

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11)  156724 B

(21) Patentansøgning nr.: 3321/78

(22) Indleveringsdag: 26 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 03 feb 1979

(44) Fremlagt: 25 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 aug 1977 IT 26399/77 22 jun 1978 IT 24824/78 22 jun 1978 IT 24825/78

30 jun 1978 IT 25157/78

(71) Ansøger: FARMITALIA CARLO *ERBA S.P.A.; Via Carlo Imbonati 24; 20159 Milano, IT

(72) Opfinder: Gianfederico *Doria; IT, Ciriaco *Romeo; IT, Maria Luisa *Corno; IT, Francesco *Lauria; IT, Piero *Sberze; IT, Marcellino *Tibolla; IT

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 311/22

C 07 D 405/08

C 07 D 407/08

C 07 D 409/08

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

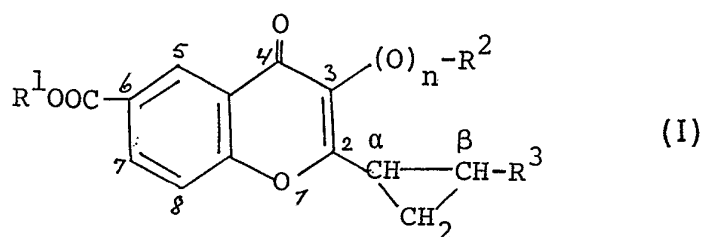
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cyclopropylchromonderivater

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 6804/74

DK 156724 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte cyklopropyl-chromon-derivater med den al-
mene formel (I)



10

hvor

n betyder 0 eller 1,

R^1 betegner hydrogen eller C_1-C_6 alkyl, der eventuelt er substitueret med en $-N\begin{smallmatrix} R^4 \\ R^5 \end{smallmatrix}$ gruppe, hvor i hver af grupperne R^4 og R^5 uafhængigt er

15

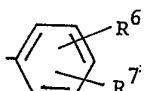
udvalgt fra hydrogen og C_1-C_4 alkyl,

R^2 betegner C_1-C_4 alkyl eller C_3-C_4 alkenyl,

R^3 betegner

(a) furyl, thienyl eller pyridyl, der eventuelt er substitueret

20 med en methylgruppe eller

(b) gruppen  hvor i hver af R^6 og R^7 uafhængigt er udvalgt

25 fra (a') hydrogen og (b') gruppen $-(O)_{n_1}-R^8$, hvor n_1 betyder 0 eller 1 og R^8 betegner C_1-C_3 alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer eller baser.

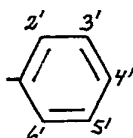
Indenfor opfindelsens rammer falder endvidere fremstillingen af de farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formel (I), samt alle mulige isomere og blandinger deraf.

30 De omhandlede forbindelser kan være i enten cis- eller trans-konfiguration. Når de to hydrogenatomer på α - og β -carbonatomerne er på samme side af cyclopropanringens plan, har forbindelserne cis-konfiguration og vice versa. Indenfor opfindelsens rammer falder også fremstillingen af blandingen af cis- og trans-isomerene. Fortrinsvis har de omhandlede

35 forbindelser trans-konfiguration.

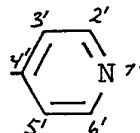
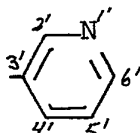
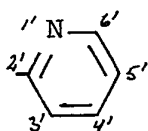
Nummereringen, som anvendes til at identificere stillingen af substituenterne i gruppen R^3 er konventionel som vist ved følgende eksempler:

a) når R^3 betegner phenyl:



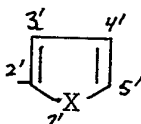
5

b) når R^3 betegner pyridyl:



10

c) når R^3 betegner furyl eller thienyl:



15

hvor X betegner oxygen eller svovl.

Alkyl-, alkoxy- og alkenylgrupperne kan være forgrenede eller ligekædede grupper.

Når R^1 betegner en usubstitueret C_{1-6} alkylgruppe, kan den især være methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl og hexyl.

Når R^4 og/eller R^5 betegner C_{1-4} alkyl, kan alkylgruppen især være methyl, ethyl, isopropyl og t-butyl.

R^2 betegner fortrinsvis C_{2-3} alkyl, især ethyl og propyl eller C_3-C_4 alkenyl, især allyl.

Når R^3 betegner furyl, thienyl eller pyridyl, er det fortrinsvis 2-furyl, 2-thienyl eller 2-pyridyl.

R^8 er fortrinsvis methyl, ethyl eller isopropyl.

Når R^6 og R^7 har betydningen (b'), er de fortrinsvis methoxy eller ethoxy, eller methyl eller ethyl.

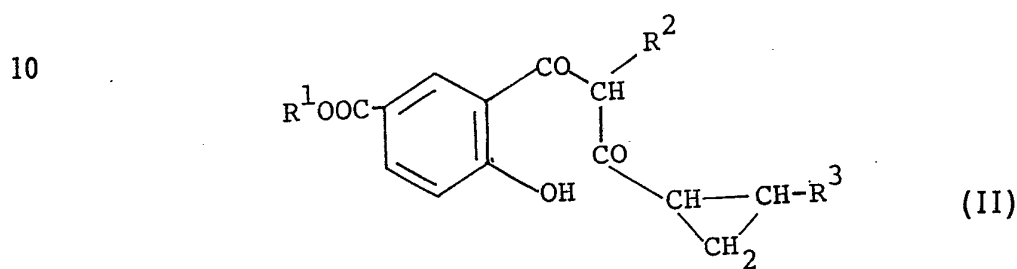
Eksempler på farmaceutisk acceptable salte er enten sådanne med uorganiske baser, såsom natrium-, kalium-, calcium- og aluminiumhydroxider, eller med organiske baser, såsom lysin, triethylamin, triethanolamin, dibenzylamin, methylbenzylamin, di-(2-ethyl-hexyl)-amin, piperidin, N-ethylpiperidin, N,N-diethylaminoethylamin, N-ethylmorpholin, β -phenethylamin, N-benzyl- β -phenethylamin, N-benzyl-N,N-dimethylamin og andre acceptable organiske aminer, samt saltene med uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre og svovlsyre, samt med organiske syrer, f.eks. citronsyre, vinsyre, maleinsyre, æblesyre, fumar-

syre, methansulfonsyre og ethansulfonsyre.

Foretrukne salte er natrium- og kaliumsaltene, samt hydrochloriderne af de basiske estere, f.eks. diethylaminoethyl- og dimethylaminoethylestre.

