



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246085
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 311/04
A 61 K 31/35

(22) Přihlášeno 22 06 84

(21) (PV 4772-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 06 83
(507383) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu

COHEN NOAL, MONTCLAIR; WEBER GUISEPPE F., CEDAR GROVE,
NEW JERSEY (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

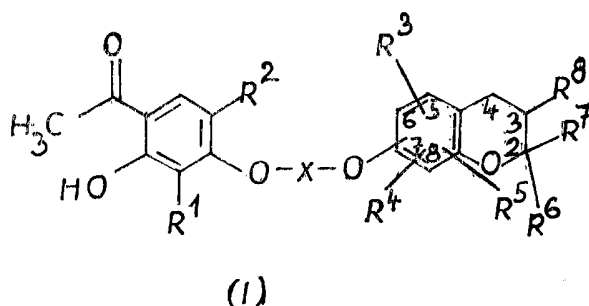
F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby derivátů dihydrobenzopyranu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů dihydrobenzopyranu dále uvedeného a definovaného obecného vzorce I, jakož i jejich farmakologicky použitelných solí s bázemi. Uvedené sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů dihydrobenzopyranu obecného vzorce I



v němž

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R² znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

2

R³, R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s tím omezením, že pouze jeden ze substituentů R³, R⁴ a R⁵ znamená alkanoylovou nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou shora, a buď

R⁶ a R⁷ znamenají oba atom vodíku a

R⁸ znamená skupinu —COOH, nebo

R⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R⁷ znamená skupinu vzorce —(CH₂)_n—COOH a

R⁸ znamená atom vodíku,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od nuly do 4, jakož i jejich farmakologicky použitelných solí s bázemi.

Alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlí-

ku, označovanou dále v popise také jako „nižší alkylová skupina“ se rozumí přímá nebo rozvětvená nasycená uhlovodíková skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, výhodně s až 4 atomy uhlíku, jako je například metylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová, neopentylová, pentylová, heptylová apod. skupina.

Výraz „halogen“ označuje halogeny brom, chlor, fluor a jod.

Alkanoylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, označovanou dále také jako „nižší alkanoylová skupina“ se rozumí skupina odvozená od alifatické karboxylové kyseliny s až 7 atomy uhlíku, jako je například formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina apod.

Arylkarbonylová skupina se odvozuje od aromatické karboxylové kyseliny, jako od benzenkarboxylové kyseliny apod. Alkanoylová skupina a arylkarbonylová skupina se mohou dále v popisu vyskytovat pod společným označením „acylová skupina“. Výhodnou acylovou skupinou je alkanoylová skupina.

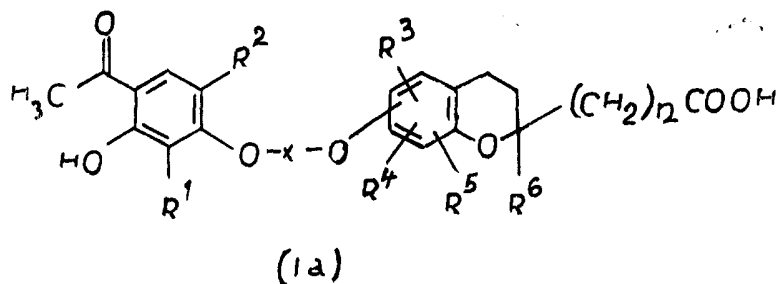
Výraz „alkylenová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku“ označuje skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 3 až 7 atomy uhlíku, jako například:

propylenovou skupinu,
2-methylpropylenovou skupinu,
butylenovou skupinu,
pentamethylenovou skupinu,
hexamethylenovou skupinu,
heptamethylenovou skupinu apod.

Výraz „aryl“ označuje fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu obsahující jeden až tři substituenty zvolené ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku s alkylových částech.

Výraz „arylalkylová skupina“ označuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, ve které je jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno arylovou skupinou, jako je například benzylová skupina apod. Skupiny a sloučeniny označené výrazem „nižší“, obsahují až 7 atomů uhlíku, výhodně až 4 atomy uhlíku.

