

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164862 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2816/87

(51) Int.Cl.5

C 07 D 311/22

(22) Indleveringsdag: 02 jun 1987

C 07 D 311/36

(41) Alm. tilgængelig: 05 dec 1987

(44) Fremlagt: 31 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 jun 1986 JP 129420/86

(71) Ansøger: *Daichi Seiyaku Co., Ltd.; 14-10, Nihonbashi 3-chome; Chuo-ku, JP

(72) Opfinder: Masayuki *Kitagawa; JP, Makoto *Tanaka; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Benzopyranderivater og fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer

BE pat. nr. 666541

DE freml.skrift nr. 1193511, 1210882

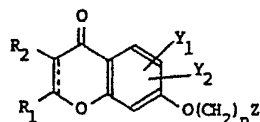
GB pat. nr. 803372

Andre publikationer: Chemical Abstract 1980, 92, 181011x
Chemical Abstract 1973, 78, 4145c.

(57) Sammendrag:

2816-87

Benzopyranderivater med formelen



hvor R_1 og R_2 hver betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en substitueret eller usubstitueret cyklisk alkylgruppe, en mono- eller di-lavere-alkylamino-gruppe, en substitueret eller usubstitueret cyklisk aminogruppe, en substitueret eller usubstitueret aryl-gruppe eller en substitueret eller usubstitueret ar-alkylgruppe, Y_1 og Y_2 hver betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, et halogenatom eller en trihalogen-methylgruppe, Z betegner en carboxylgruppe, en lavere alkoxy-carbonylgruppe, en tetrazolylgruppe, en hydroxyl-gruppe eller $-CONR_3R_4$, hvor R_3 og R_4 hver betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, n betegner et

DK 164862 B

fortsættes

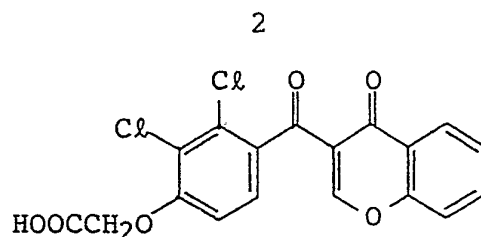
helt tal fra 1 til 6, og bindingen ----- mellem 2- og 3-stillingerne betegner en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, forudsat at en kombination, hvori Y_1 , Y_2 og R_2 hver betegner et hydrogenatom, R_1 betegner en phenylgruppe, n betegner 1, Z betegner en carboxylgruppe eller en alkoxy-carbonylgruppe, og bindingen ---- betegner en dobbeltbinding, og en kombination, hvori Y_1 , Y_2 og R_1 hver betegner et hydrogenatom, R_2 betegner en phenylgruppe, n betegner 1, Z betegner en carboxylgruppe eller en alkoxy-carbonylgruppe, og bindingen ---- betegner en dobbeltbinding, er udelukkede, eller farmaceutisk acceptable salte heraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne har uricosurisk, diuretisk og antihypertensiv virkning og er nyttige som farmaceutika.

Den foreliggende opfindelse angår benzopyranderivater og salte heraf, hvilke forbindelser har uricosurisk virkning, diuretisk virkning og antihypertensiv virkning og derfor er nyttige som farmaceutika.

5 Kendte forbindelser med diuretisk og uricosurisk virkning indbefatter tienilsyre ([2,3-dichlor-4-(2-thenoyl)phenoxy]eddikesyre) som beskrevet i US-patentskrift nr. 3.758.506, indacrinon ([6,7-dichlor-2,3-dihydro-2-methyl-1-oxo-2-phenyl-1H-inden-5-yl)oxy]eddike-
10 syre) som beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 21, 437-442 (1978), og de forbindelser, der er beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 27, 1016-1026 (1984), US-patentskrift nr. 4 401 669 og DE-offentliggørelsesskrift nr. 3 332 162. Disse forbin-
15 delser er imidlertid utilfredsstillende med hensyn til uricosurisk, diuretisk og antihypertensiv virkning, idet de ikke, som det er tilfældet for de her omhandlede forbindelser, samtidig har alle disse virkninger i fortrinlig grad. Tienilsyre er således utilfredsstil-
20 lende med hensyn til diuretisk virkning, og indacrinon er utilfredsstillende med hensyn til uricosurisk virkning. Diuretiske og antihypertensive midler, der ikke har eller kun har ringe uricosurisk virkning, giver en uundgåelig forøgelse af urinsyrekoncentrationen i blo-
25 det som følge af den diuretiske virkning, og forøgelse af urinsyrekoncentrationen er en alvorlig årsag til rheumatisme.

