
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001893**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Door een arylgroep gesubstitueerde furanen en een werkwijze voor de bereiding daarvan.**

⑤1 Int.Cl.³: C07D307/42, C07D307/52, C07D307/54, A61K31/34.

⑦1 Aanvrager: Beiersdorf Aktiengesellschaft te Hamburg, Bondsrepubliek Duitsland.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8001893.

②2 Ingediend 31 maart 1980.

③2 Voorrang vanaf 7 april 1979.

③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).

③1 Nummer van de voorrangaanvraag: P 2914166 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 9 oktober 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O. 28.613

Door een arylgroep gesubstitueerde furanen en een werkwijze voor de bereiding daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe, door een arylgroep gesubstitueerde furanen met de formule 1, waarin R^1 en R^2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstof- of halogeenatoom, een alkyl- of acylaminogroep met 1 tot 4 koolstofatomen, R^3 en R^4 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een methylgroep,

R^5 een waterstofatoom, een dimethoxyfenylgroep of een acylaminogroep met de algemene formule

10 R^6 -CONH-

voorstellen, waarin R^6 een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt en op de fysiologisch ongevaarlijke zuuradditiezouten daarvan alsmede op een werkwijze voor de bereiding daarvan en voorts op de toepassing van de verbindingen in farmaceutische preparaten.

Voorts heeft de uitvinding betrekking op nieuwe gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2, waarin R^7 een waterstofatoom, een benzylgroep en een rest met de formule 3 of 4 voorstelt, waarin X een chloor- of broomatoom voorstelt alsmede op een werkwijze voor de bereiding daarvan en op de toepassing daarvan als tussenprodukten voor de bereiding van de aryloxy-aminopropanolen met de formule 1.

De verbindingen volgens de uitvinding met de algemene formule 1 en de zuuradditiezouten daarvan hebben waardevolle therapeutische eigenschappen. Zij munten uit door een β -adrenolytische en bloeddruk verlagende werking en kunnen derhalve ter behandeling van angina pectoris, hypertonie en arhythmieën worden toegepast. De dosering bij de mens is 10 - 200 mg per dag.

30 De verbindingen kunnen als zodanig of in de vorm van de zuuradditiezouten, eventueel met geschikte vaste of vloeibare farmacologisch ongevaarlijke dragers en/of gebruikelijke verdunningsmiddelen gemengd, ter verkrijging van oplossingen voor het injecteren en in het bijzonder van peroraal toe te dienen farmaceutische preparaten zoals draagees, tabletten of vloeibare preparaten worden gebruikt.

800 1893

Geschikte dragers zijn bijvoorbeeld melksuiker (lactose), gelatine, maiszetmeel, stearinezuur, ethanol, propyleenglycol, ethers van tetrahydrofurfurylalcohol en water.

De werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding
 5 van de verbindingen met de formule 1 is gekenmerkt doordat men de nieuwe verbindingen met de formules 5 of 6 waarin R^1 , R^2 en X de vermelde betekenissen hebben met een amine met de algemene formule 7, waarin R^3 , R^4 en R^5 de vermelde betekenissen hebben omzet. De omzetting wordt in een alcohol, bij voorkeur tert.butanol, met een overmaat van het
 10 amine bij temperaturen tussen 20 en 60°C uitgevoerd. De vrije basen worden eventueel met zuren in de overeenkomstige zuuradditie-zouten omgezet. Geschikte zuren zijn bijvoorbeeld chloor- of broomwaterstofzuur, zwavel-, oxaal-,
 15 fumaar- of maleïnezuur.

Als uitgangsverbindingen ter verkrijging van de verbindingen met de formules 5 en 6 zijn de nieuwe verbindingen met de formule 2 geschikt, waarin R^7 een waterstofatoom voorstelt. Deze fenolen kunnen uit de overeenkomstige ben-
 20 zylethers worden verkregen.

