

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7907983**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤④ **Werkwijze ter bereiding van een derivaat van 8-chloor-7-hydroxycumarine.**
- ⑤① Int.Cl³: C07D311/16.
- ⑦① Aanvrager: Fidia S.p.A. te Abano Terme, Italië.
- ⑦④ Gem.: Ir. H.J.G. Lips c.s.
Haagsch Octroobureau
Breitnerlaan 146
2596 HG 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 7907983.
- ②② Ingediend 31 oktober 1979.
- ③② Voorrang vanaf 6 november 1978.
- ③③ Land van voorrang: Italië (IT).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 2946678 .
- ②③ --
- ⑥① --
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 8 mei 1980.

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

Werkwijze ter bereiding van een derivaat van
8-chloor-7-hydroxycumarine.

De uitvinding heeft betrekking op een selectieve werkwijze voor het bereiden van derivaten van 8-chloor-7-hydroxycumarine.

In aanvraagsters Nederlandse octrooiaanvraag
5 7810946 werden reeds rechten gevraagd voor een nieuwe werkwijze ter bereiding van basische derivaten met de formule 1 van het formuleblad en van hun zouten die worden gevormd met organische en anorganische zuren, in welke formule R_1 een alkylgroep die een
10 basische substituent draagt, R_2 een waterstofatoom of een alkyl- of arylgroep, R_3 een alkylgroep met een basische substituent, of een alkenyl-, carboxy-alkyl- of alkoxy-carboxyalkylgroep en X een halogeenatoom voorstellen.

15 De boven aangeduide verbindingen moeten worden beschouwd als derivaten van carbochromeen, d.w.z. 3-(β -diethylaminoethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonyl-methoxycumarinehydrochloride, reeds bekend in de literatuur en toegepast als vaatverwijzend middel
20 voor coronaire vaten. Het voornaamste kenmerk van de door aanvraagster verkregen verbindingen is de aanwezigheid van een halogeenatoom op de 8-plaats, voor de eerste maal verkregen in de zuivere toestand, zonder de aanwezigheid van andere van halogeen afgeleide isomeren of dihalogeenderivaten of andere onzuiverheden.
25

Een oogmerk van de onderhavige uitvinding is dus het verschaffen van een selectieve werkwijze waarvan de bijzonderheid is gelegen in het feit dat
30 het halogeenatoom zeker op de 8-plaats aanwezig is, aangezien het uitgangsmateriaal, waaruit het cumarine-molecuul vervolgens wordt gevormd, het halogeenresorcinol, of een derivaat daarvan, is met de formule 3 van het formuleblad, waarin R een waterstofatoom of

7907983

de groep $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ en X een halogeenatoom voorstellen, dat vervolgens tot reactie wordt gebracht met een gesubstitueerde β -ketoëster op de wijze als beschreven.

Het meest belangrijke feit is, dat de 8-halogeenderivaten die worden verkregen volgens de uitvinding in de zuivere toestand, een werkzaamheid hebben die aanmerkelijk hoger is dan die welke wordt gevonden voor het carbochromeen. Het meest werkzame derivaat is in feite de verbinding die een chlooratoom op de 8-plaats bezit.

De werkwijze volgens de uitvinding vindt plaats volgens de navolgende reactieschema's:

Eerst wordt de reactie uitgevoerd tussen 2-chloorresorcinol met de formule 4 van het formuleblad en α -acetyl- δ' -butyrolacton met de formule 5 van het formuleblad, bij aanwezigheid van een mengsel van waterstofbromide en azijnzuur, als weergegeven in schema a van het formuleblad; hierbij dient te worden opgemerkt dat bij deze eerste stap reeds de gewenste selectiviteit wordt verkregen, aangezien het chlooratoom reeds op de gewenste plaats aanwezig is;

het verkregen 3-(β -broomethyl)-4-methyl-7-hydroxy-8-chloorcumarine met de formule 6 van het formuleblad wordt dan tot reactie gebracht, onder de geschikte omstandigheden die hierna zullen worden beschreven, met ethylchlooracetaat, als weergegeven in schema b van het formuleblad;

het verkregen 3-(β -broomethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxy-8-chloorcumarine met de formule 7 van het formuleblad levert bij geschikte behandeling met diethylamine het 8-chloor-3-(β -diethylaminoethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxycumarine met de formule 2 van het formuleblad, op de wijze als weergegeven in schema c van het formuleblad, waarna de laatstgenoemde verbinding wordt omgezet in het zout met HCl.

De selectieve werkwijze volgens de uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden waarin de verschillende fasen van de

7907983

werkwijze zijn beschreven.

Voorbeeld I.

3-(β -broomethyl)-4-methyl-7-hydroxy-8-chloorcumarine.