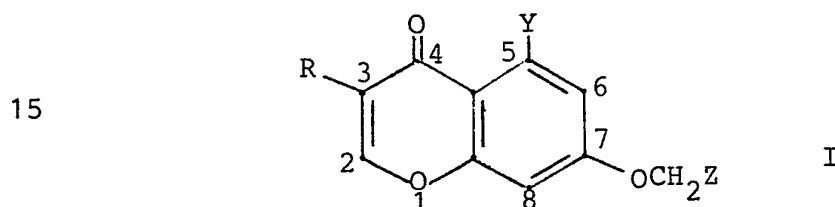
Desuden er der i *Arzneim.-Forsch.*, Vol. 30, 2126 (1980) rapporteret benzopyranderivater som havende di-
30 uretisk og saluretisk virkning, men disse forbindelser, af hvilke et typisk eksempel har følgende formel



5 har ingen uricosurisk virkning.

Som resultat af omfattende undersøgelser til løsning af det ovenfor beskrevne problem har det nu vist sig, at hidtil ukendte forbindelser med den nedenfor anførte formel I og salte heraf udviser fortræffelig uricosurisk, diuretisk og antihypertensiv virkning.

Opfindelsen angår således benzopyranderivater med formlen I



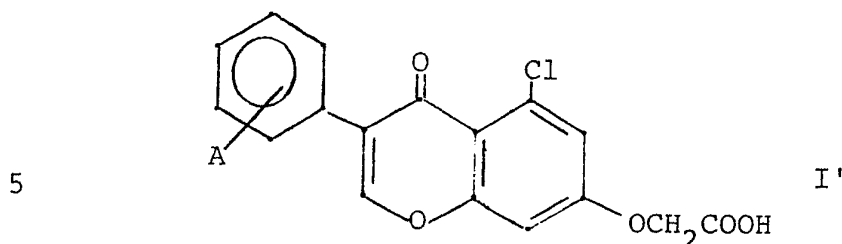
hvor R betegner en benzylgruppe eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med et chloratom eller en methylgruppe,

Y betegner et chloratom eller en methylgruppe, og Z betegner en carboxylgruppe eller en lavere alkoxy-carbonylgruppe,

25 og, når Z betegner en carboxylgruppe, farmaceutisk acceptable salte heraf.

Forbindelserne med formlen I kan danne alkali- eller jordalkalimetalsalte, f.eks. et natriumsalt, et kaliumsalt, et calciumsalt, et magnesiumsalt osv., 30 et ammoniumsalt og aminsalte, f.eks. et N-methylglucaminsalt, et ethanolaminsalt osv., i de tilfælde, hvor Z betegner en carboxylgruppe.

Blandt forbindelserne med formlen I repræsenteres en foretrukken klasse af forbindelser af følgende 35 formel I'



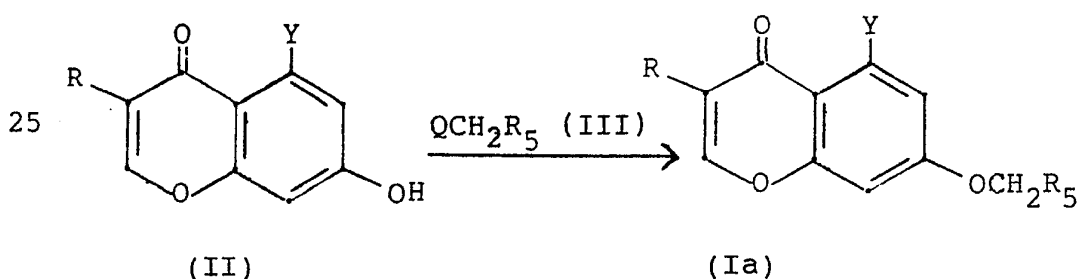
hvor A betegner et chloratom eller en methylgruppe.

En mere foretrukken klasse af forbindelser re-
 10 præsenteres af den ovenstående formel I', hvori
 A betegner et 2-chloratom eller en 2-methylgruppe.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til
 fremstilling af de omhandlede benzopyranderivater med
 formlen I eller farmaceutisk acceptable salte heraf,
 15 hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav
 5's kendetegnende del anførte.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således
 fremstilles ved én af følgende fremgangsmåder a) og b),
 afhængigt af betydningen af substituenterne i forbin-
 20 delserne med formlen I.

a)

