



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132431

(51) Int. Cl.² C 07 D 405/04

(21) Patentsøknad nr. 434/71

(22) Inngitt 05.02.71

(23) Løpedag 09.04.70

(62) Avdelt fra søknad nr. 1398/68,
(Patent nr. 128711)

(41) Alment tilgjengelig fra 15.10.68

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 04.08.75

(30) Prioritet begjært 14.04.67, USA, nr. 630808

(54) Oppfinnelsens benevnelse Kumarinforbindelser for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av kromenderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver BEECHAM GROUP LIMITED,
Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, England.

(72) Oppfinner THOMPSON, William Raymond, Ithaca, N.Y.,
RAZDAN, Raj Kumar, Belmont, Mass., USA.

(74) Fullmektig Siv.ing. Sigrun E. Græsboell,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.
(56) Anførte publikasjoner J. Med. Chem. 7, s. 446-449 (1964)



Patentskrift nr. 132 431

Int. Cl. C 07 D 405/04

BEECHAM GROUP LIMITED

Rettelse

I utlegningsskriftet er angitt feil løpedag idet der står 09.04.70.
Riktig løpedag er 09.04.68.

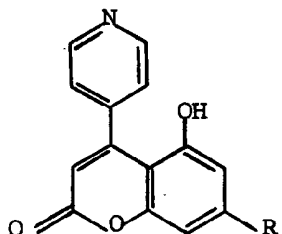
434/71

27.11.-1975

132431

Den foreliggende oppfinnelse angår hittil ukjente kumarinforbindelser for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av kromenderivater.

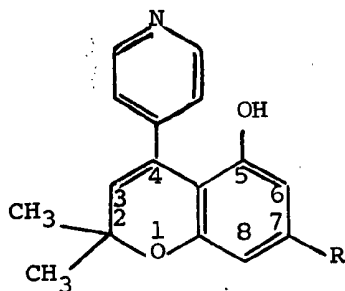
Kumarinforbindelsene ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at de har den generelle formel I



I

hvor R betegner en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1-20 karbonatomer.

De omhandlede kumarinforbindelser som er 5-hydroksy-7-alkyl-4-(4-pyridyl)-kumariner, er verdifulle mellomprodukter for fremstilling av terapeutisk aktive kromener med den generelle formel II



II

132431

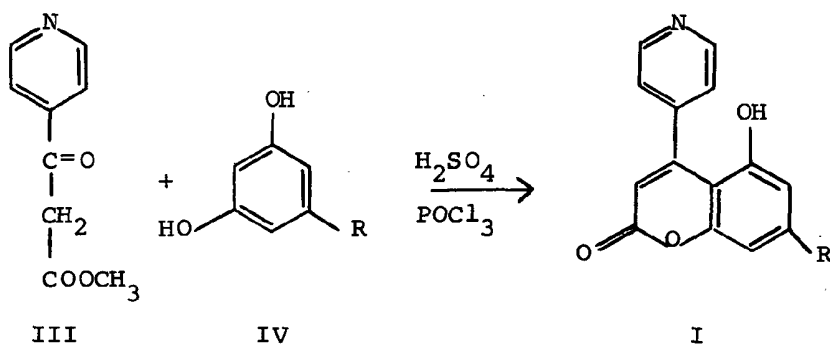
hvor R har den ovenfor anførte betydning.

Det var ikke nærliggende å tilveiebringe de hittil ukjente kumarinforbindelser ifølge oppfinnelsen som mellomprodukter for fremstilling av de hittil ukjente kromener, hvilke kromener og syreaddisjonssalter derav har farmakodynamisk virkning på sentralnervesystemet og derfor kan anvendes som lægemidler. Kromener med den generelle formel II samt deres virkning og fremstilling er beskrevet i NO-PS 128 711. Kromener med den generelle formel II kan således fremstilles ut fra de her omhandlede kumarinforbindelser med den generelle formel I ved omsetning med et metylmagnesiumhalogenid med den generelle formel CH_3MgX , hvor X betegner et brom- eller jodatom. Omsetningen kan utføres i et organisk oppløsningsmiddel, som er indifferent under reaksjonsbetingelsene. Som eksempler på egnede oppløsningsmidler kan nevnes dietyleter, dibutyleter, tetrahydrofuran, anisol og pyridin.

Et særlig verdifullt kromen, som kan fremstilles under anvendelse av et mellomprodukt ifølge den foreliggende oppfinnelse, er 2,2-dimetyl-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-2H-kromen-5-ol, som ved sammenligningsforsøk med klordiazepoksyd viser kraftigere sentralnervesystemdepressantvirkning i lave doser, og som ved sammenligningsforsøk med acetylsalicylsyre og kodeinfosfat viser kraftigere analgetisk virkning, og i overensstemmelse hermed foretrekkes ifølge oppfinnelsen den kumarinforbindelse med den generelle formel I, i hvilken R er 3-metyl-2-oktyl.