Aan een oplossing van 34 g HBr in 116 ml
 5 azijnzuur werden 9,2 g 2-chloorresorcinol toegevoegd
 en daarna werden bij 0°C druppelsgewijze 6,9 g
 α -acetyl- β -butyrolacton toegevoegd. Het reactie-
 mengsel werd gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende
 2 uren en daarna afgekoeld tot kamertemperatuur. Na
 10 toevoeging, onder roering, van 350 ml water scheidde
 zich een olieachtige massa af. Het olieachtige residu
 leverde bij herkristallisatie uit methanol het 3-(β -
 broomethyl)-4-methyl-7-hydroxy-8-chloorcumarine; smelt-
 punt 192-194°C.

15 Voorbeeld II.

3-(β -broomethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxy-8-
 chloorcumarine.

Aan een oplossing van 2,6 g 3-(β -broomethyl)-
 4-methyl-7-hydroxy-8-chloorcumarine in 16 ml aceton
 20 werden 2,36 g kaliumcarbonaat toegevoegd en het mengsel
 werd gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 15 min.
 Daarna werden 4 mg kaliumjodide en 2 g ethylchloor-
 acetaat toegevoegd, waarbij het mengsel op het kook-
 punt werd gehouden gedurende nog 15 min. Na afkoelen
 25 tot kamertemperatuur werden 70 ml water toegevoegd en
 het mengsel werd geroerd gedurende een nacht. Er sloeg
 een kristallijn produkt uit neer dat werd verwijderd
 door filtreren en werd gewassen met water tot een
 neutrale pH. Het residu leverde na herkristallisatie
 30 uitaceton/water het 3-(β -broomethyl)-4-methyl-7-
 ethoxycarbonylmethoxy-8-chloorcumarine; smeltpunt
 161-162°C.

Voorbeeld III.

35 3-(β -diethylaminoethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonyl-
 methoxy-8-chloorcumarine.hydrochloride.

Aan een oplossing van 1 g 3-(β -broomethyl)-
 4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxy-8-chloorcumarine in
 5 ml benzeen werden 0,6 g watervrij kaliumcarbonaat

en 0,45 g diethylamine toegevoegd. Het mengsel werd gekookt onder terugvloei-koeling gedurende 5 uren en werd daarna afgekoeld tot kamertemperatuur. De organische fase werd gewassen met water en daarna gedroogd boven natriumsulfaat. Na afdampen van het oplosmiddel werd een residu verkregen dat vervolgens werd opgelost in methyleendichloride. De verkregen oplossing werd behandeld met HCl en daarna ingedampt. Het residu leverde na herkristallisatie uit absolute ethanol het 3-(β -diethylaminoethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxy-8-chloorcumarinehydrochloride; smeltpunt 219-220°C.

Conclusies.

7907983

- C o n c l u s i e s -

1. Werkwijze voor het selectief bereiden van praktisch zuiver 8-chloor-3-(β -diethylaminoethyl)-4-methyl-7-ethoxycarbonylmethoxycumarine met de formule 2 van het formuleblad, m e t h e t k e n m e r k, dat men

5

(a) 2-chloorresorcinol doet reageren met α -acetyl- γ -butyrolacton bij aanwezigheid van waterstofbromide en azijnzuur, ter vorming van de verbinding met de formule 6 van het formuleblad,

10

(b) het verkregen produkt doet reageren met ethylmonochlooracetaat bij aanwezigheid van kaliumcarbonaat en kaliumjodide, ter vorming van de verbinding met de formule 7 van het formuleblad,

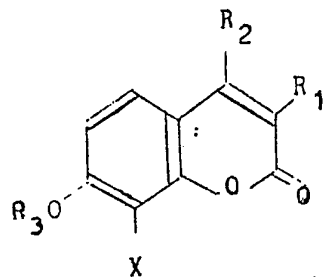
15

(c) het verkregen produkt herkristalliseert uit aceton/water en

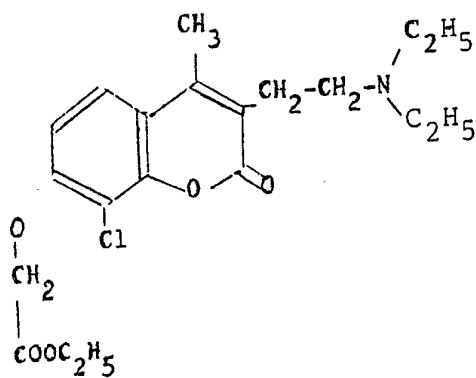
(d) het herkristalliseerde produkt, in benzeenoplossing, doet reageren met diethylamine bij aanwezigheid van watervrij kaliumcarbonaat.

20

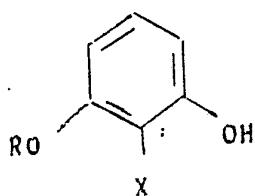
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat men het aldus verkregen produkt omzet in een zout door waterstofchloride in te leiden in een oplossing ervan in methyleendichloride of ander geschikt oplosmiddel.