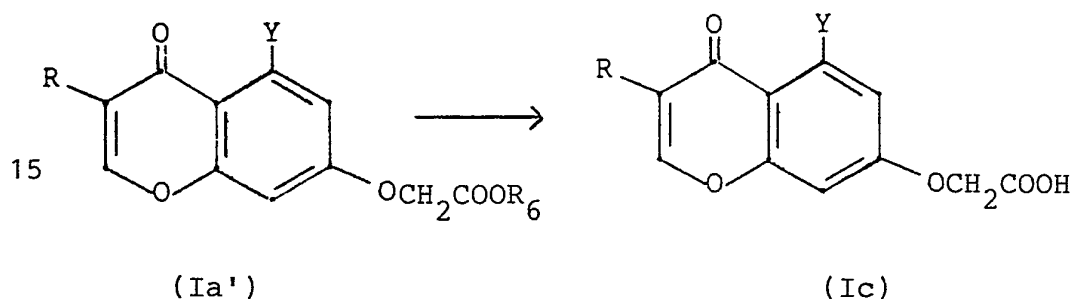


30 I de ovenstående formler har R og Y de ovennævnte
 betydninger, R₅ betegner en lavere alkoxy-carbonyl-
 gruppe, og Q betegner et halogenatom.

Forbindelsen med formlen Ia kan fremstilles ved,
 at man omsætter forbindelsen med formlen II med forbin-
 35 delsen med formlen III i en mængde på fra 1 til 1,5 mol
 pr. mol af forbindelsen med formlen II i et organisk

opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid eller acetone, i nærværelse af et carbonat eller hydroxid af et alkalimetal eller jordalkalimetal, f.eks. kaliumcarbonat, natriumhydroxid, kaliumhydroxid osv., i en mængde på 5 fra 1 til 2 mol pr. mol af forbindelsen med formlen II. Omsætningen kan udføres ved fra stuetemperatur (f.eks. 1 til 30°C) til ca. 100°C i 0,5 til 24 timer. Opløsningsmidlet anvendes almindeligvis i en mængde på fra 5 til 100 gange (vægtbasis) mængden af forbindelsen med 10 formlen II.

b)



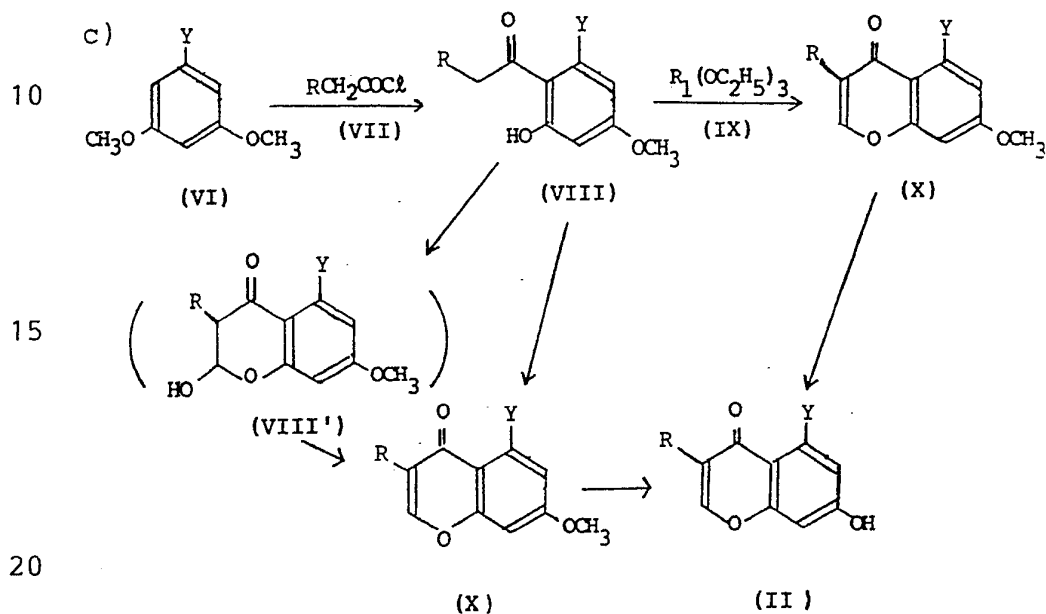
I de ovenstående formler har R og Y de ovennævnte 20 te betydninger, og R₆ betegner en lavere alkylgruppe.

Forbindelsen med formlen Ic kan fremstilles ved, at man omsætter forbindelsen med formlen Ia' med en uorganisk base, såsom et hydroxid af et alkalimetal eller jordalkalimetal, i vand eller en opløsningsmiddel- 25 blanding af vand og et organisk opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, methanol, dioxan, dimethylformamid osv. Omsætningen kan udføres ved fra stuetemperatur til 50°C i 0,5 til 24 timer. Opløsningsmidlet anvendes almindeligvis i en mængde på fra 5 til 10 gange (vægtbasis) 30 mængden af forbindelsen med formlen Ia'. Den uorganiske base kan anvendes i et molforhold på fra 1 til 10 mol pr. mol af forbindelsen med formlen Ia'.