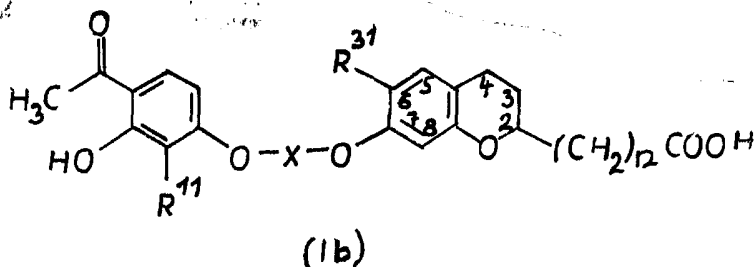
Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X a n mají shora uvedený význam.

Další výhodnou skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ib



v němž

R^{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{31} znamená acylovou skupinu,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od 0 do 4.

Další velmi výhodnou skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku,
 R^3 znamená acylovou skupinu,
 R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku a
 X znamená alkylenovou skupinu se 3 až
 5 atomy uhlíku.

Ještě výhodnější skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž

R^1 znamená propylovou skupinu,
 R^2 znamená atom vodíku,
 R^3 znamená acetylovou skupinu,
 R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku a
 X znamená alkylenovou skupinu se 3 až
 5 atomy uhlíku.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina,

(S)-(+)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina,

(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina,

(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina,

(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina,

(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina a

(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce I lze dále uvést:

(R)-(-)-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu,

(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-butanovou kyselinu,

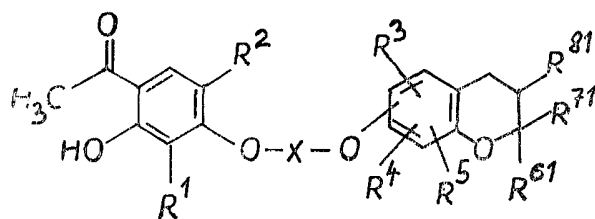
(rac)-8-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-7-acetyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu,

(rac)-5-acetyl-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanovou kyselinu,

(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-butanovou kyselinu a

(rac)-6-propanoly-7-[7-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)heptyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-butanovou kyselinu.

Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska, připravují tím, že se hydrolyzuje esterová skupina ve sloučenině obecného vzorce A



(A)

v němž

buď R^{61} a R^{71} znamenají oba atomy vodíku a

R^{81} znamená skupinu $-\text{COOR}^{91}$, nebo
 R^{61} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{71} znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^{91}$ a
 R^{81} znamená atom vodíku,

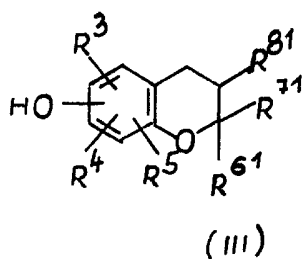
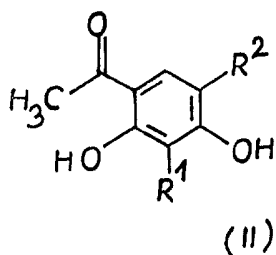
R^{91} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a n mají shora uvedené významy, načež se popřípadě získaný racemát rozdělí na opticky aktivní isomery nebo/a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede působením báze na farmaceuticky použitelnou sůl.

Sloučenina obecného vzorce A, která se používá jako výchozí látka, se může přeměnit na odpovídající volnou kyselinu obecného vzorce I hydrolýzou, která se výhodně

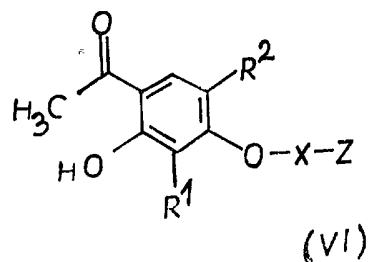
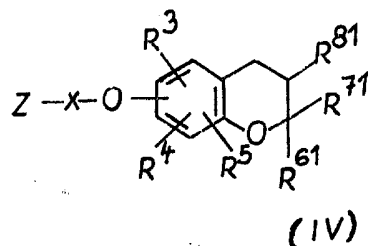
provádí působením hydroxidů alkalických kovů, například hydroxidu lithného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo pod., ve směsi vody a rozpouštědla mísitelného s vodou, například methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem. Výsledná sloučenina se může izolovat za použití běžných metod, například krystalizací, chromatografováním nebo podobnými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce A, která se používá jako výchozí látka, je nová. Uvedené sloučeniny se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II nebo III