De werkwijze voor de bereiding van verbindingen met de formule 2 waarin R^7 een benzylgroep voorstelt is gekenmerkt, doordat men 4-aryl-2.5-dihydro-furan-2-onen met de formule 8 waarin R^1 en R^2 de vermelde betekenissen hebben
 25 en R^7 een benzylgroep voorstelt met diisobutylaluminiumhydride (DIBAH) volgens de methode van Minato en Nagasaki (Chem. Ind. 1965, 899) reduceert. De omzetting van de ben-
 zylethers in de fenolen wordt uitgevoerd door hydrogenering met waterstof bij aanwezigheid van edele metalen bevattende katalysatoren zoals palladium/actieve kool.
 30

De verbindingen met de algemene formule 2 waarin R^1 en R^2 de vermelde betekenissen hebben en R^7 een waterstofatoom voorstelt zijn zeer instabiele verbindingen. Zij worden derhalve direkt na de hydrogenering met epichloor-
 35 of epibroom-hydrien in de verbindingen met de algemene formules 5 en 6 omgezet, die als mengsels worden verkregen. Een scheiding is door kolomchromatografie mogelijk, maar in het algemeen niet vereist. De omzetting wordt met een overmaat van het epihalogeenhydrien bij aanwezigheid van
 40 een katalytische hoeveelheid van een organische base of

bij aanwezigheid van een zuur-bindend middel bijvoorbeeld natriumhydroxide of kaliumcarbonaat uitgevoerd. De omzetting kan ook in geschikte oplosmiddelen zoals bijvoorbeeld alcoholen worden uitgevoerd. De omzettingen worden door
 5 verwarmen op 100°C versneld.

De verbindingen met de algemene formule 8 waarin R¹ en R² de vermelde betekenissen hebben en R⁷ een benzylgroep voorstelt kunnen uit de 2-halogeen-acetofenonen met de algemene formule 9 worden verkregen waarin R¹, R² en R⁷
 10 de vermelde betekenissen hebben en X een chloor- of broom-atoom voorstelt door deze verbindingen met het alkalmetaalzout van een 2-dialkylfosfono-azijnzuur in α-ketoacylesters met de algemene formule 10 om te zetten, waarin R¹, R² en R⁷ de vermelde betekenissen hebben en R⁸ een methyl- of ethylgroep voorstelt en door deze verbindingen ver-
 15 volgens door intramoleculaire condensatie in de 2.5-dihydrofuran-2-onen met de formule 8 om te zetten. De uitgangsverbindingen met de formule 9 kunnen volgens bekende, in de literatuur beschreven werkwijzen worden verkregen.

20 Bij voorkeur wordt het kaliumzout van 2-diethylfosfono-azijnzuur gebruikt, waarmede de omzetting bij kamertemperatuur kan worden uitgevoerd. De α-ketoacylesters met de formule 9 kunnen óf met kalium-tert.butylaat in dimethoxyethaan bij lage temperaturen óf doelmatiger door fasen-
 25 transferkatalyse bijvoorbeeld met benzyl-tributylammoniumbromide of tetrabutylammoniumbromide tot het butenolide worden gecycliseerd.

De volgende voorbeelden dienen ter illustratie van de uitvinding.

30 Voorbeeld I

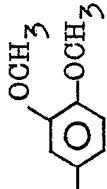
3-[2-(2-Hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-fenyl]-furan.

2,7 g 3-(2-Hydroxyfenyl)-furan (voorbeeld XII) werden met 30 ml epibroomhydrien en een katalytische hoeveelheid
 35 piperidine 3 uren op 100 - 110°C verhit. Na indampen w het mengsel van de epoxy- en de broomhydrien-verbinding door hoge druk-vloeistof-chromatografie gescheiden.
 Men verkreeg na verdampen van de oplosmiddelen 3 g 3-[2-(2.3-epoxy-propoxy)-fenyl]-furan als olie, die in
 40 25 ml methanol werd opgelost en na toevoeging van 20 ml

tert.butylamine 2 dagen bij kamertemperatuur werd geroerd. Na indampen werd de rest in dichloormethaan opgenomen, met 0,1 N HCl geëxtraheerd en de water bevattende fase werd met natriumwaterstofcarbonaat geneutraliseerd. Er werd op-
5 nieuw met dichloormethaan uitgeschud, de organische fase werd boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. De base werd vervolgens in toluen onder toevoeging van een kleine hoeveelheid ethanol opgelost, waarna daaraan ethanol bevattend HCl werd toegevoegd. Het hydrochloride van het boven-
10 genoemde furan kristalliseerde langzaam uit.
Opbrengst: 2,0 g 3-[2-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-fenyl]-furan als hydrochloride; smeltpunt 150 - 153°C.