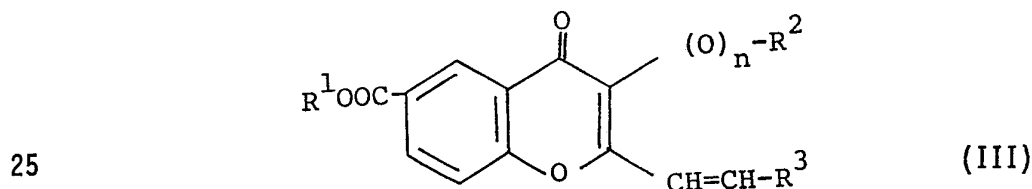
5 De omhandlede forbindelser fremstilles ifølge opfindelsen ved at man:

a) dehydratiserer en forbindelse med formel (II)



15 hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger eller et salt deraf med syre eller base, til opnåelse af forbindelser med formel (I), hvori n betyder 0, eller

20 b) omsætter en forbindelse med formel (III)



30 hvori n , R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, med dimethylsulphoxoniummethyld, og at man om ønsket hydrolyserer en forbindelse med formel (I), hvori R^1 er C_1-C_6 alkyl, på i og for sig kendt måde til opnåelse af en forbindelse med formel (I), hvori R^1 er hydrogen, og/eller om ønsket på i og for sig kendt måde esterificerer en forbindelse med formel (I), hvori R^1 er hydrogen, til opnåelse af en forbindelse med

35 formel (I), hvori R^1 er C_1-C_6 alkyl, der eventuelt er substitueret som ovenfor, og/eller om ønsket på i og for sig kendt måde omdanner en forbindelse med formel (I) til et salt deraf med syre eller base, og/eller om ønsket omdanner et dannet salt af en forbindelse med formel (I) til

en fri forbindelse og/eller om ønsket adskiller en blanding af isomere i de enkelte isomere.

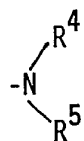
Dehydratiseringen af forbindelsen med formel (II) kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en sur katalysator, som f.eks. saltsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre eller myresyre, ved en temperatur varierende fortrinsvis mellem 20°C og 120°C. Reaktionen udføres fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, som f.eks. methanol, ethanol, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, toluen, eddikesyre eller blandinger deraf.

Omdannelsen af en forbindelse med formel (III) kan fortrinsvis udføres ved, at forbindelsen omsættes med dimethylsulphoxoniummethyldid (fremstillet f.eks. i henhold til fremgangsmåden, der er beskrevet i J. Chem. Soc., 1967, 2495) i et inert organisk opløsningsmiddel, som f.eks. dimethylformamid, dimethylsulphoxid, dioxan eller blandinger deraf, ved en temperatur, der fortrinsvis varierer mellem 0°C og ca. 50°C.

En forbindelse med formel (I) kan som anført ovenfor omdannes til en anden forbindelse med formel (I) på i og for sig kendt måde. F.eks. kan forbindelsen med formel (I), hvori -COOR¹ betegner en esterificeret carboxygruppe, omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori -COOR¹ betegner carboxy, ved hydrolyse, f.eks. basisk hydrolyse, under anvendelse af f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid, i et opløsningsmiddel, som f.eks. vand eller en lavere alifatisk alkohol, og under anvendelse af en temperatur varierende fra stuetemperatur til ca. 150°C. Den samme omsætning kan også udføres f.eks. ved behandling med lithiumbromid i dimethylformamid ved en temperatur over 50°C.

Især kan en forbindelse med formel (I), hvori -COOR¹ betegner en t-butoxycarbonylgruppe, omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori -COOR¹ betegner carboxy, f.eks. ved behandling med trifluoreddikesyre, enten i fravær af opløsningsmidler eller i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel, udvalgt f.eks. blandt benzen, toluen og dioxan ved en temperatur varierende fra 0°C til ca. 50°C eller også ved behandling med f.eks. trimethylsilyliodid i et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis tetrachlormethan, i henhold til den i J. Am. Chem. Soc. 99, 968 (1977) beskrevne fremgangsmåde.

En forbindelse med formel (I), hvori -COOR¹ betegner carboxy, kan omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori -COOR¹ betegner en esterificeret carboxygruppe, f.eks. en carbalkoxygruppe, der er usubstitueret eller substitueret med en



-gruppe, hvori R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, på

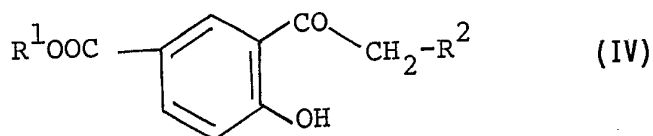
konventionel måde, f.eks. ved at man omsætter det basiske salt af syren
5 med det passende alkylhalogenid, i et inert opløsningsmiddel, som f.eks. acetone, dioxan, dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid, ved en temperatur varierende fra ca. 0°C til ca. 100°C .

Alternativt kan esterificeringen af en forbindelse med formel (I)
foretages ved at man a) omdanner en forbindelse med formel (I), hvori
10 $-\text{COOR}^1$ betegner carboxy, til det tilsvarende halogencarbonyl-, fortrinsvis chlorcarbonylderivat, ved omsætning, f.eks. med det ønskede syrehalogenid, f.eks. oxalylchlorid, thionylchlorid, PCl_3 , PCl_5 eller POCl_3 , enten i fravær af opløsningsmiddel eller i et inert organisk opløsningsmiddel, som f.eks. benzen, toluen, xylene, dioxan, dichlorethan, methylenchlorid, tetrahydrofuran, ved en temperatur varierende fortrinsvis
15 fra ca. 0°C til ca. 120°C , og dernæst b) omsætter det opnåede halogencarbonylderivat med den egnede alkohol med formelen R^1-OH , hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning, i et inert opløsningsmiddel, som f.eks. benzen, toluen, xylene, dioxan, dichlorethan, methylenchlorid, tetrahydrofuran, ved temperaturer varierende mellem ca. 0°C og ca. 120°C ,
20 fortrinsvis i nærværelse af en base, som f.eks. triethylamin eller diethylamin.

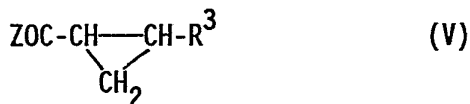
Endvidere kan den eventuelle saltdannelse af en forbindelse med formel (I) samt omdannelsen af et salt til de frie forbindelser og
25 adskillelsen af en blanding af isomere i de enkelte isomere udføres på konventionel måde. F.eks. kan adskillelsen af optiske antipoder i de enkelte antipoder udføres ved saltdannelse med en optisk aktiv base og efterfølgende fraktioneret krystallisation. Således kan opspaltningen af en blanding af cis- og trans-geometriske isomere udføres f.eks. ved
30 fraktioneret krystallisation.