v nichž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{61} , R^{71} a R^{81} mají shora uvedený význam, jednotlivě se sloučeninou obecného vzorce IV nebo V



v nichž

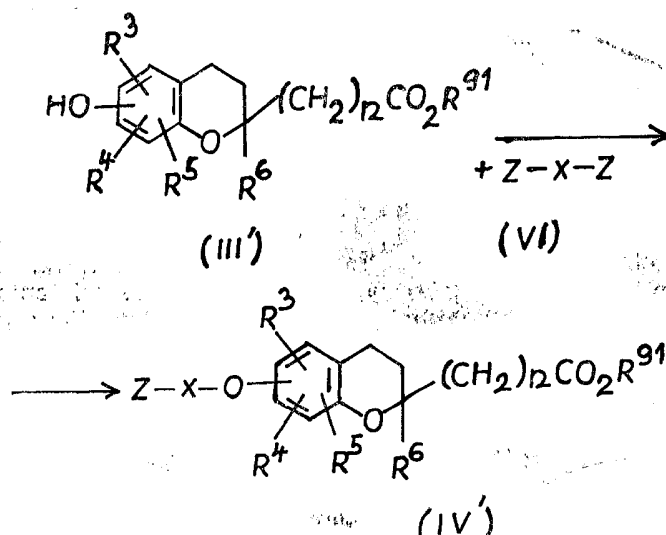
Z znamená atom halogenu a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{61} , R^{71} , R^{81} a X mají shora uvedené významy.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce IV a reakce sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce V, za vzniku sloučeniny obecného vzorce A, se může provádět za bezvodých podmínek v inertním rozpouštědle, například v acetonu, methylethylketonu, diethylketonu, dimethylformamidu nebo v podobných rozpouštědlech, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, v dimethylformamidu, výhodně při teplotě v rozmezí od asi 70 °C do asi 100 °C, a v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například uhličitanu draselného nebo pod. Výhodným rozpouštědlem je směs acetonu a dimethylformamidu. Výsledná sloučenina obecného vzorce A se může získat za použití běžných metod, například krystalizací, chromatografií apod.

Sloučeniny obecného vzorce II a V, které se používají jako prekursory, jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy.

Sloučeniny obecných vzorců III a IV, které se rovněž používají jako prekursory, lze připravovat podle reakčních schémat I až XIII následujícím způsobem:

Reakční schéma I

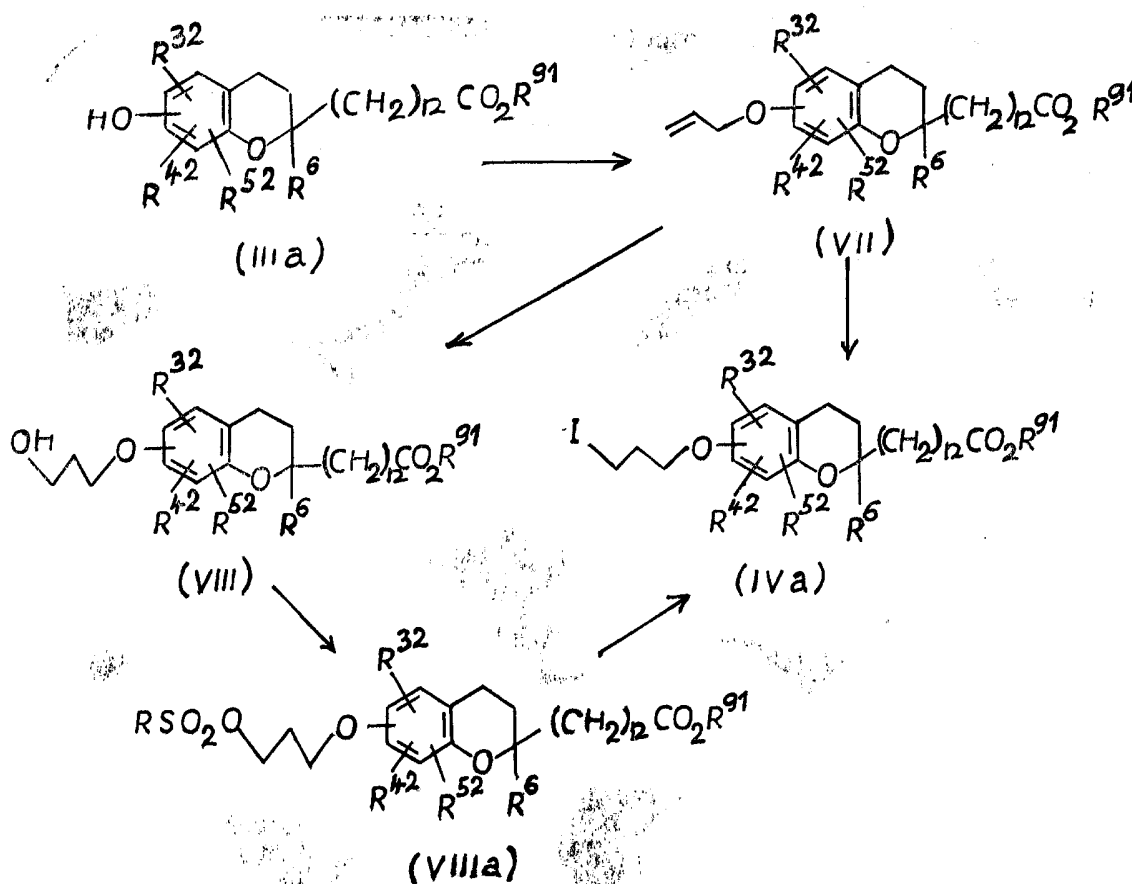


Symbole R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{91} , X, Z a n mají shora uvedené významy.

Reakční schéma I znázorňuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, se sloučeninou obecného vzorce III' za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV'. Tato reakce se může provádět v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methylethylketonu nebo pod., výhodně v dime-

thylformamidu, v přítomnosti báze, například uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného nebo pod., nebo hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina vzorce IV' se může získat za použití běžných metod, například krystalizací, extrakcí chromatografickými postupy nebo podobnými postupy.

Reakční schéma II



Obecné symboly mají přitom význam:
 R^6 , R^{91} a n mají shora uvedené významy,
 R^{32} , R^{42} a R^{52} znamenají atom vodíku nebo
 nižší alkylovou skupinu a

R znamená nižší alkylovou skupinu nebo
 arylovou skupinu.

Při postupu, který je znázorněn reakčním schématem II, se uvádí v reakci sloučenina obecného vzorce III' a s allylhalogenidem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII, v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methylethylketonu apod., výhodně v dimethylformamidu, za přítomnosti báze, například uhličitanu alkalického kovu jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného nebo pod., nebo hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozsahu od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina se může izolovat za použití běžných metod, například krystalizací, extrakcí, chromatografií nebo podobnými postupy.

Sloučenina obecného vzorce VII se převádí na sloučeninu obecného vzorce VIII za podmínek, které se obvykle používají pro hydroboraci olefinu. Tak například při použití hydridu obecného vzorce $(Q)_2BH$, kde Q znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu, výhodně boranu (BH_3), dicyklohexylboranu nebo boran-dimethylsulfidového komplexu, v inertním etherickém rozpouštědle, výhodně v tetrahydrofuranu, při teplotě v rozsahu od asi 0 °C do asi 100 °C, výhodně při teplotě místnosti. Vzniklý organoboranový meziprodukt se oxiduje, výhodně za použití alkalického peroxidu vodíku, nebo pod čínidel. Výsledná sloučenina obecného vzorce VIII se může izolovat běžnými metodami.