Forbindelsen med formlen Ic kan også fremstilles ved, at man omsætter forbindelsen med formlen Ia' med 35 borttribromid i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. dichlorethan osv., ved fra 0 til 100°C i 0,5 til 12 ti-

mer. Opløsningsmidlet anvendes almindeligvis i den samme mængde som beskrevet ovenfor. Borttribromidet kan anvendes i et molforhold på fra 1 til 10 mol pr. mol af forbindelsen med formelen Ia'.

De forbindelser med formelen II, der anvendes som udgangsforbindelser ved den ovenfor beskrevne reaktion a), kan fremstilles ved følgende fremgangsmåde c).

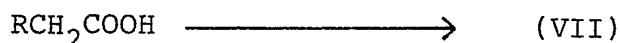


I de ovenstående formler har R og Y de ovennævnte betydninger.

Forbindelsen med formelen VI kan omsættes med forbindelsen med formelen VII i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. 1,2-dichlorethan, i nærværelse af vandfrit aluminiumchlorid til fremstilling af forbindelsen med formelen VIII. Forbindelsen med formelen VIII kan derefter omsættes med forbindelsen med formelen IX i nærværelse af pyridin og piperidin efter en kendt fremgangsmåde som beskrevet i Chemical Abstracts, Vol. 46, 500d, til fremstilling af forbindelsen med formelen X. Forbindelsen med formelen X kan også fremstilles ved, at man omsætter forbindelsen med formelen VIII med ethylformiat i nærværelse af natriumhydrid eller natrium ef-

ter en kendt fremgangsmåde som beskrevet i Chemical Abstracts, Vol. 49, 13981a, eller Journal of Society India Research, Vol. 113, 347-348 (1952). Ved denne omsætning dannes der undertiden et biprodukt med form-
 5 len VIII'. Biproduktet med formlen VIII' kan omdannes til forbindelsen med formlen X ved opvarmning til fra ca. 140 til ca. 170°C. Den således opnåede forbindelse med formlen X kan derefter omsættes med vandfrit aluminiumchlorid i et ikke-polært organisk opløsningsmiddel,
 10 f.eks. benzen, ved fra ca. 50 til ca. 100°C til fremstilling af forbindelsen med formlen II.

Den som udgangsforbindelse ved fremgangsmåde c) anvendte forbindelse med formlen VII kan fremstilles ved omsætning af en forbindele med formlen XVII med
 15 thionylchlorid som vist nedenfor.



(XVII)

hvor R har den ovennævnte betydning.

20 Forbindelserne med formlen I og salte heraf ifølge opfindelsen har fortræffelig uricosurisk virkning, diuretisk virkning og antihypertensiv virkning og er derfor nyttige som farmaceutika.

De farmakologiske virkninger af forbindelserne
 25 ifølge opfindelsen beskrives i de følgende forsøg. Ved disse forsøg er de anvendte prøveforbindelser som følger:

- (a): [(5-Chlor-4-oxo-3-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]eddikesyre
- 30 (b): [(5-Methyl-4-oxo-3-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]eddikesyre
- (c): {[5-Chlor-3-(2-chlorphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}eddikesyre
- (d): {[5-Chlor-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}eddikesyre
 35

(e): [(3-Benzyl-5-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]eddikesyre

1) Diuretisk virkning og natriuretisk virkning.

5 Hanrotter af en vægt på 150 til 250 g fastede natten over og fik den næste morgen oralt indgivet enten (1) 25 ml/kg af fysiologisk saltopløsning (kontrolgruppe) eller (2) en prøveforbindelse, der var suspenderet i 0,5 vægt% carboxymethylcellulose. Efter doseringen opsamledes urinen i 5 timer, og urinrumfanget og natriumkoncentrationen målt. Hver parameter beregnes ved at subtrahere værdien for kontrolgruppen fra værdien for prøvegruppen. De opnåede resultater er anført i nedenstående tabel 1.

