



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 786897

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 04.09.78 (21) 2517660/
2658398/23-04

(23) Приоритет 31.08.77 (32) 31.08.76

(31) 75688 (33) Люксембург

Опубликовано 07.12.80, Бюллетень № 45

Дата опубликования описания 09.12.80

(51) М. Кл.³

C 07 D 311/18
C 07 D 311/24
C 07 D 311/26//
A 61 K 31/35

(53) УДК 547.814.
.1.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

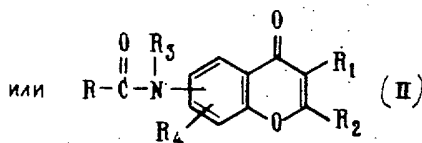
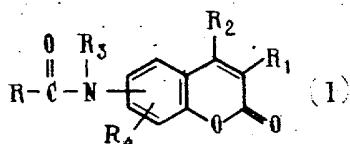
Иностранец
Пиер Джорджо Феррини
(Швейцария)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Циба Гейги АГ"
(Швейцария)

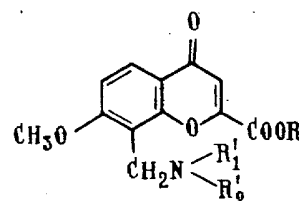
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗОПИРАНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых соединений - произ-
водных бензопирана общей формулы



где R - карбоксигруппа, низший ал-
коксикарбонил, оксиметил или
низший алкоксиметил;
R₁ - водород, низший алкил, фенил, 20
пиридил или низший алканонил;
R₂ - водород, низший алкил, фенил,
пиридил или оксигруппа;
R₃ - водород или низший алкил;
R₄ - водород, низший алкил, низ- 25
шая алкокси- или оксигруппа;
или их солей, когда R-карбоксигруп-
па, которые обладают биологической
активностью и могут найти применение
в медицине.

Известны производные бензо-γ-пи-
рона общей формулы



где R', R'₁ и R'₂ - алкил, обладающие
физиологической активностью, которые
получают взаимодействием соответствую-
щего эфира 7-метокси-8-хлорметилхро-
мон-2-карбоновой кислоты с амином
общей формулы

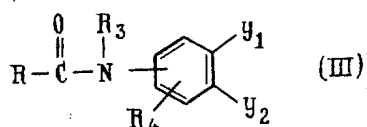


где R'₁ и R'₂ имеют вышеуказанные зна-
чения, в среде органического раство-
рителя, в присутствии триэтиламина
при температуре кипения реакционной
смеси [1].

Целью изобретения является полу-
чение новых соединений формулы I или
II, расширяющих ассортимент соедине-
ний, которые могут найти применение

в качестве биологически активных веществ.

Предлагается способ получения соединений формулы I или II, который заключается в том, что соединение формулы



где R, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения

Y₁-группа CR₂-CR₁-Y₃ или -CO-CR₁-CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород, а Y₂ - группа -O-CR₂-CR₁-Y₃ или -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄, или Y₁ - группа -CO-R₂, а Y₂ - группа -O-CO-CH₂-R₁, или Y₁ - группа -CO-CH₂-R₁, а Y₂ - группа -O-CO-R₂, причем R₁ и R₂ имеют вышеуказанные значения, Y₃ - в соответствующем случае функционально модифицированная карбоксигруппа, а Y₄ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа, или его таутомер подвергают внутримолекулярной циклизации, а соединение формулы I, где R - карбоксигруппа, выделяют в виде свободной кислоты или соли.

Циклизацию соединения формулы III, где Y₁ - группа CR₂-CR₁-Y₃ или CO-CR₁-CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород, а Y₂ - группа -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄, или Y₁ - группа -CO-CH₂-R₁, а Y₂ - группа -O-CO-R₂, или Y₁ - группа -COR₂ и Y₂ - группа -O-CO-CH₂-R₁, проводят предпочтительно в присутствии основного средства конденсации.

Циклизацию соединения формулы III, где Y₁ - группа -CR₂=CR₁-Y₃ или CO-CR₁=CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород и Y₂ - группа -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄ или -O-CR₂=CR₁-Y₃, проводят предпочтительно в присутствии кислого средства конденсации.

Процесс ведут предпочтительно в органическом растворителе, таком, как низшая алкановая кислота, низший алканол, низший алкиловый или низший алкиленовый эфир или низший алкилкетон.

Процесс ведут предпочтительно при температуре от -25 до +125°C.