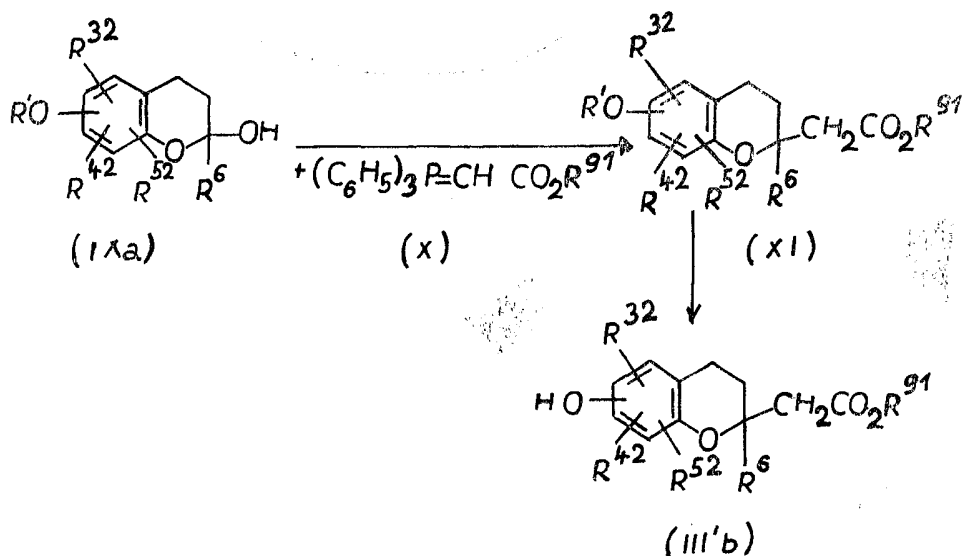
Sloučenina obecného vzorce VIII se uvádí v reakci se sulfonfylchloridem obecného vzorce RSO_2Cl , v němž R znamená alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, jako fenylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného

vzorce VIIIa, za podmínek, které se obvykle používají pro přeměnu alkoholu na ester sulfonové kyseliny, výhodně na ester methansulfonové kyseliny. Tak například se sulfonace provádí v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, za použití sulfonačního činidla, jako je alkylsulfonylchlorid, výhodně methansulfonylchlorid, v přítomnosti báze, například tri(nižší)alkylaminu, pyridinu nebo pod., výhodně triethylaminu, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 25 °C, výhodně při teplotě 0 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce VIIIa se může izolovat za použití běžných metod.

Sloučenina obecného vzorce VIIIa se převádí na sloučeninu obecného vzorce IV' a za podmínek, které se obvykle používají pro přeměnu esterů sulfonových kyselin na jodidy. Tak například se na sloučeninu obecného vzorce VIIIa působí jodidem alkalického kovu, například jodidem sodným, jodidem lithným, jodidem draselným apod., výhodně jodidem sodným, v rozpouštědle, například v dialkylketonu, jako v ethylmethyleketonu, acetonu apod., výhodně v acetonu, při teplotě v rozmezí mezi asi 20 °C a asi 100 °C, výhodně při 20 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV' a se může izolovat běžnými metodami.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce VII převádí na sloučeninu obecného vzorce IV' a za podmínek, které se běžně používají pro přeměnu terminálního olefinu na primární jodid hydroborací a jodací. Tak například se tato reakce může provádět za použití jodu a hydridu vzorce $(Q)_2BH$, v němž Q znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu, výhodně dicyklohexylboranu, v přítomnosti inertního etherického rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu a báze, například soli karboxylové kyseliny s alkalickým kovem, výhodně octanu sodného, při teplotě mezi asi 0 °C a asi 20 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV' a se může izolovat běžnými metodami.