Kumarinforbindelsene med den generelle formel I kan fremstilles ved at man omsetter B-okso-4-pyridinpropionsyremetyl-ester (forbindelsen med formelen III i nedenstående reaksjonsskjema) med en 5-alkyl-resorcinol (forbindelsen med den generelle formel IV i nedenstående reaksjonsskjema, i hvilken formel R har den ovenfor anførte betydning). Omsetningen utføres i en blanding av konsentrert svovelsyre og fosforoksyklorid eller i nærvær av andre kondensasjonsmidler såsom aluminiumklorid, hydrogenklorid eller polyfosforsyre. Reaksjonen kan vises ved nedenstående reaksjonsskjema:

132431



Det på denne måte oppnådde kumarinderivat med den generelle formel I isoleres fortrinnsvis ved at man setter en base til reaksjonsblandingen til omdannelse av saltet til den frie base.

Den som utgangsforbindelse anvendte 8-okso-4-pyridinpropionsyremetylester med den generelle formel III kan hensiktsmessig fremstilles etter den av Moffat angitte metode, som er beskrevet i J.Am.Chem. 7, 449 (1964), og den som utgangsforbindelse anvendte 5-alkyl-resorcinol med den generelle formel IV kan hensiktsmessig fremstilles etter den metode som er beskrevet av Adams, Mackenzie og Loewe i J.Am.Chem.Soc., 70, 669, (1948).

Fremstillingen av de omhandlede kumarinderivater og deres anvendelse som mellomprodukter illustreres nærmere i de følgende eksempler. Molekylstrukturen av de omhandlede forbindelser er angitt på grunnlag av et studium av deres IR-, UV- og NMR-spektra, på grunnlag av massespektrometri og på grunnlag av forbindelsenes omdannelsesprodukter, og strukturen er bekreftet ved overensstemmelse mellom beregnede og funne verdier ved elementaranalyser av de enkelte forbindelser.

Eksempel 1

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

Til en blanding av 2,1 g (0,0117 mol) 8-okso-4-pyridinpropionsyremetylester og 2,8 g (0,0118 mol) 5-(3-metyl-2-oktyl)-resorcinol tildryppes under avkjøling 5 ml konsentrert svovelsyre. Til den resulterende blanding settes deretter på en gang 3 ml fosforoksyklorid, og den resulterende viskøse oppløsning omrøres i 48 timer ved romtemperatur, hvorefter den helles ned i kald kaliumbikarbonatoppløsning og ekstraheres flere ganger med eter. De kombinerte eterekstrakter vaskes, tørres og inndampes, hvorved

132431

det som inndampningsrest fås et gult, fast stoff, som omkrystalliseres fra fortynnet etanol. Her ved fås 3,4 g 5-hydroksy-7-(3-metyl-2-oktyl)-4-(4-pyridyl)-kumarin, som har et smeltepunkt på 191-194°C, og som viser UV-absorpsjon ved 315 nm $\lambda_{\text{etanol maks.}}^{\text{etanol}} = 11\ 700$.

Analyse:

Beregnet for $C_{23}H_{27}O_3N$: C 75,59, H 7,45, N 3,83

Funnet: C 75,42, H 7,43, N 3,76

Eksempel 2

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

Til en blanding av 5,4 g 8-okso-4-pyridinpropionsyremetylester og 3,75 g 3,5-dihydroksytoluen settes dråpevis under avkjøling 15 ml konsentrert svovelsyre. Til den resulterende blanding settes deretter på én gang 6 ml fosforoksyklorid, og den resulterende viskøse oppløsning omrøres i 16 timer ved stuetemperatur, hvorefter den helles ut i ammoniumhydroksidoppløsning inneholdende is, og pH-verdien innstilles til det nøytrale område med kaliumbikarbonatoppløsning. Det fås et fint bunnfall som isoleres ved filtrering og omkrystalliseres av kokende etanol, hvorved det fås 6,5 g 5-hydroksy-7-metyl-4-(4-pyridyl)-kumarin med smeltepunkt 304-306°C. UV-absorpsjon ved 314 nm, $\lambda_{\text{etanol maks.}}^{\text{etanol}} = 10\ 280$. Forbindelsens struktur bekreftes ved NMR-analyse.

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{11}NO_3 \cdot 1/3 H_2O$: C 68,7, H 4,58, N 5,35

Funnet: C 68,62, H 4,63, N 5,42.

Eksempel 3

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

En suspensjon av 2 g 5-hydroksy-7-metyl-4-(4-pyridyl)-kumarin i anisol settes i små porsjoner til en oppløsning av metylmagnesiumbromid (fremstilt ut fra 1,9 g magnesium) i anisol. Etter at tilsetningen er tilendebrakt, omrøres blandingen i 16 timer ved 50°C. Etter opparbeidelse fås et fast stoff som omkrystalliseres av en blanding av metanol og acetonitril, hvorved det fås 0,7 g 4-(4-pyridyl)-2,2,7-trimetyl-2H-kromen-5-ol med smeltepunkt 240-245°C. Forbindelsens struktur bekreftes ved NMR-analyse.

132431

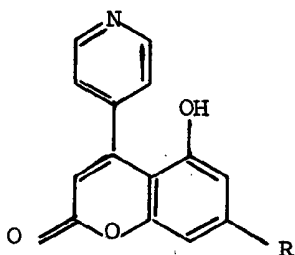
Analyse:

Beregnet for $C_{17}H_{17}O_2N$: H 6,41, N 5,24, C 76,38

Funnet: H 6,31, N 5,42, C 76,20

P A T E N T K R A V

Kumarinforbindelser for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av kromenderivater, k a r a k t e r i s e r t ved at de har den generelle formel I



hvor R betegner en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1-20 karbonatomer.