15

Tabel 1

	Prøve- forbin- delse	Antal dyr	Dosis (mg/kg)	Forøgelse i urinudskillelse (Δ ml/kg)	Forøgelse i Na^+ i urin (Δ µekv)
20	(a)	7	300	51,8 ²	1220 ²
	(b)	7	300	23,6 ²	987 ²
	(c)	7	300	41,0 ²	1015 ²
	(d)	7	300	49,6 ²	1196 ²
	(e)	7	300	37,9 ²	967 ²
25	Tienilsyre	7	300	10,2 ¹	353,4 ²

¹ P<0,05 vs. kontrol

² P<0,01 vs. kontrol

30 Som det fremgår af tabel 1, udviste forbindelserne ifølge opfindelsen højere diuretisk og natriuretisk virkning sammenlignet med tienilsyre.

2) Uricosurisk virkning.

35 Hanrotter af en vægt på 150 til 250 g fastede natten over og fik den næste morgen oralt indgivet enten (1) 25 ml/kg af fysiologisk saltopløsning (kontrol-

gruppe) eller (2) en prøveforbindelse, som var suspenderet i 0,5 vægt% carboxymethylcellulose. 60 Minutter efter administreringen af prøveforbindelsen opsamledes urinen over et tidsrum på 30 minutter. Derefter blev 5 der udtaget blod fra halspulsåren under anæstesi, og urinsyrekoncentrationerne i urinen og serummet bestemtes ved enzymmetoden. Endvidere bestemtes creatinkoncentrationerne i urinen og serummet ved Jaffe's metode til opnåelse af den relative ekskretion af urin- 10 syre. Den procentiske urinsyreekskretion beregnedes ved at dividere værdien for relativ ekskretion hos prøvegruppen med den tilsvarende værdi hos kontrolgruppen. De opnåede resultater er anført i nedenstående tabel 2.

15

Tabel 2

Prøveforbindelse	Antal dyr	<u>Dosis</u> (mg/kg)	% Urinsyre- ekskretion
(a)	7	100	136 ²
(b)	7	100	66 ²
20 (c)	7	100	36 ²
(d)	7	100	56 ²
(e)	7	100	39 ²
Tienilsyre	7	200	38 ²

25 ¹ P<0,05 vs. kontrol² P<0,01 vs. kontrol

Som det fremgår af tabel 2, udviser forbindelserne ifølge opfindelsen samme eller højere uricosurisk virkning end tienilsyre ved en halv så stor dosis som 30 anvendt for tienilsyre.

3) Antihypertensiv virkning.

4 Uger gamle hanrotter af en vægt på 120 til 150 g fik subkutan injiceret DOCA (desoxycorticosteronacetat) og fodredes med en 1% saltopløsning til fremkaldelse af hypertension i overensstemmelse med den metode, der er beskrevet af Seyle, et al. i American Heart Journal, Vol 37, 1009 (1949). Prøveforbindelsen administreredes oralt til de hypertensive rotter en gang om dagen i 4 uger. Dyrets blodtryk målt ved en halemanchetmetode hver uge fra starten af administreringen. De opnåede resultater er anført i nedenstående tabel 3.

Tabel 3

Antihypertensiv virkning

15	Prøveforbindelse	Antal dyr	Dosis (mg/kg)	(ΔmmHg)		
				Efter 1 uge	Efter 2 uger	Efter 3 uger
	(a)	7	100	13,7 ¹	37,0 ²	49,0 ²
	(b)	7	100	10,0 ²	17,9 ²	15,0
20	(c)	7	100	13,6 ¹	20,7 ²	29,3 ²
	(d)	7	100	12,1	14,3 ¹	15,7
	(e)	7	100	6,2	28,7 ²	39,4 ²
	Tienilsyre	7	300	23,6 ²	35,0	44,3

25 ¹P<0,05 vs. kontrol²P<0,01 vs. kontrol

Den i tabel 3 angivne antihypertensive virkning (ΔmmHg) opnåedes ved at subtrahere det systoliske tryk for prøvegruppen fra det systoliske tryk for kontrolgruppen.

Som det fremgår af tabel 3, udviser forbindelserne ifølge opfindelsen en signifikant antihypertensiv virkning ved en dosis, der kun er 1/3 af den for tienilsyre anvendte.

35 Som det fremgår af de ovenstående resultater udviser forbindelserne ifølge opfindelsen fortræffelig

uricosurisk, diuretisk og antihypertensiv virkning sammenlignet med den repræsentative kendte forbindelse.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har en lav toxicitet, og den akutte toxicitet (LD₅₀) for typiske 5 forbindelser med formlen I er anført i nedenstående tabel 4.

Tabel 4

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>LD₅₀</u>
	(mg/kg p.o. hos rotter)
(a)	1021
(b)	936
(c)	1412

15

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan administreres oralt eller parenteralt. Det orale dosisniveau for forbindelserne ifølge opfindelsen ligger sædvanligvis i området fra 10 til 200 mg for et voksent menneske 20 (ca. 50 kg legemsvægt) pr. dag.