Соединения формулы I или II обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности, они обладают противоаллергическим действием, которое, например, в случае крыс проявляется при дозах приблизительно от 1 до 100 мг/кг при введении через

рот при проведении теста на пассивную кожную анафилаксию.

Кроме того, они вызывают торможение иммунологически индуцированного освобождения гистамина, например, из брыжиных клеток инфицированных *Nippostrongylus brasiliensis* в пробирке крыс.

Далее они обладают большой активностью в различных моделях по сжатию бронхов, как это может быть показано, например, в дозах приблизительно от 1 до 3 мг/г (внутривенно) на вызванном антителами YgE сжатию бронхов крыс и в дозах примерно менее 1 мг/г (внутривенно) на вызванном антителами YgE сжатию бронхов морских свинок. По этой причине соответствующие соединения формулы I могут находить применение в качестве замедлителей аллергических реакций, например, при лечении и профилактике таких аллергических заболеваний, как астма (вызванная внешними факторами или врожденная), и при лечении таких аллергических заболеваний, как сенная лихорадка, воспаление конъюнктивы, крапивная лихорадка и экзема.

Пример 1. 5,8 г м-метокси-оксалиламинофенола суспендируют в 50 мл 33%-ного раствора бромистого водорода в уксусной кислоте. К приготовленной суспензии в течение 5 мин прибавляют 4,6 г этилового эфира ацетоуксусной кислоты. После затухания реакции, сопровождающейся слабым экзотермическим эффектом, реакцию смесь перемешивают в течение 5 ч 30 мин при комнатной температуре и 1 ч 30 мин при 30-40°C. Затем ее выливают в ледяную воду, отфильтровывают на нутче и промывают холодной водой. Получают 7-метоксиоксалиламино-4-метилкумарин, т.пл. 248-251°C.

Исходный продукт можно получить следующим образом. 5,45 г м-аминофенола растворяют в 40 мл этилового эфира уксусной кислоты при 55°C. При 40°C быстро прибавляют по каплям 8 г монометилового эфира хлорангидрида щавелевой кислоты, причем температура внутри реакционной смеси повышается до 60°C. Затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 мин и 3 ч перемешивают при комнатной температуре, фильтруют на нутче и суспендируют в 2 н. растворе соляной кислоты. После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре реакционную массу снова фильтруют на нутче и высушивают в вакууме. Получают м-метоксиоксалиламинофенол, т.пл. 228-230°C.

Пример 2. 3 г 7-метокси-оксалиламино-4-метилкумарина суспендируют в 50 мл 1 н. раствора гидроксида натрия и полученную суспензию перемешивают в течение 2 ч 30 мин при 30-35°C. В результате реакции по-

лучают прозрачный раствор, который подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали на нутче, после чего продукт перекристаллизовывают из ацетона. Таким образом получают 2,6 г 4-метил-7-оксалоаминокумарина, т.пл. 236-238°C (с разложением). Натриевая соль полученного соединения плавится при 300°C.

Пример 3. 6,7 г 5-метоксиоксалиламина салицилового альдегида (получен из 5-нитросалицилового альдегида в результате восстановления нитрогруппы и конденсации монометиловым эфиром хлорангидрида щавелевой кислоты) в 65 мл абсолютного этанола смешивают с 4,6 г метилового эфира 2-пиридилуксусной кислоты и 1,4 г пиперидина и нагревают 3 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и фильтруют на нутче. Получают 6-метоксиоксалиламино-3-(2-пиридил)-кумарина, т.пл. 240-242°C (с разл.).

Пример 4. 1,4 г натрия вводят в 60 мл тетрагидрофурана. Затем медленно прибавляют 9 г метилового эфира ацетоуксусной кислоты. Температура внутри смеси при этом повышается до 52°C. Затем ее перемешивают в течение 2 ч при 40°C до полного растворения натрия. К темно-красному мутному раствору прибавляют по каплям в течение 15 мин 6 г 2-ацетокси-4-метоксиоксалиламинобензоилхлорида в 50 мл тетрагидрофурана и нагревают 18 ч с обратным холодильником. Далее суспензию охлаждают, фильтруют на нутче и остаток на фильтре растворяют в ледяной воде. Раствор слегка подкисляют 1 н. соляной кислотой и фильтруют на нутче образовавшийся осадок. Полученный желтый продукт обрабатывают метанолом, отсасывают и высушивают. Получают 3-ацетил-4-окси-7-метоксиоксалиламинокумарин, т.пл. 205-206°C.