Forbindelserne med formel (II) kan fremstilles ved at man omsætter en forbindelse med formel (IV):

35



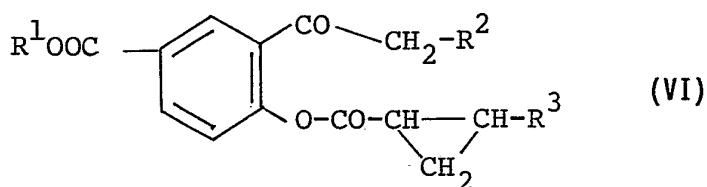
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med formel (V):



5

hvor Z betegner brom, chlor eller iod, og R^3 har den ovenfor anførte betydning, på konventionel måde, f.eks. i et inert opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, dioxan, ved en temperatur varierende fra 0°C til tilbagesvalingstemperaturen i nærværelse af et basisk middel, som f.ek. pyridin, triethylamin, som syreacceptor, til opnåelse af en forbindelse med formel (VI)

15



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, hvorefter forbindelsen med formel (VI) underkastes en omlejring til dannelse af forbindelser med formel (II), idet omlejringen fortrinsvis udføres i et inert opløsningsmiddel, f.eks. pyridin, methylethylketon, toluen eller isopropylalkohol, i nærværelse af en stærk base, f.eks. natrium, natriumamid, kalium- eller natriumhydroxid, eller kaliumcarbonat, ved en temperatur varierende fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperaturen.

Forbindelserne med formel (III) kan f.eks. fremstilles i henhold til de fremgangsmåder, der er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift P 27 25 932, svarende til belgisk patentskrift nr. 855.657.

Forbindelserne med formel (IV) kan f.eks. fremstilles ud fra de egnede isomere phenoxyderivater, der er kendte forbindelser, ved Fries-omlejring.

Forbindelserne med formel (V) er kendte forbindelser, og de kan fremstilles på konventionel måde.

De omhandlede forbindelser har vist sig at besidde antiallergisk aktivitet, og de er derfor værdifulde til forebyggelse og behandling af alle tilstande af allergisk oprindelse, f.eks. bronchial astma, aller-

gisk rhinitis, høfeber, urticaria og dermatosis. Det er kendt, at visse chromonderivater besidder nyttig antiallergisk aktivitet. Således kendes fra beskrivelserne til de danske patentansøgninger nr. 6804/74 og nr. 2635/77 sådanne chromonderivater, der i chromon-ringsystemets 2-stilling
 5 via en direkte binding eller en vinylgruppe indeholder en nærmere angivet aromatisk gruppe. Til forskel herfra har de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede chromonderivater i 2-stillingen en cyklopropylgruppe, hvortil den aromatiske gruppe er bundet, og det har uventet vist sig, at sådanne forbindelser har en væsentligt forøget antiallergisk
 10 aktivitet.

Den antiallergiske aktivitet af de omhandlede forbindelser viser sig f.eks. ved, at de er aktive i den passive kutane anafylaksitest (PCA) i rotter, i henhold til J. Goose og A.M.J.N. Blair (Immunology, 16, 749, 1969). Et særligt vigtigt træk ved de omhandlede forbindelser
 15 er, at de udviser høje niveauer af antiallergisk aktivitet, også når de administreres oralt.

Den følgende tabel I viser aktivitetsværdier opnået ved PCA-testen i rotter efter oral administrering for et antal af de omhandlede forbindelser, som er identificeret ved koderne: K 13423, K 13262, K 13449,
 20 K 13456, sammenlignet med den velkendte antiallergiske forbindelse Dinatrium Cromoglycat (DSCG).

Aktiviteterne er udtrykt som K_B , der defineres som den dosis aktiv forbindelse, som er i stand til at reducere aktiviteten af den til sensibilisering anvendte serum til det halve:

$$25 \quad K_B = \frac{B}{DR-1}$$

hvor

30 B = dosis af antagonistforbindelse udtrykt i mg/kg,
 DR = dosisforhold: antilogaritmen til afstanden mellem log-dosis-effektfunktionerne af serummet med og uden antagonist (J.H. Gaddum et al., Exp. Physiol., 1955, 40, 49).

K_B anvendes her, fordi denne værdi er uafhængig af både dosis af
 35 lægemidlet og den til sensibiliseringen anvendte reaginkoncentration.

Jo lavere K_B -værdien er, jo højere er den antiallergiske aktivitet. I den følgende tabel I har koderne for de omhandlede forbindelser følgende betydninger:

K 13424 = trans 6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-

cyclopropyl]-chromon,

K 13262 = trans 6-carboxy-3-propyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-
chromon,

K 13449 = trans 6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-
cyclopropyl]-chromon,

K 13456 = trans 6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-
cyclopropyl]-chromon.

TABEL I

10

	Forbindelse	Forbehandlingstid	Antiallergisk aktivitet
			K _B (mg/kg) - p.o.
	K 13423	15'	0,48
15	K 13262	15'	4,3
	K 13449	15'	4,56
	K 13456	15'	5,62
	Dinatrium		
20	Cromoglycat	15'	>200

Den antiallergiske aktivitet bestemtes ved inhiberingen af den IgE-medierede PCA i henhold til J. Goose og A.M.J.N. Blair (loc. cit.) under anvendelse af homocytotrope antistoffer, der var dyrket i rotter i henhold til fremgangsmåden ifølge I. Mota, Immunology, 7, 681, (1964).

De testede forbindelser administreredes per os (p.o.) 15 minutter før administreringen af antigenet, og der anvendes mindst 6 rotter for hver dosis.

7 dages indikativ akut toxicitet efter oral administrering bestemtes for de omhandlede forbindelser. F.eks. opnåedes for den ved koden K 13262 identificerede forbindelse en LD₅₀ >400 mg/kg i rotter.

I tabel II nedenfor er endvidere et repræsentativt udvalg af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sammenlignet med den mest aktive forbindelse, 6-carboxy-3-propyl-2-trans-(2'-methyl-styryl)-chromon (K 11912) ifølge beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 2635/77.

TABEL II

	Forbindelse	Styrkeforhold (K 11912 = 1)	Sandsynligheds- grænser for P = 0,95
5	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-methyl-phenyl)- cyclopropyl]-chromon	4,68	(3,11-7,27)
10	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)- cyclopropyl]-chromon	3,02	(1,86-5,21)
15	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2',5'-dimethyl-phenyl)- cyclopropyl]-chromon	2,26	(1,40-3,71)
20	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-methoxy-3'-ethoxy)- phenyl]-cyclopropyl]-chromon	2,01	(1,25-3,29)
25	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-5'-dimethoxy-phenyl)- cyclopropyl]-chromon	1,96	(1,26-3,10)
30	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-3'-dimethoxy-phenyl)- cyclopropyl]-chromon	1,65	(1,03-2,70)
	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-methoxy-phenyl)- cyclopropyl]-chromon	1,47	(1,04-2,30)
35	trans-6-carboxy-3-propyl- 2-[2-(2'-methyl-phenyl)- cyclopropyl]-chromon-diethyl- aminoethylester	1,40	(1,09-3,41)

trans-6-carboxy-3-ethoxy- 2-[2-(2',3'-dimethoxyphenyl)- cyclopropyl]-chromon	1.35	(1,11-2,26)
5 trans-6-carboxy-3-ethoxy- 2-[2-(6'-methyl-2'pyridyl)- cyclopropyl]-chromon	1,31	(1,09-2,19)

10

K 11912 = trans-6-carboxy-3-propyl-2-trans(2'-methyl-styryl)-chromon.