De farmaceutiske præparater, der indeholder forbindelserne ifølge opfindelsen, indbefatter tabletter, kapsler, pulvere, granulater og lignende. Præparaterne kan fremstilles ved konventionelle metoder under anvendelse 25 af egnede tilsætningsstoffer, såsom lactose, majsstivelse, krystallinsk cellulose, polyvinylalkohol, carboxymethylcellulose calcium, magnesiumstearat, talkum og lignende.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de 30 efterfølgende referenceeksempler og eksempler.

Referenceeksempel 1

- 5 1) Syntese af 1-(2-chlor-6-hydroxy-4-methoxy)phenyl-
2-(2-methylphenyl)-1-ethanon.

I 4 liter 1,2-dichlorethan suspenderedes 390 g vandfrit aluminiumchlorid og 38 g zinkchlorid, og suspensionen omrørtes i 30 minutter ved 0°C. Til den opnåede opløsning sættes 400 ml af en 1,2-dichlorethanopløsning indeholdende 483 g 5-chlor-1,3-dimethoxybenzen. Til blandingen dryppedes 400 ml af en 1,2-dichlorethanopløsning indeholdende 470 g 2-methylphenylacetilchlorid over et tidsrum på 1,5 timer, medens temperaturen holdtes på -10°C ved afkøling med is og natriumchlorid. Efter tilsætningen omrørtes reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 1 time og derefter ved 70°C i endnu 1 time. Reaktionsblandingen hældtes ud i isvand indeholdende saltsyre og ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og inddampedes under formindsket tryk til fjernelse af opløsningsmidlet. Resanen omkrystalliseredes af benzen til opnåelse af 380 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 107 til 108°C.

- 2) Syntese af 5-chlor-7-methoxy-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran.

30

I én liter 1,4-dioxan opløstes 303 g af den ovenfor opnåede forbindelse, og der sættes 1,3 liter ethylformiat dertil. Til blandingen sættes 113 g 60% 's natriumhydrid i små portioner under iskøling og omrøring. Blandingen opvarmedes til 40°C i 3 timer. Reaktionsblandingen hældtes ud i isvand indeholdende saltsyre og ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget

12

vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og ind-dampedes under formindsket tryk til fjernelse af opløsningsmidlet. Remanensen opvarmedes til 160°C under formindsket tryk i 1 time, hvorefter den omkrystalliseres af benzen til opnåelse af 250 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 159 til 160°C.

3) Syntese af 5-chlor-7-hydroxy-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran.

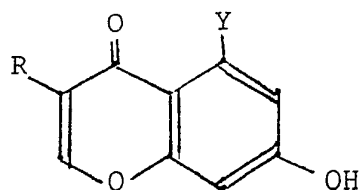
I 2,5 liter benzen suspenderedes 225 g af den ovenfor opnåede forbindelse, og der sattes 300 g vandfrit aluminiumchlorid dertil, hvorefter der tilbagesvaldes i 1 time. Efter afkøling sattes der 1,5 liter petroleumsether til reaktionsblandingen, hvorefter man lod den henstå natten over. Det organiske lag fjernedes ved dekantering. Til remanensen sattes isvand, og blandingen omrørtes eller omrystedes kraftigt. De uopløselige krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med varmt vand og tørredes til opnåelse af 210 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på over 290°C.

25

Referenceeksempel 2 til 5

På samme måde som i referenceeksempel 1 fremstilledes følgende forbindelser.

13



5

Reference- eksempel		R	Y	Smp. °C
nr.				
10	2		Cl	>290
	3		CH ₃	247-248
	4		CH ₃	228-230
15	5		Cl	297-300

Referenceeksempel 6

20

- 1) Syntese af 1-(2,3-dichlor-6-hydroxy-4-methoxy)-phenyl-2-phenyl-1-ethanon.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles 25 ledes på samme måde som i referenceeksempel 1-1). Smp.: 179-180°C.

- 2) Syntese af 5,6-dichlor-7-methoxy-4-oxo-3-phenyl-4H-1-benzopyran.

30

En blanding af 28,4 g af den ovenfor under 1) opnåede forbindelse, 173 ml ethylorthoformiat, 230 ml tørt pyridin og 9 ml tørt piperidin tilbagesvales i 4 timer. Reaktionsblandingen hældtes ud i isvand indehol- 35 dende saltsyre, og det uopløselige materiale ekstraheredes med dichlormethan. Det organiske lag vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat. Opløsningsmidlet

14

fjernedes ved afdampning under formindsket tryk, og re-
manensen underkastedes kolonnechromatografi på silica-
gel. De opnåede rå krystaller omkrystalliseredes af
benzen til opnåelse af 14,3 g af den i overskriften
5 anførte forbindelse med et smeltepunkt på 216 til
218°C.