Исходный материал можно получить следующим образом. 41,4 г 4-аминосалициловой кислоты растворяют в 420 мл ацетона. При охлаждении льдом к приготовленному раствору прибавляют по каплям 18,3 монометилового эфира хлорангидрида щавелевой кислоты в 120 мл ацетона. Суспензию молочного вида нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и выливают в 300 мл ледяной воды, затем фильтруют на нутче и высушивают. 31,2 г этой 4-метоксиоксалоаминосалициловой кислоты (т.пл. 229-231°C) нагревают с обратным холодильником 4 ч с 600 мл бензола и 300 мл ангидрида уксусной кислоты. Раствор выпаривают в вакууме досуха, и остаток перекристаллизовывают из смеси дихлорметан - диэтиловый эфир и из метанола. Полученную таким об-

разом 2-ацетокси-4-метоксиоксалиламинобензойную кислоту переводят в хлорангидрид кислоты путем взаимодействия в диоксане с пятихлористым фосфором.

Пример 5. 4,25 г 2-окси-4-метоксиоксалиламинопропиофенона, полученного из 2-окси-4-ацетиламинопропиофенона путем омыления хлористым водородом в уксусной кислоте и конденсации с монометиловым эфиром хлорангидрида щавелевой кислоты, нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч с 2,4 г бензоилхлорида и 17 г карбоната калия в 380 мл ацетона. Ацетон отгоняют в вакууме и к остатку прибавляют ледяную воду. Нерастворившийся продукт отфильтровывают на нутче, промывают последовательно охлажденным льдом, разбавленным раствором едкого натра и водой и высушивают в вакууме. Получают 7-метоксиоксалиламино-2-фенил-3-метил-4-оксобензопирин, т.пл. 239°C.

Пример 6. 1,5 г натрия растворяют в 50 мл метанола. Последний удаляют в вакууме. Оставшийся метилат натрия суспендируют в 15 мл диметилформамида и прибавляют к раствору 13,24 г 2-метокси-4-метоксиоксалиламинопропиофенона (полученного из 2-окси-4-метоксиоксалиламинопропиофенона и метилиодида) в 130 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, затем при 5°C добавляют по каплям 3,7 г этилового эфира уксусной кислоты в 10 мл диметилформамида и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливают на лед, слегка подкисляют и фильтруют на нутче. Этот продукт растворяют в йодистоводородной кислоте, в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником, выливают в небольшое количество ледяной воды, доводят до щелочной реакции посредством концентрированного раствора едкого натра и затем 3 ч перемешивают при комнатной температуре. Выделившуюся натриевую соль 2,3-диметил-7-оксалоамино-4-оксо-4Н-бензопирана отсасывают и высушивают в вакууме. Температура плавления ее выше 290°C.

Пример 7. Аналогично способам, описанным в примерах 1-6, можно получить следующие соединения:

7-метоксиоксалиламино-4,6-диметилкумарин, т.пл. 222-225°C;

7-оксалоамино-4-метилкумарин, т.пл. 236-238°C (с разл.);

натриевая соль, т.пл. выше 300°C;

7-метоксиоксалиламино-3-фенилкумарин, т.пл. 250-252°C;

6-метоксиоксалиламинокумарин, т.пл. 239-241°C;

7-метоксиоксалиламино-3,4-диметилкумарин, т.пл. 258-260°C;

7-этоксиксалиламино-4-метилкумарин, т.пл. 218-220°C;

7-этоксиксалиламино-5-метилкумарин, т.пл. 218-220°C;

7-оксалоамино-3,4-диметилкумарин, т.пл. 233°C;

7-(4-метилкумарин-7)-аминоксалиламино-4-метилкумарин, т.пл. выше 300°C;

7-метоксиксалиламино-4-метил-N-этилкумарин, т.пл. 136-138°C;

7-оксалоамино-4-метил-N-этилкумарин, т.пл. 142°C;

7-метоксиксалиламино-4-метилкумарин, т.пл. 164-165°C;

7-оксалоамино-4-диметилкумарин, т.пл. 162-164°C;

8-метоксиксалиламино-4-метил-7-метоксикумарин, т.пл. 228-229°C;

6-метоксиксалиламино-4-метил-7-оксикумарин, т.пл. выше 270°C;

6-оксалиламино-4-метил-7-оксикумарин, т.пл. выше 270°C;

7-оксалоамино-4,5-диметилкумарин, т.пл. 250-251°C;

7-метоксиксалиламино-3,4-тетраметилкумарин, т.пл. 231-232°C;

7-оксалоамино-3,4-тетраметилкумарин, т.пл. 235°C (с разл.);