De omhandlede forbindelser besidder endvidere anti-ulcus aktivitet, påvist ved at de har vist sig at være aktive ved inhibering af stress-
 15 induceret ulcus i rotter under tvang i et vandbad ved 25°C i 40 minutter i henhold til en modifikation af den af K. Takagi og S. Okabe (Jap. J. of Pharmac., 1968, 19: 9) beskrevne metode. De omhandlede forbindelser udviser endvidere bronchodilatorisk aktivitet påvist ved at de er aktive ved hæmning af bronchospasmer induceret med histamin i marsvin i henhold
 20 til metoden ifølge Kanzett og Rössler, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 71, 195 (1940).

De omhandlede forbindelser kan administreres på konventionel måde, f.eks. oralt og parenteralt ved en daglig dosis på fortrinsvis 0,5 - 15 mg/kg eller ved inhalation, fortrinsvis ved en daglig dosis på 0,5 - 100
 25 mg, fortrinsvis 0,5 - 25 mg, eller ved topisk påføring, f.eks. ved hjælp af en creme indeholdende ca. 0,5 - 5 mg, fortrinsvis 1 - 2 mg den aktive bestanddel pr. 100 mg creme.

Arten af de farmaceutiske præparater, som indeholder de omhandlede forbindelser sammen med farmaceutisk acceptable bærere eller fortyn-
 30 dingsmidler vil naturligvis afhænge af den ønskede administreringsmåde.

Præparaterne kan formuleres på konventionel måde med sædvanlige bestanddele. F.eks. kan de omhandlede forbindelser administreres i form af vandige eller olieagtige opløsninger eller suspensioner, aerosoler, samt puddere, tabletter, piller, gelatinekapsler, sirupper, dråber, sup-
 35 positorier eller cremer, eller lotioner til topisk brug.

Til oral administrering er farmaceutiske præparater indeholdende de omhandlede forbindelser fortrinsvis tabletter, piller eller gelatinekapsler, der indeholder den aktive bestanddel sammen med fortyn-

dingsmidler, som f.eks. lactose, dextrose, saccharose, mannitol, sorbitol, cellulose; smøremidler, f.eks. siliciumoxid, talkum, stearinsyre, magnesium- eller calciumstearat, og/eller polyethylenglycoler; eller de kan endvidere indeholde bindemidler som f.eks. stivelser, gelatine, methylcellulose, carboxymethylcellulose, gummi-arabicum, tragacanth, polyvinylpyrrolidon, desintegreringsmidler, som f.eks. stivelser, algin-
syre, alginater, natriumstivelseglycolat; luftudviklende blandinger, farvestoffer, sødemidler, befugtningsmidler, som f.eks. lecithin, polysorbater, laurylsulphater; og i almindelighed ikke-toxiske og farmakologisk inaktive stoffer, som anvendes i farmaceutiske præparater. De farmaceutiske præparater kan fremstilles på kendt måde, f.eks. ved hjælp af blanding, granulering, tabletering, sukker- overtrækning eller film- overtrækning.

Til behandling af allergisk astma kan de omhandlede forbindelser også administreres ved inhalation. Til sådan brug kan egnede præparater omfatte en suspension eller opløsning af den aktive bestanddel, fortrinsvis i form af et salt, såsom natriumsalt, i vand til administrering ved hjælp af en konventionel forstøver. Alternativt kan præparaterne omfatte en suspension eller en opløsning af den aktive bestanddel i et konventionelt forflydige uddrivningsmiddel, såsom dichlordifluormethan eller dichlortetrafluorethan til administrering fra en trykbeholder, nemlig en aerosoldispenser. Når lægemidlet ikke er opløseligt i uddrivningsmidlet, kan det være nødvendigt at tilsætte et hjælpeopløsningsmiddel, såsom ethanol, dipropylenglycol, isopropylmyristat, og/eller et overfladeaktivt middel for at suspendere lægemidlet i uddrivningsmediet, og sådanne overfladeaktive kan være vilkårlige blandt de sædvanligt anvendte til dette formål, såsom ikke-ioniske overfladeaktive midler, f.eks. lecithin. De omhandlede forbindelser kan også administreres i form af puddere ved hjælp af en passende pusteanordning, og i dette tilfælde kan de findelte puddere af den aktive bestanddel blandes med et fortyndingsmiddel, såsom en lactose.

Endvidere kan de omhandlede forbindelser også administreres ved intradermal eller intravenøs injektion på konventionel måde.

Ud over den interne administrering kan de omhandlede forbindelser anvendes i præparater til topisk påføring, f.eks. som cremer, lotioner eller pastaer til brug ved dermatologiske behandlinger. Til disse præparater kan den aktive bestanddel blandes med konventionelle olieagtige eller emulgerende strækkemidler.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Methyl-3-valeroyl-4-hydroxy-benzoat (9 g) opløst i vandfri benzen (100 ml) og pyridin (10 ml) omsattes med trans-2-phenyl-cyclopropyl-1-carbonylchlorid ved stuetemperatur i 20 timer. Den organiske opløsning vaskedes med fortyndet HCl, 5% NaHCO₃ og vand, indampedes dernæst til tørhed i vakuum til dannelse af en olie (17 g), som opløstes i 2-butanon (150 ml) og omsattes med vandfri K₂CO₃ (18,6 g) under omrøring ved tilbagesvalingstemperatur i 5 timer. Efter afkøling hældtes reaktionsblandingen på is-vand og ekstraheredes med ethylacetat efter neutralisation. Den organiske fase fraskiltes og indampedes til tørhed i vakuum, hvilket gav et råt materiale (15,4 g), som behandledes med 99% myresyre (30 ml) ved tilbagesvalingstemperatur i 30 minutter. Efter afkøling hældtes reaktionsblandingen på is-vand, og bundfaldet frafiltreredes, vaskedes grundigt med vand og udkrystalliseredes fra ethylacetat til opnåelse af trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon (6,7 g), smp 171-173°C, som omsattes med 1% KOH i 95% ethanolopløsning (105 ml) ved tilbagesvalingstemperatur i 30 minutter. Efter afkøling gjordes reaktionsblandingen sur med 23% HCl, koncentreredes i vakuum og fortyndedes med is-vand. Bundfaldet frafiltreredes, vaskedes med vand og udkrystalliseredes fra ethylacetat til dannelse af trans-6-carboxy-3-propyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon (5,4 g), smp 195-196°C.

Ved at gå frem på analog måde og starte ud fra passende 3-alkanoyl-4-hydroxy-benzoater opnåedes de følgende forbindelser:

trans-6-carboxy-3-ethyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp 217-218°C,

trans-6-carboxy-3-butyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp 198-199°C.