3) Syntese af 5,6-dichlor-7-hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-
1-benzopyran.

10

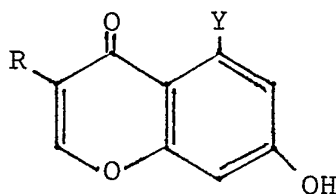
Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-
ledes ud fra den ovenfor under 2) opnåede forbindelse
på samme måde som i referenceeksempel 1-3). Smp.: over
290°C.

15

Referenceeksempel 7 til 9

På samme måde som i referenceeksempel 6 frem-
stilledes følgende forbindelser.

20



Reference-

25 eksempel

nr.

	R	Y	Smp. °C
7		CH ₃	252-253
30 8		Cl	>290
9		Cl	288-289

Eksempel 1

Syntese af ethyl-{[5-chlor-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}acetat.

5

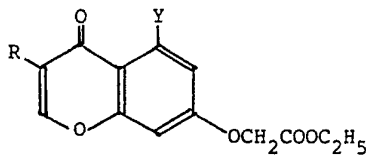
I 1 liter acetone suspenderedes 114 g 5-chlor-7-hydroxy-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran, og der tilsattes 60,4 g vandfrit kaliumcarbonat og 73,0 g ethyl-bromacetat, hvorefter der tilbagesvales i 1,5 timer. Efter afkøling fjernedes det uopløselige materiale ved filtrering, og filtratet koncentreredes under formindsket tryk. Ved omkrystallisation af remanensen af ethanol opnåedes 132 g af den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 122 til 123°C.

15

Eksempel 2 til 8

På samme måde som i eksempel 1 fremstilledes følgende forbindelser.

20



Eksempel nr.	R	Y	Smp. °C
25			
2		Cl	130-131
3		CH ₃	127-129
30			
4		Cl	
5		Cl	
6		CH ₃	99-100
35			
7		CH ₃	
8		Cl	166-168

Eksempel 9

Syntese af {[5-chlor-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}eddikesyre.

5

I 1,2 liter ethanol suspenderedes 132 g ethyl-
 {[5-chlor-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxy}acetat, og til suspensionen dryppedes langsomt
 0,53 liter af en 1N vandig natriumhydroxidopløsning ved
 10 stuetemperatur, hvorefter der omrørtes ved stuetempera-
 tur i 3 timer. Det uopløselige materiale fjernedes ved
 filtrering, og filtratet syrnedes med saltsyre under
 iskøling og omrøring. Omrøringen fortsattes ved stue-
 temperatur natten over. De udfældede krystaller opsam-
 15 ledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes til
 opnåelse af 105 g af den i overskriften anførte forbin-
 delse med et smeltepunkt på 191 til 192°C.

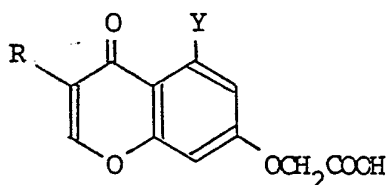
NMR δ ppm (DMSO- d_6 , TMS):

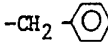
2,16 (3H, s), 4,94 (2H, s),
 20 7,1-7,3 (4H, m), 8,20 (1H, s)

Eksempel 10 til 16

På samme måde som i eksempel 9 fremstilledes
 25 følgende forbindelser.

