученная смесь реагирует при перемешивании при комнатной температуре 6 ч, после чего ее разбавляют ледяной водой. Осадок экстрагируют этилацетатом и полученный раствор выпаривают досуха в вакууме. Полученный таким образом транс-6-карбометокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон

(3,9 г) реагирует с 1% раствором КОН в 95%-ном этаноле (67,6 мл) при нагревании с обратным холодильником 10 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляют ледяной водой, нейтрализуют NaHPO_4 , осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

В результате перекристаллизации из 2-бутанона получают 1,4 г транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромона, т.пл. 216-217°C, ИК-спектр: $\nu(\text{C}=\text{O})$ кислота 1710 cm^{-1}

По аналогичной методике получают следующие соединения:

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 229-230°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 199-200°C;

транс-6-карбокси-3-аллилокси-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 180-181°C;

транс-6-карбокси-3-этил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 291-292°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(5-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 206-207°C;

транс-6-карбокси-3-этокси-2-[2-(5-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 207-208°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(5-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 200-202°C;

транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(4-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 229-232°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(2-пиридил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 200-201°C;

транс-6-карбокси-3-пропокси-2-[2-(5-метил-2-фурил)-циклопропил]-хромон, т.пл. 146-147°C.

Пример 22. Транс-6-карбокси-2-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон (0,6 г) реагирует с иодистым этилом (0,54 г) и безводным K_2CO_3 (0,63 г) в среде диметилформамида (7 мл) при перемешивании и при комнатной температуре 6 ч. После разбавления ледяной водой осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из n-гексана с образованием 0,4 г транс-6-карбоксокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромона, т.пл. 95-97°C.

Пример 23. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон (1,3 г) реагирует с SOCl_2 (0,6 мл) в среде диоксана (30 мл) при нагревании с обратным холодильником 1 ч. Затем реакционную смесь выпаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в безводном диоксане (30 мл), содержащем триэтиламин (0,5 мл) и проводят реакцию с 2-диэтиламиноэтанолом (1 мл) при комнатной температуре 24 ч. После разбавления водой осадок экстрагируют этилацетатом и полученный раствор выпаривают досуха в вакууме. Полученный остаток очищают с использованием силикагелевой хроматографической колонки и смеси бензолэтилацетата в качестве элюанта.

Получают 0,4 г транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромона, 2-диэтиламиноэтилового эфира, в виде масла. ЯМР (CDCl_3) δ :

0,90/t/(- CH_2 CH_2 CH_3)

1,10/t/(-N < CH_2 CH_3 / CH_2 CH_3)

1,55/m/(- CH_2 CH_2 CH_3)

1,87/m/(- CH_2 - CH / CH_2)

2,52/s/(- CH_3)

2,71/q/(-N < CH_2 CH_3 / CH_2 CH_3)

40 2,50-290/m/(- CH_2 CH_2 CH_3 α - CH - CH - / CH_2)

2,95/t/(-O CH_2 CH_2 N <)

45 4,49/t/(-O CH_2 CH_2 N <)

6,96-7,64 |m| (пиридинные протоны)
7,47 |d| (C-8 хромонильный протон)
8,32 |d, d| (C-7 - " -)
8,93 |d| (C-5 - " -)

Пример 24. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон (1,6 г) растворяют в стехиометрическом количестве 2N NaOH. Затем полученный раствор концентрируют в вакууме и разбавляют ацетоном. Осадок отфильтровывают и промывают ацетоном.

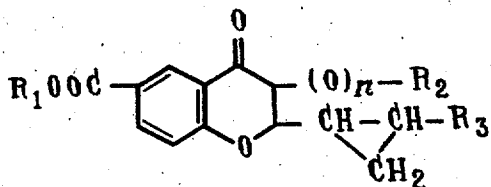
Получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(6-метил-2-пиридил)-циклопропил]-хромон натриевую соль, т.пл. $> 300^{\circ}\text{C}$.

Пример 25. Транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, натриевую соль (2,5 г) растворяют в небольшом количестве воды и подкисляют 23% HCl. Осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

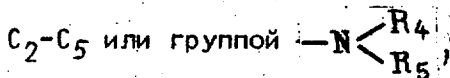
Перекристаллизацией из метанола получают транс-6-карбокси-3-пропил-2-[2-(2-метилфенил)-циклопропил]-хромон, т.пл. $206-207^{\circ}\text{C}$.

Формула изобретения

Способ получения 2-циклопропилхромонов общей формулы I



где R_1 - атом водорода или низший алкил, незамещенный или замещенный алканоилоксигруппой



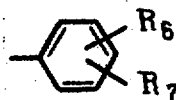
где R_4 и R_5 - независимо друг от друга - атом водорода или низший алкил;

R_2 - низший алкил или алкенил C_3-C_4 ;

n - целое число, равное 0 или 1;

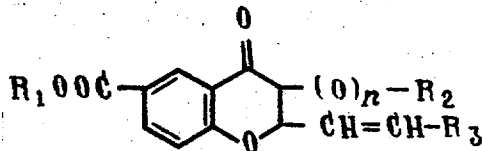
R_3 - фурил, пиридил, или тиенил, и каждый из них, незамещен-

ный или замещенный метилом или группа



где R_6 и R_7 - независимо друг от друга атом водорода или группа $-(O)n-R_8$, где R_8 - алкил C_1-C_6 и n - целое число, равное 0 или 1,

или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где R_1 , R_2 , R_3 и n имеют указанные выше значения, или его соль, подвергают взаимодействию с метилидом диметилсульфоксония в среде инертного органического растворителя, выбранного из группы, включающей диметилформамид, диметилсульфоксид и диоксан, или их смеси, при $20-50^{\circ}\text{C}$ и выделяют целевой продукт в свободном виде, или в виде сложного эфира, или в виде соли, или при желании соль переводят в кислоту, или при желании кислоту переводят в соль, или при желании соединение формулы I, где R_1 - атом водорода, переводят в соединение формулы I, где R_1 - низший алкил, или при желании соединение формулы I, где R_1 - низший алкил, переводят в соединение формулы I, где R_1 - атом водорода.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1 Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Т. 1. М., изд-во, "Мир", 1973, с. 78.

Составитель И. Дьяченко

Редактор Н. Швыдкая Техред Ж. Кастелевич Корректор А. Гриценко
Заказ 679/50 Тираж 416 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4