30 Eksempel 2

Ved at gå frem som i eksempel 1 og starte ud fra passende trans-2-aryl-cyclopropyl-1-carbonyl-chlorider fremstilledes de følgende forbindelser:

trans-6-carboxy-3-ethyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 226-228°C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 206-207°C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 177-178⁰C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 215-216⁰C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-

5 chromon, smp 161-163⁰C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 158-160⁰C,

trans-6-carboxy-3-methyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 251-252⁰C.

10

Eksempel 3

Ved at gå frem som i eksempel 1 og starte ud fra passende trans-2-heteroaryl-cyclopropyl-1-carbonylchlorider fremstilledes de følgende forbindelser:

15 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 166-169⁰C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 179-181⁰C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-thienyl)-cyclopropyl]-chromon,

20 smp 196-197⁰C.

Eksempel 4

Trimethyl-sulphoxoniumiodid (3,96 g) [J. Chem. Soc., 1967, 2495] omsattes med 50% natriumhydrid (0,86 g) i dimethylformamid (40 ml) under
 25 omrøring ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter en opløsning af trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-(2'-methyl-styryl)-chromon (5 g) i dimethylformamid (50 ml) tilsattes. Blandingen fik lov at reagere under omrøring ved stuetemperatur i 90 minutter, den fortyndedes dernæst med is-vand og ekstraheredes med ethylacetat. Det organiske lag vaskedes med 5% NaHCO₃
 30 og vand, indtil det var neutralt. Inddampning til tørhed i vakuum og udkrystallisation fra methanol gav trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon (2,4 g), smp 137- 138⁰C, som omsattes med 1% KOH i 95% ethanolopløsning (40 ml) ved tilbagesvalingstemperatur i 30 minutter. Efter afkøling gjordes reaktionsblandingen sur
 35 med 23% HCl, koncentreredes i vakuum og fortyndedes med vand. Bundfaldet filtreredes og vaskedes med vand, indtil det var neutralt. Udkrystallisation fra methanol gav trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon (1,8 g), smp 206-207⁰C, I.R. ν (C=O) syre

1710, 1690 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ chromon 1645 cm^{-1} .

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes de følgende forbindelser:

- trans-6-carboxy-3-propyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp 195-
 5 196 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 177-178 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 215-216 $^{\circ}\text{C}$,
 10 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 161-163 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 158-160 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 15 chromon, smp 211-212 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-ethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 208-209 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2',5'-dimethyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 161-163 $^{\circ}\text{C}$,
 20 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]
 chromon, smp 184-186 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2',5'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]
 chromon, smp 180-181 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-3'-ethoxy-phenyl)-cyclo-
 25 propyl]-chromon, smp 205-207 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-cyclo-
 propyl]-chromon, smp 219-220 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carboxy-3-allyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 189-190 $^{\circ}\text{C}$,
 30 trans-6-carboxy-3-ethyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 226-228 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(3'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 115-117 $^{\circ}\text{C}$,
 trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclo-
 35 propyl]-chromon, smp 125-127 $^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5

Trimethyl-sulphoxoniumiodid (2,86 g) omsattes med 50% natriumhydrid

(0,62 g i dimethylformamid (30 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 2 timer, hvorefter en opløsning af trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-vinyl]-chromon (3,52 g) i dimethylformamid (30 ml) tilsættes. Blandingen fik lov at reagere under omrøring ved stuetemperatur
 5 i 90 minutter, hvorefter den fortyndedes med is-vand, gjordes sur med 2N HCl og ekstraheredes med ethylacetat. Det organiske lag vaskedes med 5% NaHCO₃ og vand, indtil det var neutralt. Inddampning til tørhed i vakuum og udkrystallisation fra methanol gav trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-chromon (2,2 g), smp 138-139⁰C, som
 10 omsattes med 1% KOH i 95% ethanolopløsning (40 ml) ved tilbagesvalings-temperatur i 30 minutter. Efter afkøling gjordes reaktionsblandingen sur med 10% NaH₂PO₄, koncentreredes i vakuum og fortyndedes med vand. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med vand. Udkrystallisation fra isopropanol gav trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-chromon (1,5 g), smp 166-169⁰C.
 15

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes de følgende forbindelser:

- trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 151-153⁰C,
- 20 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 179-181⁰C,
- trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(2'-thienyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 159-161⁰C,
- trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-thienyl)-cyclopropyl]-chromon,
 25 smp 196-197⁰C,
- trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon, smp 180-182⁰C,
- trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp 209-210⁰C.

30

Eksempel 6

Trimethyl-sulphoxoniumiodid (2,86 g) omsattes med 50% natriumhydrid (0,62 g) i dimethylformamid (50 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter en opløsning af trans-6-carboxy-3-propyl-2-(2'-methylstyryl)-chromonnatriumsalt (3,7 g) i dimethylformamid (50 ml) tilsættes.
 35 Blandingen fik lov at reagere under omrøring ved stuetemperatur i 18 timer, hvorefter den fortyndedes med isvand og gjordes sur med 23% HCl. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med vand indtil neutral. Udkry-

stallisation fra methanol gav trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon (1,85 g), smp 206-207°C.

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes følgende forbindelser:

- trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 5 chromon, smp 177-178°C,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 161-163°C,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 158-160°C.

10

Eksempel 7

Ved at gå frem som i eksempel 6 fremstilledes de følgende forbindelser:

- trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-3'-furyl)-cyclopropyl]-
 15 chromon, smp 166-169°C,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp 179-181°C.

Eksempel 8

- 20 Ved at gå frem som eksemplerne 4 og 5 og starte ud fra de passende trans-6-carboxy-3-propyl-2-substituerede chromoner t-butyl-estere opnåedes de følgende forbindelser:

- trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon-t-butyl-ester, olie, I.R.: $\nu(\text{C=O})$ ester 1710 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$
 25 chromon 1640 cm^{-1} ,
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-
 chromon-t-butyl-ester, olie, I.R.: $\nu(\text{C=O})$ ester 1720 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$
 chromon 1645 cm^{-1} .

30 Eksempel 9

- Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 chromon-t-butyl-ester (4,3 g) omsattes med trifluoreddikesyre (30,2 ml)
 ved stuetemperatur i 6 timer. Trifluoreddikesyren afdampedes i vakuum,
 og remanensen fortyndedes med is-vand. Bundfaldet frafiltreredes og
 35 vaskedes med vand indtil neutral. Udkrystallisation fra ethanol gav
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon
 (3,2 g), smp 206-207°C.

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes de følgende forbindelser:

delser:

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
chromon, smp 158-160°C,

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
5 chromon, smp 161-163°C.