Analoog aan voorbeeld I werden de in tabel A vermelde
15 verbindingen bereid.

Tabel A

Voor- beeld nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Smelt- punt, °C	Zout
II	H	H	CH ₃	H	H	122-3	HCl
III	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	148-51	HCl
IV	4-n-C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	195-6	oxalaat
V	H	5-n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	169-72	HCl
VI	4-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	210-12	HCl
VII	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	190-3	HCl
VIII	H	5-NHCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	209-10	HCl
IX	H	H	H	H		182-4	HCl
X	H	H	H	H	-NHCOCH ₃	160-2	fumaraat
XI	H	H	H	H	-NHCOC ₃ H ₇ ⁱ (isopropyl)	128-30	HCl

Voorbeeld XII

3-(2-Hydroxyfenyl)-furan.

- a) Aan een oplossing van 39,9 g (0,15 mol) 4-(2-benzyloxyfenyl)-2.5-dihydro-furan-2-on in 400 ml tetrahydrofuran
 5 werd bij een temperatuur van -60°C onder stikstof druppels-
 gewijs een 20-gew.procents oplossing van diisobutylalumi-
 niumhydride (DIBAH) in toluen (250 ml) toegevoegd. Het
 reactiemengsel werd nog 30 minuten bij -60°C geroerd. Voor
 de ontleding van de overmaat DIBAH werden voorzichtig
 10 100 ml 6 N HCl toegevoegd, waarna het mengsel op ongeveer
 5 liter ijswater werd gegoten en met chloroform werd geëxtra-
 heerd. Na verdampen van het oplosmiddel verkreeg men het
 furan in een opbrengst van het onzuivere produkt van 32,5 g.
 Na filtratie door een met kiezelgel gevulde kolom en ver-
 15 dampen van het oplosmiddel verkreeg men 24,8 g kristallijn
 3-(2-benzyloxyfenyl)-furan.
 Smeltpunt $56 - 58^{\circ}\text{C}$.
- b) 10,2 g 3-(2-benzyloxyfenyl)-furan in 50 ml van een
 mengsel van methanol en azijnester in een verhouding van
 20 1 : 1 werden bij aanwezigheid van 1,5 g 10-gew.procents
 palladium op kool bij kamertemperatuur en onder zwakke over-
 druk met waterstof gehydrogeneerd. Na opname van één equi-
 valent waterstof werd de katalysator afgefiltreerd en het
 oplosmiddel werd voorzichtig bij 20°C onttrokken. Als rest
 25 werd een sterk gekleurd ontleedbaar produkt verkregen dat
 door het NMR-spectrum daarvan als het gewenste fenol werd
 gekarakteriseerd.

Analoog aan voorbeeld XII werden de volgende, in ta-
 bel B vermelde verbindingen bereid.

Voorbeeld	R^1	Tabel B (verbinding met formule 11)	
		R^2	Smeltpunt, $^{\circ}\text{C}$
XIII	4- CH_3	H	59-60
XIV	4-Cl	H	70-1
XV	4-n- C_3H_7	H	olie
XVI	H	5-n- C_3H_7	52-3
XVII	H	5-NHCOCH ₃	184-6
XVIII	4- CH_3	5- CH_3	82-3

Voorbeeld XIX

4-(2-Benzyloxyfenyl)-2.5-dihydrofuran-2-on.

- Een oplossing van 160 g (0,524 mol) 2-benzyloxy-fenacylbromide in 500 ml acetonitrile werden met 147,3 g
 5 (0,63 mol) van het kaliumzout van 2-diethylfosfono-azijn-zuur 15 uren bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd het kaliumbromide door afzuigen afgefiltreerd en het oplosmid-
 del werd verwijderd. Vervolgens werd de rest in dichloor-
 methaan opgenomen, met water uitgeschud en onder vermin-
 10 derde druk ingedampt. Men verkreeg 220 g onzuivere α -ketol-
 fosfono-azijnzuurester, waaraan zonder verder zuiveren
 1 liter 1.2-dimethoxyethaan bij 0 - 10°C ^{met daarin} 65 g kalium-tert.
 butylaat werden toegevoegd. Na ongeveer 1 uur was de om-
 zetting voltooid. Er werd met verdund zoutzuur aangezuurd,
 15 het mengsel werd op water gegoten en de organische fase
 werd afgescheiden; na verdampen van het oplosmiddel werden
 als rest 200 g van het butenolide als olie verkregen, dat
 na wrijven met ether kristallijn werd. Men verkreeg 81,4 g
 4-(2-benzyloxyfenyl)-2.5-dihydrofuran-2-on.
 20 Smeltpunt 102 - 104°C.