6-оксалоамино-3-(2-пиридил)-кумарин, т.пл. 240°C дигидрат, (с разл.);

8-метоксиксалиламинокумарин, т.пл. 222-223°C;

8-оксалоамино-4-метил-7-метоксикумарин, т.пл. 221-222°C;

6-оксалоаминокумарин;

7-оксиацетиламино-4-метилкумарин, т.пл. 253-254°C;

7-метоксиацетиламино-4-метилкумарин, т.пл. 168-171°C;

6-метоксиксалиламино-2,3-диметил-4-оксо-4Н-1-бензопиран, т.пл. 242-244°C;

6-оксалоамино-2,3-диметил-4-оксо-4Н-1-бензопиран, т.пл. выше 265°C;

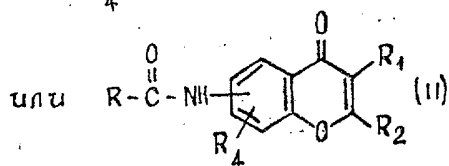
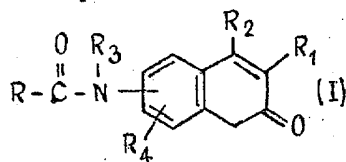
7-метоксиксалиламино-2,3-диметил-4-оксо-4Н-1-бензопиран, т.пл. 228-229°C;

7-оксалоамино-2,3-диметил-4-оксо-4Н-1-бензопиран, т.пл. 234-240°C;

7-оксалоамино-2-фенил-3-метил-4-оксо-4Н-1-бензопиран, т.пл. 243°C.

формула изобретения

1. Способ получения производных бензопирана общей формулы



где R - карбоксигруппа, низший алкоксикарбонил, оксиметил или низший алкоксиметил;

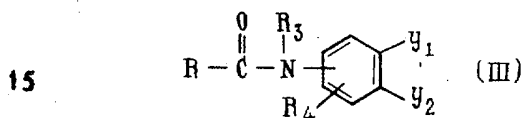
R₁ - водород, низший алкил, фенил, пиридил или низший алканонил;

R₂ - водород, низший алкил, фенил, пиридил или оксигруппа;

R₃ - водород или низший алкил;

R₄ - водород, низший алкил, низшая алкокси- или оксигруппа;

или их солей, когда R - карбоксигруппа, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R, R₃ и R₄ имеют вышеуказанные значения;

20 Y₁ - группа -CR₂=CR₁-Y₂ или -CO-CR₁-CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород, а Y₂ - группа -O-CR₂-CR₁-Y₃ или -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄, или Y₁ - группа -CO-R₂, а Y₂ - группа -O-CO-CH₂R₁, или Y₁ - группа -CO-CH₂R₁, а Y₂ - группа -O-CO-R₂, причем R₁ и R₂ имеют вышеуказанные значения, Y₃ - в соответствующем случае функционально

30 модифицированная карбоксигруппа, а Y₄ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа,

35 или его таутомер подвергают внутримолекулярной циклизации и соединение формулы I, где R - карбоксигруппа, выделяют в виде свободной кислоты или соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что циклизацию соединения формулы I, где Y₁ - группа -CR₂=CR₁-Y₂ или -CO-CR₁=CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород, а Y₂ - группа -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄, или Y₁ - группа -CO-CH₂R₁, а Y₂ - группа -O-CO-R₂, или Y₁ - группа -COR₂ и Y₂ - группа -O-CO-CH₂R₁, проводят в присутствии основного средства конденсации.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что циклизацию соединения формулы I, где Y₁ - группа -CR₂=CR₁-Y₂ или -CO-CR₁=CR₂-Y₄, а Y₂ - в соответствующем случае этерифицированная в простой или сложный эфир оксигруппа или Y₁ - водород и Y₂ - группа -O-CO-CR₁=CR₂-Y₄ или -O-CR₂=CR₁-Y₃, проводят в присутствии кислотного средства конденсации.

4. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что процесс осуществляют в органическом растворителе, таком, как низшая алкановая

кислота, низший алканол, динизший алкиловый или низший алкиленовый эфир или динизший алкилкетон.

веществуют при температуре от -25 до +125°С.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

5. Способ по пп. 1-4, отличающийся тем, что процесс осу-

1. Авторское свидетельство СССР № 405885, кл. С 07 D 311/24, 1971.

Составитель С. Кедик
Редактор З. Бородкина Техред С. Мигунова Корректор О. Билак
Заказ 8883/65 Тираж 495 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113034, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4