Eksempel 10

Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-
chromon-t-butyl-ester (4,25 g) omsattes med trimethylsilyliodid (2 g =
10 1,42 ml) i carbontetrachlorid (50 ml), under nitrogen, med omrøring ved
stuetemperatur i 2 timer og dernæst ved 50°C i 2 timer. Efter afkøling
fortyndedes reaktionsblandingen med ethylether og ekstraheredes med 2%
NaHCO₃. Det vandige lag fraskiltes og gjordes surt med 23% HCl. Bundfal-
det frafiltreredes og vaskedes med vand indtil neutral. Udkrystallisa-
15 tion fra isopropylalkohol gav trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-
2'-furyl)-cyclopropyl]-chromon (2,35 g), smp 166-169°C.

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes den følgende forbin-
delse:

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-
20 chromon, smp 179-181°C.

Eksempel 11

Ved at gå frem som i eksemplerne 4, 6, 8 og 9 og starte ud fra pas-
sende trans-6-carboxy- og trans-6-carbalkoxy-3-alkoxy-2-styryl- chromo-
25 ner fremstilledes de følgende forbindelser:

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp 178-
180°C,

trans-6-carboxy-3-butoxy-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp 138-
139°C,

30 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
chromon, smp 207-208°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
chromon, smp 114-115°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(4'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
35 chromon, smp 206-207°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
chromon, smp 181-182°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon, smp 175-177°C.

Eksempel 12

Ved at gå frem som i eksemplerne 5, 7, 8 og 10 og starte ud fra de
5 passende trans-6-carboxy- og trans-6-carbalkoxy-3-alkoxy-2-(2- hetero-
aryl-vinyl)-chromoner fremstilledes de følgende forbindelser:

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-
chromon, smp 145-146°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)-cyclopropyl]-
10 chromon, smp 190-193°C,

trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon,
smp 248-250°C.

Eksempel 13

15 Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-
chromon (8 g) omsattes med ethyliodid (5,4 g) og vandfri K_2CO_3 (6,3 g) i
dimethylformamid (70 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 4 timer.
Efter fortynding med is-vand frafiltreredes bundfaldet og udkrystallise-
redes fra isopropylether. Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'- methyl-phe-
20 nyl)-cyclopropyl]-chromon-ethyl-ester (7,8 g), smp 118-120°C, opnåedes.

Ved at gå frem på analog måde fremstilledes den følgende forbin-
delse:

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclopropyl]-
chromon-ethyl-ester, smp 76-78°C.

25

Eksempel 14

Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chro-
mon (5 g) omsattes med chlormethylpivalat (5 ml) og triethylamin (2 ml)
i dimethylformamid (40 ml) ved 70°C i 2 timer. Efter afkøling fortynde-
30 des blandingen med is-vand og ekstraheredes med ethylacetat. Det orga-
nisme lag vaskedes med 5% $NaHCO_3$ og vand. Efter inddampning i vakuum til
tørhed, udkrystalliseredes remanensen fra isopropylether. Trans-6-
carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon-pivaloyl-
oxymethyl-ester (3,65 g), I.R.: $\nu(C=O)$ ester 1735 cm^{-1} , $\nu(C=O)$
35 chromon 1640 cm^{-1} opnåedes.

Eksempel 15

Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-

chromon (3,6 g) omsattes med 1-chlor-2-diethylamino-ethan (2,7 g) og vandfri K_2CO_3 (2,8 g) i dimethylformamid (40 ml) under omrøring ved 20°C i 8 timer. Efter fortynding med vand frafiltreredes bundfaldet og vaskedes med vand indtil neutral: Udkrystallisation fra isopropylether gav

5 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon-2-diethylaminoethylester (2,2 g), smp 89-90°C.

Eksempel 16

Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-

10 chromon (12 g) omsattes med thionylchlorid (6 ml) i dioxan (120 ml) ved stuetemperatur i 3 timer, hvorefter blandingen indampedes til tørhed i vakuum. Remanensen opløstes i dioxan (80 ml) og triethylamin (2 ml) og omsattes med 2-diethylamino-ethanol (4 ml) ved stuetemperatur i 20 timer. Efter fortynding med vand frafiltreredes bundfaldet, opløstes i

15 ethylether (100 ml) og behandledes med den støkiometriske mængde HCl i ether. Bundfaldet frafiltreredes, vaskedes med ethylether og opløstes i vand. Alkalinisering med K_2CO_3 og filtrering gav trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon-2-diethylaminoethyl-

ester (7,8 g), smp 89-90°C, I.R.: $\nu(C=O)$ ester 1720 cm^{-1} , $\nu(C=O)$

20 chromon $1640\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 17

Trimethyl-sulphoxoniumiodid (2,3 g) omsattes med 50% natriumhydrid (0,5 g) i dimethylformamid (30 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 1

25 time, hvorefter en opløsning af trans-6-carboxy-3-propyl-2-styryl-chromon-2-diethylaminoethyl-ester (3,5 g) i dimethylformamid (20 ml) tilsattes. Blandingen fik lov at reagere under omrøring ved stuetemperatur i 90 minutter, hvorefter den fortyndedes med vand og ekstraheredes med ethylacetat. Det organiske lag vaskedes med vand og indampedes til

30 tørhed i vakuum. Remanensen (2,9 g) rensedes ved søjlekromatografi over SiO_2 , idet der anvendtes en blanding af benzen-ethylacetat-triethylamin 90:10:0,2 som elueringsmiddel.

Trans-6-carboxy-3-propyl-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon-2-diethylaminoethylester (1,7 g), smp 92-94°C opnåedes.

35 Ved at gå frem på analog måde fremstilledes den følgende forbindelse:

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon-2-diethylaminoethyl-ester, smp 89-90°C.

Eksempel 18

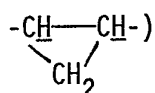
Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon (5,15 g) omsattes med NaHCO_3 (1,25 g) i vand (30 ml) ved 100°C , indtil opløsningen var tilendebragt. Efter afkøling til 5°C opnåedes et
 5 bundfald, som frafiltreredes og vaskedes med is-vand. Trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromonnatriumsalt (4,3 g) opnåedes.

smp: $>300^\circ\text{C}$

I.R.: $\nu_{\text{AS}}(\text{COO}^-)$ 1615 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ chromon 1615 cm^{-1} ,
 10 $\nu_{\text{S}}(\text{COO}^-)$ 1380 cm^{-1} ,

N.M.R. (DMSO-d_6) δ : 0,89 (t) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,26-2,06 (m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

2,34 (s) ($-\text{CH}_3$)
 15 2,44-2,98 (m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) og



7,19 (s) (phenylprotoner)
 20 7,49 (d) (C-8 chromonyl proton)
 8,34 (d.d) (C-7 chromonyl proton)
 8,66 (d) (C-5 chromonyl proton)

Eksempel 19

25 Trimethylsulfoxoniumiodid (1,1 g) omsattes med 50% natriumhydrid (0,24 g) i dimethylformamid (20 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 1 time, og derefter tilsattes en opløsning af trans-6-carbomethoxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-ethenyl]-chromon, smp. $179-181^\circ\text{C}$ (1,55 g) i dimethylformamid (20 ml). Blandingen fik lov til at reagere
 30 under omrøring ved stuetemperatur i 6 timer, derefter fortyndedes den med isvand: bundfaldet filtreredes og vaskedes med vand til neutralitet. Det således opnåede trans-6-carbomethoxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon (1,1 g, smp. $115-117^\circ\text{C}$) omsattes med 1% KOH i 95% ethanolopløsning (29 ml) ved tilbagesvalingstemperatur i 10 minut-
 35 ter. Efter afkøling syrnedes reaktionsblandingen med 37% HCl, koncentreret under vakuum og fortyndedes med isvand: bundfaldet filtreredes og krystalliseredes fra isopropylalkohol, hvilket gav 0,6 g trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp.