Voorbeeld XX

4-(2-Hydroxy-4-chloorfenyl)-2.5-dihydro-furan-2-on.

- a) 76,7 g (0,45 mol) 2-Hydroxy-4-chlooracetofenon en
 88,9 g (0,52 mol) benzylbromide werden in 500 ml ethanol
 25 opgelost en daaraan werden bij kooktemperatuur druppelsge-
 wijs 29,6 g (0,45 mol) KOH (85-gew.procents) in ongeveer
 1 liter ethanol toegevoegd. Na 2 uren verwarmen onder terug-
 vloeikoeling werd het mengsel ingedampt, aan de rest werd
 water toegevoegd en het mengsel werd met dichloormethaan ge-
 30 extraheerd. De organische fase werd een aantal keren met
 2 N NaOH en daarna met water uitgeschud. Na verdampen van
 het oplosmiddel verkreeg men 100 g van de benzylether in de
 vorm van een olie, waaruit door wrijven met n-hexaan 75 g
 2-benzyloxy-4-chloor-acetofenon met een smeltpunt van 64°C
 35 uitkristalliseerden.
 b) Aan 68 g (0,26 mol) 2-benzyloxy-4-chloor-acetofenon in
 700 ml methanol werden bij 0 - 10°C langzaam druppelsgewijs
 41,7 g (0,26 mol) broom toegevoegd en vervolgens werd nog
 15 uren bij kamertemperatuur geroerd. Daarbij kristalliseer-
 40 de het ω -broomacetofenon samen met het ketaal van deze ver-

binding uit. Voor de splitsing van het ketaal werd het produkt in 300 ml dioxan opgelost en 1 uur bij 40°C met 300 ml 6 N HCl behandeld. Door filtratie verkreeg men 77,8 g 2-benzyloxy-4-chloor-fenacylbromide.

5 Smeltpunt 75 - 78°C.

c) Een oplossing van 40,5 g (0,12 mol) 2-benzyloxy-4-chloor-fenacylbromide in 400 ml acetonitrile werd met 33,7 g (0,145 mol) van het kaliumzout van 2-diethylfosfono-azijnzuur 15 uren bij kamertemperatuur geroerd. Vervolgens
10 werd het kaliumbromide door afzuigen afgefiltreerd en het oplosmiddel werd verwijderd. Vervolgens werd de rest in dichloormethaan opgenomen, met water uitgeschud en onder verminderde druk ingedampt. Men verkreeg 52,5 g onzuivere α-ketol-fosfono-azijnzourest die door wrijven met diiso-
15 propylether kristalliseerde.

Opbrengst: 45,4 g. Smeltpunt 84 - 85°C.

d) 45,4 g (0,1 mol) van de bovengenoemde fosfono-ester werden samen met 3,25 g (0,01 mol) tetrabutylammoniumbromide in 350 ml dichloormethaan opgelost en volgens een omzet-
20 ting in twee fasen met 7,9 g (0,12 mol) KOH (85-gew-procents) in 250 ml water 1 uur bij 20°C intensief geroerd. De organische fase werd met water neutraal gewassen en ingedampt. Door wrijven met diisopropylether verkreeg men 28 g 4-(2-benzyloxy-4-chloorfenyl)-2.5-dihydrofuran-2-on.

25 Smeltpunt 117 - 122°C.

e) 17 g van de bovengenoemde benzylether werden in 80 ml 40-gew.procents broomwaterstofzuur in ijsazijn 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. De door indampen verkregen rest werd met een mengsel van ether en diisopropylether gewre-
30 ven en door afzuigen ^{af-} gefiltreerd.

Opbrengst: 7,5 g 4-(2-hydroxy-4-chloorfenyl)-2.5-dihydrofuran-2-on. Smeltpunt 184 - 185°C.