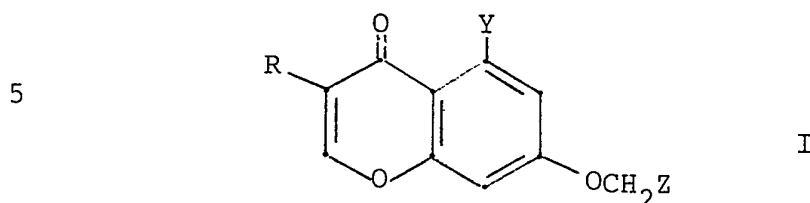
30



			17		
Eksempel nr.	R	Y	Smp. °C	NMR δppm (DMSO-d ₆ , TMS)	
10		Cl	242-245	4,86(2H,s), 7,08(2H,s), 7,2-7,6(5H,m), 8,26(1H,s)	
5	11		CH ₃	208-210	2,72(3H,s), 4,80(2H,s), 6,88(1H,d), 6,86(1H,d), 7,2-7,6(5H,m), 8,20(1H,s)
	12		Cl	254-257	4,93(2H,s), 7,16(2H,s), 7,4-7,7(4H,m), 8,40(1H,s)
10	13		Cl	193-195	4,94(2H,s), 7,20(2H,s), 7,3-7,7(4H,m), 8,32(1H,s),
15	14		CH ₃	195-196	2,20(3H,s), 2,79(3H,s), 4,70(2H,s), 6,79(2H,s), 7,10-7,40(4H,m), 7,74(1H,s) (CDCl ₃ i stedet for DMSO-d ₆)
	15		CH ₃	198-200	2,72(3H,s), 4,85(2H,s), 6,90(1H,s), 6,96(1H,s), 7,30-7,65(4H,m), 8,22(1H,s)
20	16		Cl	156-159	3,62(2H,s), 4,84(2H,s), 7,01(2H,s), 7,20(5H,s), 8,06(1H,s)

P A T E N T K R A V

1. Benzopyranderivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har formlen



hvor R betegner en benzylgruppe eller en phenylgruppe,
10 der eventuelt er substitueret med et chloratom eller en methylgruppe,

Y betegner et chloratom eller en methylgruppe, og

Z betegner en carboxylgruppe eller en lavere alkoxy-carbonylgruppe,

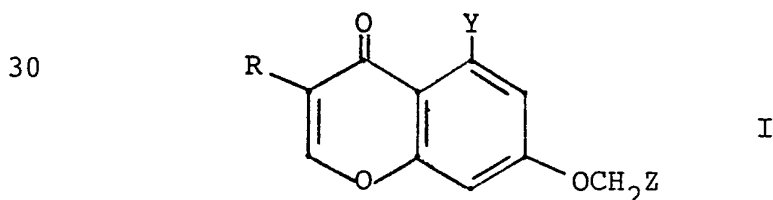
15 og, når Z betegner en carboxylgruppe, farmaceutisk acceptable salte heraf.

2. [(5-Chlor-4-oxo-3-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]eddikesyre og farmaceutisk acceptable salte heraf ifølge krav 1.

20 3. [5-Chlor-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl]oxyeddikesyre og farmaceutisk acceptable salte heraf ifølge krav 1.

4. [(3-Benzyl-5-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl)oxy]eddikesyre og farmaceutisk acceptable salte her-
25 af ifølge krav 1.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af benzopyran-derivater med formlen I

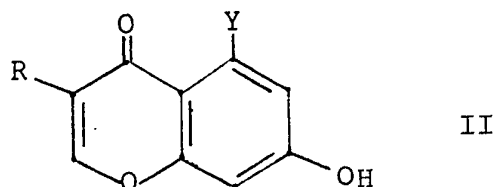


19

hvor i R, Y og Z har de i krav 1 anførte betydninger,
 eller farmaceutisk acceptable salte heraf,
 k e n d e t e g n e t ved, at man

1) omsætter en forbindelse med formlen II

5



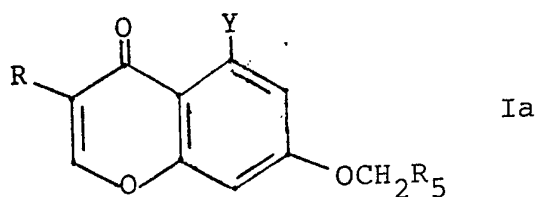
10

hvor i R og Y har de ovennævnte betydninger, med en for-
 bindelse med formlen III



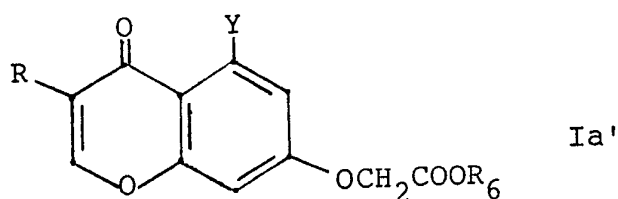
hvor i R₅ betegner en lavere alkoxy-carbonylgruppe, og
 15 Q betegner et halogenatom, til dannelsen af en forbin-
 delse med formlen Ia

20



hvor i R, Y og R₅ har de ovennævnte betydninger, eller
 2) omsætter en forbindelse med formlen Ia'

25



30

hvor i R og Y har de ovennævnte betydninger, og R₆ be-
 tegner en lavere alkylgruppe, med en uorganisk base el-
 ler borttribromid, til dannelsen af den tilsvarende carb-
 oxylsyre, der eventuelt omdannes til et farmaceutisk
 35 acceptabelt salt heraf.