166-168°C;

IR (Nujol): ν (C=O) syre 1730 cm^{-1}
 ν (C=O) chromon 1645, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO d_6) δ : 1,23 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 5 1,58-2,10 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 2,65 (m) og 2,97 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 10 3,76 (s) ($-\text{OCH}_3$)
 3,86 (s) ($-\text{OCH}_3$)
 4,14 (q) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 6,66-7,20 (m) (phenylprotoner)
 7,82 (d) (C-8 chromonylproton)
 15 8,34 (d,d) (C-7 chromonylproton)
 8,70 (d) (C-5 chromonylproton).

På analog måde fremstilledes følgende forbindelser:

trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 20 chromon, smp. 164-165°C;
 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methoxy-3'-ethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 203-204°C;
 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',5'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 190-192°C;
 25 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 156-157°C;
 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',5'-dimethylphenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 187-188°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2',5'-dimethyl-phenyl)-cyclopropyl]-
 30 chromon, smp. 160-161°C;
 NMR (DMSO- d_6) δ : 0,94 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,71 (m) ($-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,83 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 35 2,32 (s) (6 p, $-\text{CH}_3$)
 2,4-2,9 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 4,08 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

- 7,77 (d) (C-8 chromonylproton)
 8,32 (d.d) (C-7 chromonylproton)
 8,72 (d) (C-5 chromonylproton)
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2',5'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-
 5 chromon, smp. 164-165°C;
 NMR (DMSO-d₆) δ: 0,91 (t) (-OCH₂CH₂CH₃)
 1,69 (m) (-OCH₂CH₂CH₃)
 1,89 (m) (-CH-CH)
 |
 CH₂
 10 2,6-3,05 (m) (-CH-CH-)
 |
 CH₂
 3,80 (s) (6 p, -OCH₃)
 4,05 (m) (-OCH₂CH₂CH₃)
 6,7-7,06 (m) (phenylprotoner)
 15 7,73 (d) (C-8 chromonylproton)
 8,30 (d.d) (C-7 chromonylproton)
 8,72 (d) (C-5 chromonylproton);
 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(3'-ethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 169-171°C;
 20 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(4'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 220-221°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 178-180°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(3'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 25 smp. 162-163°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(4'-methyl-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 197-198°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 154-156°C;
 30 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(3'-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon,
 smp. 159-162°C;
 trans-6-carboxy-3-methoxy-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp. 178-
 182°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp. 154-
 35 155°C;
 trans-6-carboxy-3-allyloxy-2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chromon, smp. 156-
 157°C.

Eksempel 20

Under anvendelse af fremgangsmåden ifølge eksempel 19 og ved at gå ud fra passende substituerede trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-(phenyl-ethenyl)-chromoner fremstilledes følgende forbindelser:

- 5 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methoxy-phenyl)-cyclo-propyl]-chromon, smp. 209-210°C;
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxy-phenyl)-cyclo-propyl]-chromon, smp. 185-187°C;
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-cyclo-propyl]-chromon, smp. 164-167°C;
 10 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 162-163°C;
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2',4'-dimethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 233-234°C;
 15 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(2',3'-diethoxy-phenyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 180-182°C.

Eksempel 21

- Trimethylsulfoxoniumiodid (3,46 g) omsattes med 50% natriumhydrid (0,76 g) i dimethylformamid (50 ml) under omrøring ved stuetemperatur i
 20 2 timer. En opløsning af trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-ethenyl]-chromon, smp. 161-164°C, (3,8 g) i dimethylformamid (50 ml) tilsattes. Blandingen fik lov til at reagere under omrøring ved stuetemperatur i 6 timer, og derefter fortyndedes den med isvand. Bundfaldet ekstraheredes med ethylacetat, og opløsningen indampedes til
 25 tørhed under vakuum. Den således opnåede trans-6-carbomethoxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon (3,9 g) omsattes med 1% KOH i 95% ethanolopløsning (67,6 ml) ved tilbagesvalingstemperatur i 10 minutter. Efter afkøling fortyndedes reaktionsblandingen med isvand, neutraliseredes med NaHPO₄, og bundfaldet filtreredes og vaskedes med
 30 vand til neutralitet. Krystallisation fra 2-butanon gav et udbytte på 1,4 g trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon, smp. 216-217°C.

IR (KBr): ν (C=O) syre 1710 cm⁻¹

ν (C=O) chromon 1640, 1620 cm⁻¹

- 35 NMR (DMSO-d₆) δ : 0,82 (t) (-CH₂CH₂CH₃)
 1,44 (m) (-CH₂CH₂CH₃)
 1,85 (m) (-CH-CH-)
 |
 CH₂

- 2,47 (s) ($-\text{CH}_3$)
 2,40-3,04 (m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ og $-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 7,07-7,78 (m) (pyridylprotoner)
 5 7,69 (d) (C-8 chromonylproton)
 8,28 (d.d) (C-7 chromonylproton)
 8,64 (d) (C-5 chromonylproton).

På analog måde fremstilledes følgende forbindelser:

- trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 10 chromon, smp. 229-230°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 chromon, smp. 199-200°C;
 trans-6-carboxy-3-allyloxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-
 chromon, smp. 180-181°C;
 15 trans-6-carboxy-3-ethyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 chromon, smp. 291-292°C;
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 chromon, smp. 206-207°C;
 trans-6-carboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 20 chromon, smp. 207-208°C;
 trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 chromon, smp. 201-202°C,
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,84 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,60 (m) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 25 1,88 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 2,30 (s) ($-\text{CH}_3$)
 2,95 (m) ($-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2
 30 4,00 (m) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 7,41 (d) (C-3 pyridylproton)
 7,61 (d.d) (C-4 pyridylproton)
 7,73 (d) (C-8 chromonylproton)
 8,30 (d.d) (C-7 chromonylproton)
 35 8,42 (d) (C-6 pyridylproton)
 8,66 (d) (C-5 chromonylproton);
 trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-
 chromon, smp. 229-232°C;

trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromon, smp.
200-201°C;

trans-6-carboxy-3-propoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-cyclo-propyl]-
chromon, smp. 146-147°C.