Analoog aan de voorbeelden XIX en XX werden de volgende verbinding bereid:

Voorbeeld	Tabel C (verbinding met formule 8)			
	R^1	R^2	R^7	Smeltpunt, °C
XXI	4-CH ₃	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	94-9
XXII	4-n-C ₃ H ₇	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	olie
XXIII	H	5-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ C ₆ H ₅	99-102
XXIV	H	5-NHCOCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	204-5
XXV	4-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	134-6

C O N C L U S I E S

1. Door een arylgroep gesubstitueerde furanen met de algemene formule 1, waarin R^1 en R^2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstof- of halogeenatoom, een alkyl- of acylaminogroep met 1 - 4 koolstofatomen, R^3 en R^4 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een methylgroep, R^5 een waterstofatoom, een dimethoxyfenylgroep of een acylaminogroep met de algemene formule R^6 -CONH- voorstellen, waarin R^6 een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt, alsmede de fysiologisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan.
2. Gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2, waarin R^7 een waterstofatoom, een benzylgroep en de groep met de formule 3 of 4 voorstelt, waarin X een chloor- of broomatoom voorstelt.
3. Werkwijze voor de bereiding van door een arylgroep gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men op op zichzelf bekende wijze door een arylgroep gesubstitueerde furanen met de formule 1 bereidt, waarin de substituenten de in conclusie 1 vermelde betekenissen hebben.
4. Werkwijze voor de bereiding van door een arylgroep gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men verbindingen met de formules 5 en 6 waarin R^1 , R^2 en X de vermelde betekenissen hebben of een mengsel van deze verbindingen met een amine met de algemene formule 7, waarin R^3 , R^4 en R^5 de vermelde betekenissen hebben omzet en eventueel de vrije basen met zuren in de overeenkomstige zuuradditieozouten omzet.
5. Werkwijze voor de bereiding van gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men op op zichzelf bekende wijze gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2 bereidt, waarin R^7 de in conclusie 2 vermelde betekenissen hebben.
6. Werkwijze voor de bereiding van gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2 bereidt, waarin

8001893

R^7 een benzylgroep voorstelt en R^1 en R^2 de vermelde betekenissen hebben door 4-aryl-2.5-dihydrofuran-2-onen met de algemene formule 8 waarin R^1 en R^2 de vermelde betekenissen hebben en R^7 een benzylgroep voorstelt, reduceert en
5 dehydrateert.

7. Werkwijze voor de bereiding van gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men gesubstitueerde furanen met de formule 2 bereidt, waarin R^7 een waterstofatoom voorstelt door verbindingen met de algemene
10 formule 2, waarin R^7 een benzylgroep voorstelt hydrogeneert.