1



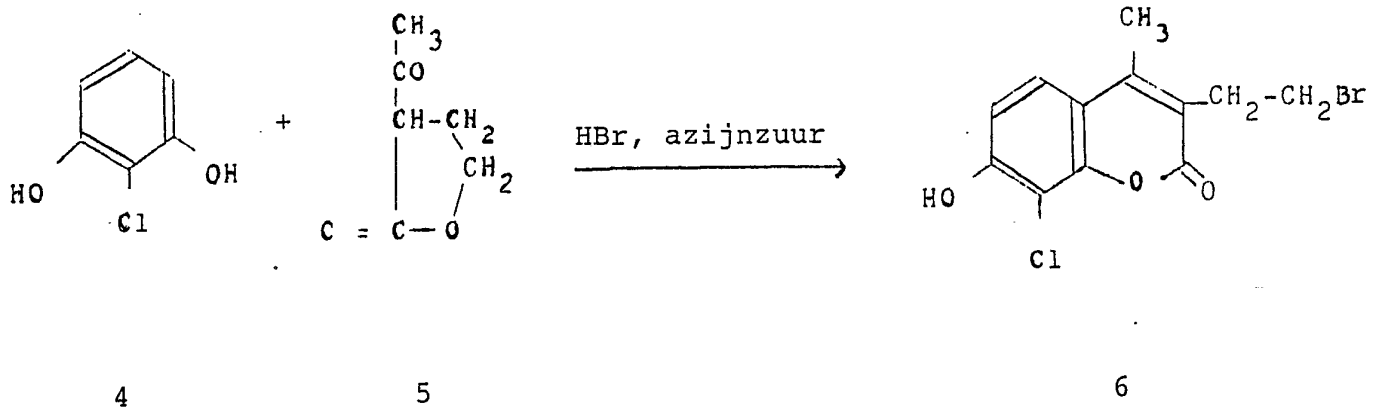
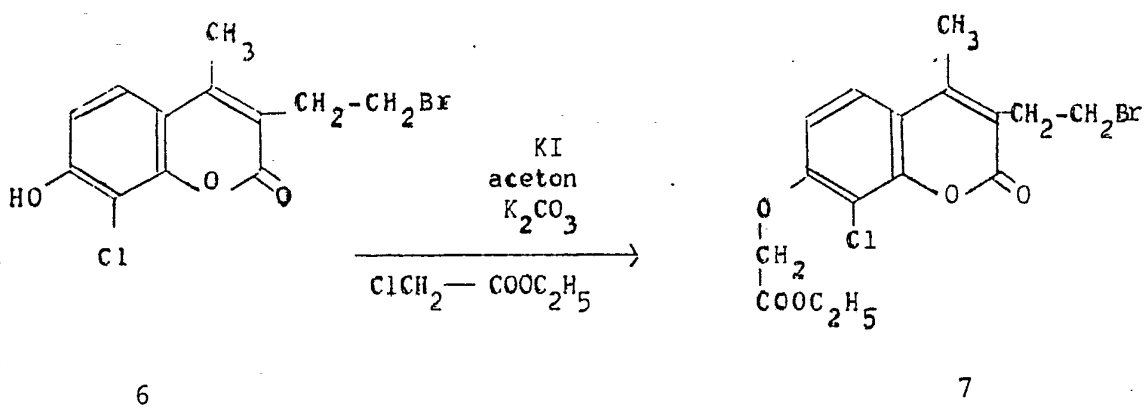
2



3

FIDIA S.p.A.

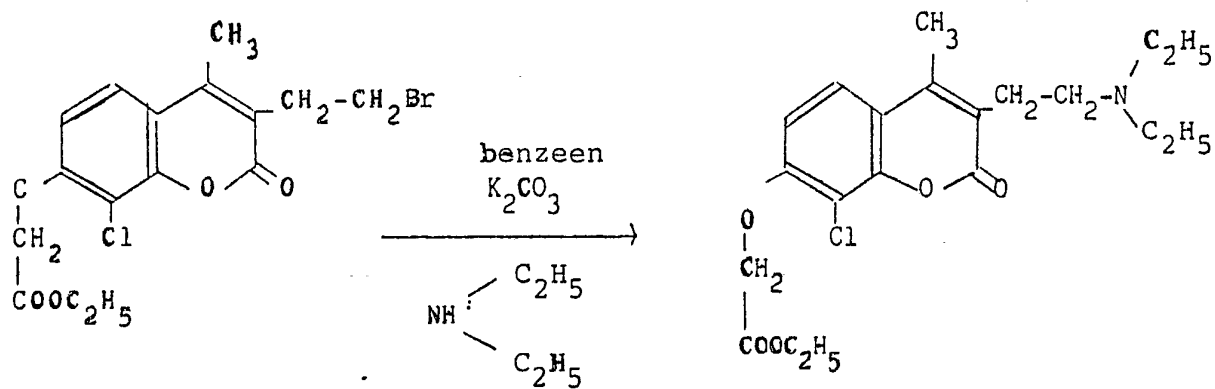
7907983

Schema a.Schema b.

FIDIA S.p.A.

7907983

Schema c.



7907983

FIDIA S.p.A.