5

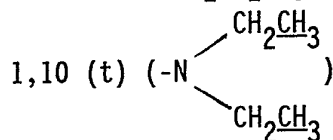
Eksempel 22

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-
chromon (0,6 g) omsattes med ethyliodid (0,54 g) og vandfri K_2CO_3 (0,63
g) i dimethylformamid (7 ml) under omrøring ved stuetemperatur i 6
10 timer. Efter fortynding med isvand frafiltreredes bundfaldet og udkry-
stalliseredes fra hexan til opnåelse af 0,4 g trans-6-carbethoxy-3-
propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclo-propyl]-chromon, smp. 95-97°C.

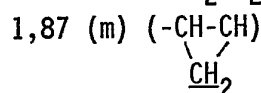
Eksempel 23

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-
chromon (1,3 g) omsattes med $SOCl_2$ (0,6 ml) i dioxan (30 ml) ved til-
bagesvalingstemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen indampedes der-
efter til tørhed i vakuum. Remanensen opløstes i vandfri dioxan (30 ml)
indeholdende triethylamin (0,5 ml) og omsattes med 2-diethylamino-
20 ethanol (1 ml) ved stuetemperatur i 24 timer. Efter fortynding med vand
ekstraheredes bundfaldet med ethylacetat, og opløsningen indampedes til
tørhed i vakuum. Remanensen rensedes under anvendelse af en silicagel-
søjle og med benzen-ethylacetat som elueringsmiddel: der opnåedes 0,4 g
trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-
25 chromon, 2-diethylamino-ethylester, olie.

NMR ($CDCl_3$) δ : 0,90 (t) ($-CH_2CH_2CH_3$)

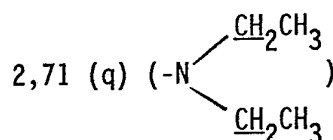


30 1,55 (m) ($-CH_2CH_2CH_3$)



2,52 (s) ($-CH_3$)

35



2,50-2,90 (m) ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ og $-\text{CH}-\text{CH}-$)
 CH_2

2,95 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}<$)

4,49 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}<$)

5 6,96-7,64 (m) (pyridylprotoner)

7,47 (d) (C-8 chromonylproton)

8,32 (d.d) (C-7 chromonylproton)

8,93 (d) (C-5 chromonylproton).

10 Eksempel 24

trans-6-carboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-
 chromon (1,6 g) opløstes i den støkiometriske mængde 2N NaOH. Opløs-
 ningen koncentreredes derefter i vakuum og fortyndedes med acetone.
 Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med acetone. Trans-6-carboxy-3-
 15 propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)-cyclopropyl]-chromonen, natriumsalt,
 opnåedes; smp. $>300^\circ\text{C}$.

20

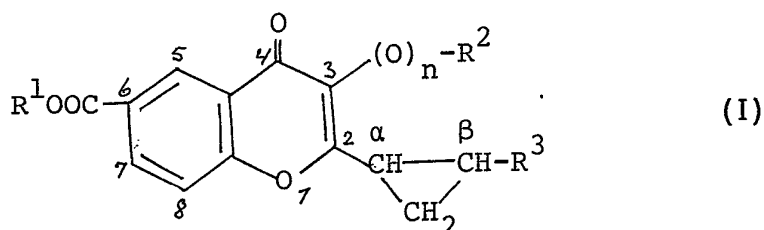
25

30

35

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af cyklopropyl-chromon-derivater med den almene formel (I)



10 hvori

n betyder 0 eller 1,

R¹ betegner hydrogen eller C₁-C₆ alkyl, der eventuelt er substitueret med en -N<R⁴/R⁵ gruppe, hvori hver af grupperne R⁴ og R⁵ uafhængigt er

15 udvalgt fra hydrogen og C₁-C₄ alkyl,

R² betegner C₁-C₄ alkyl eller C₃-C₄ alkenyl,

R³ betegner

(a) furyl, thienyl eller pyridyl, der eventuelt er substitueret

20 med en methylgruppe eller

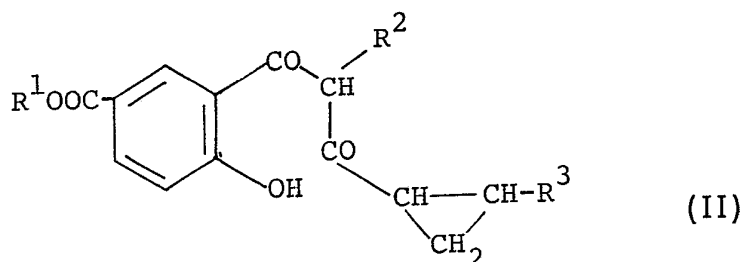
(b) gruppen hvori hver af R⁶ og R⁷ uafhængigt er udvalgt

25 fra (a') hydrogen og (b') gruppen -(O)ₙ₁-R⁸, hvori n₁ betyder 0 eller 1 og R⁸ betegner C₁-C₃ alkyl,

eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer eller baser,

KENDETEGNET ved, AT man

a) dehydratiserer en forbindelse med formel (II)

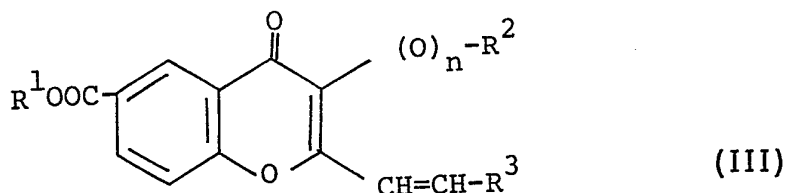


35 hvori R¹, R² og R³ har de ovenfor anførte betydninger eller et salt

deraf med syre eller base, til opnåelse af forbindelser med formel (I),
hvor n betyder 0, eller

b) omsætter en forbindelse med formel (III)

5



10

hvor n , R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, med dimethylsulphoxoniummethyld, og at man om ønsket hydrolyserer en forbindelse med formel (I), hvor R^1 er C_1-C_6 alkyl, på i og for sig kendt måde til
15 opnåelse af en forbindelse med formel (I), hvor R^1 er hydrogen, og/eller om ønsket på i og for sig kendt måde esterificerer en forbindelse med formel (I), hvor R^1 er hydrogen, til opnåelse af en forbindelse med formel (I), hvor R^1 er C_1-C_6 alkyl, der eventuelt er substitueret som ovenfor, og/eller om ønsket på i og for sig kendt måde
20 omdanner en forbindelse med formel (I) til et salt deraf med syre eller base, og/eller om ønsket omdanner et dannet salt af en forbindelse med formel (I) til en fri forbindelse og/eller om ønsket adskiller en blanding af isomere i de enkelte isomere.

25

30