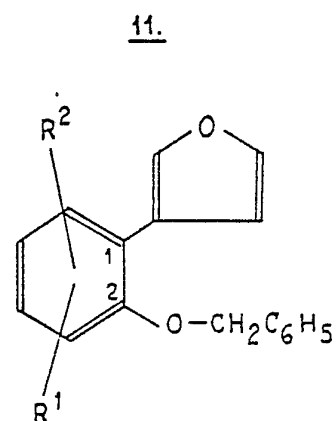
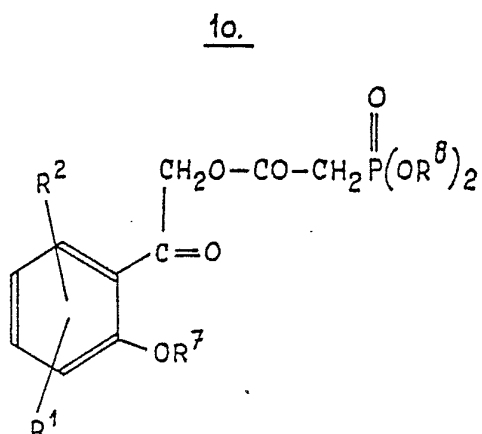
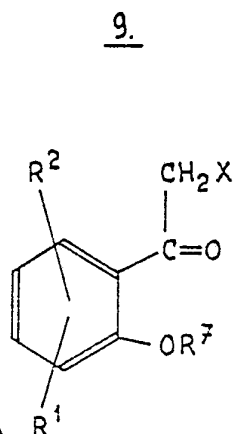
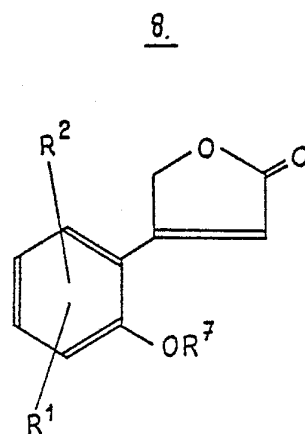
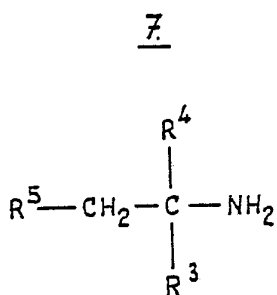
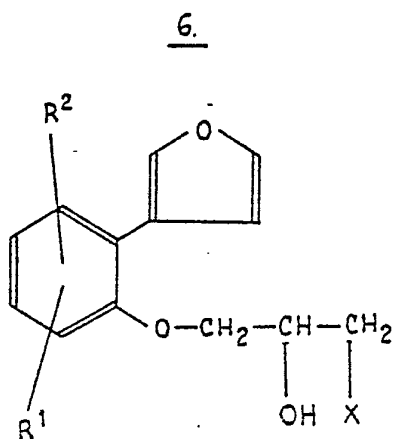
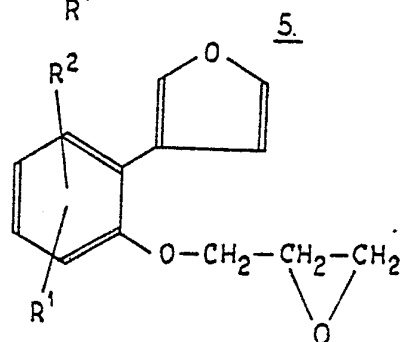
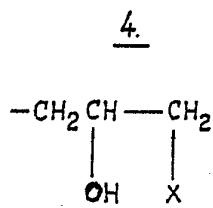
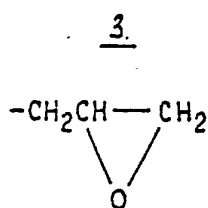
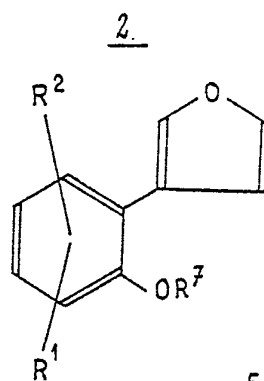
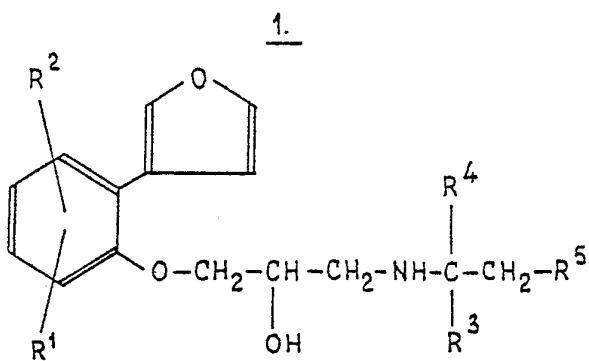
8. Werkwijze voor de bereiding van gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2, waarin R^7 een groep met de formule 3 of een groep met de formule 4 voorstelt, waarin X een chloor- of broomatoom voorstelt, bereidt
15 door een verbinding met de algemene formule 2, waarin R^7 een waterstofatoom voorstelt met epichloor- of epibroomhydrien om te zetten.

9. Werkwijze voor de bereiding van door een arylgroep gesubstitueerde furanen, met het kenmerk, dat men door een arylgroep gesubstitueerde furanen met de formule 1 waarin de substituenten de in conclusie 1 vermelde betekenissen hebben bereidt onder toepassing van gesubstitueerde furanen met de algemene formule 2, waarin R^7 de
25 in conclusie 2 vermelde betekenissen hebben als tussenprodukten.

10. Werkwijze voor de bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men één of meer door een arylgroep gesubstitueerde furanen met de
30 formule 1 waarin de substituenten de in conclusie 1 vermelde betekenissen hebben met eventueel gebruikelijke dragers en/of verdunningsmiddelen in een daartoe geschikte vorm brengt.

11. Gevormd farmaceutisch preparaat, bereid volgens de
35 werkwijze van conclusie 10.

* * * * *



8001893