Reakční schéma III



Obecné symboly mají následující významy:
 R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^6 a R^{91} mají významy uvedené shora a

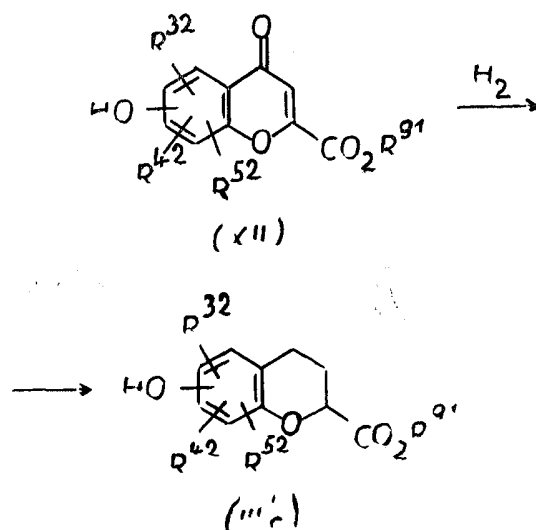
R' znamená arylalkylovou skupinu.

Reakční schéma III znázorňuje reakci sloučeniny obecného vzorce IXa se sloučeninou obecného vzorce $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}^{91}$, v němž R^{91} znamená nižší alkylovou skupinu, výhodně ethylovou skupinu, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravit známými postupy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI. Tato reakce se může provádět v inertním aromatickém uhlíkovodíku, výhodně v toluenu, při teplotě v

rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě asi 110 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XI se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XI se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'b kteroukoli ze známých metod katalytické hydrogenolýzy. Tak například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako paládia na uhlí, v rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu, výhodně při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'b se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma IV



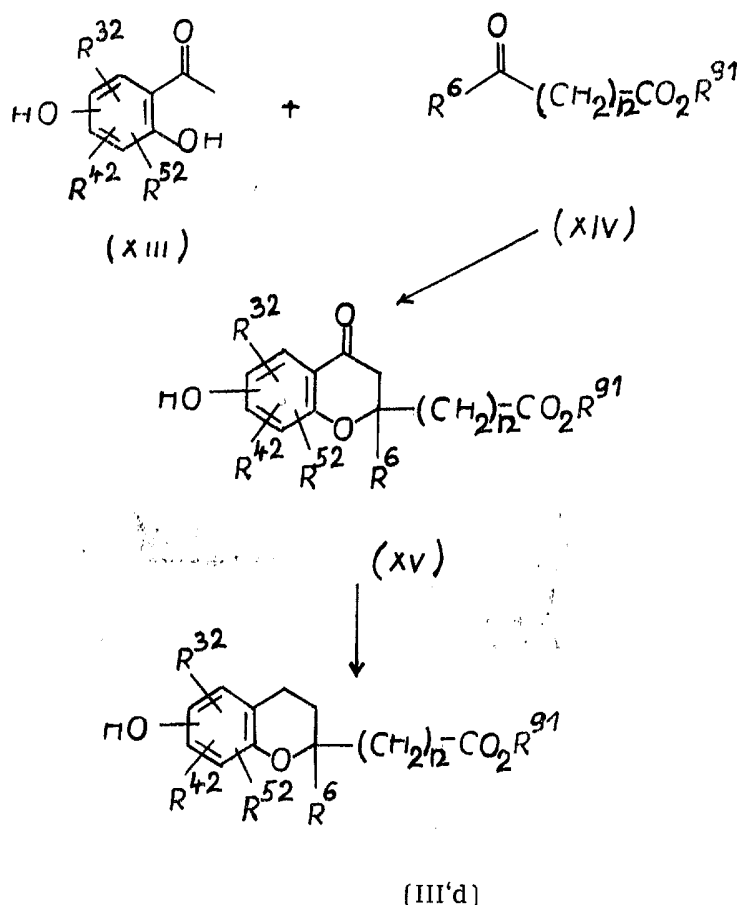
přičemž

R^{32} , R^{42} , R^{52} a R^{91} mají shora uvedený význam.

Podle reakčního schématu IV se sloučeniny obecného vzorce XII, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, hydrogenují za vzniku sloučenin obecného vzorce III'c. Zejména

pak se reakce provádí za použití katalyzátoru, například paládía na uhlí, v rozpouštědle, jako v nižší karboxylové kyselině, výhodně v octové kyselině, při teplotách v rozmezí mezi asi 20 °C a asi 150 °C, výhodně při 25 °C, a za zvýšeného tlaku, výhodně při tlaku 0,345 MPa. Výsledné sloučeniny obecného vzorce III'c se mohou izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma V



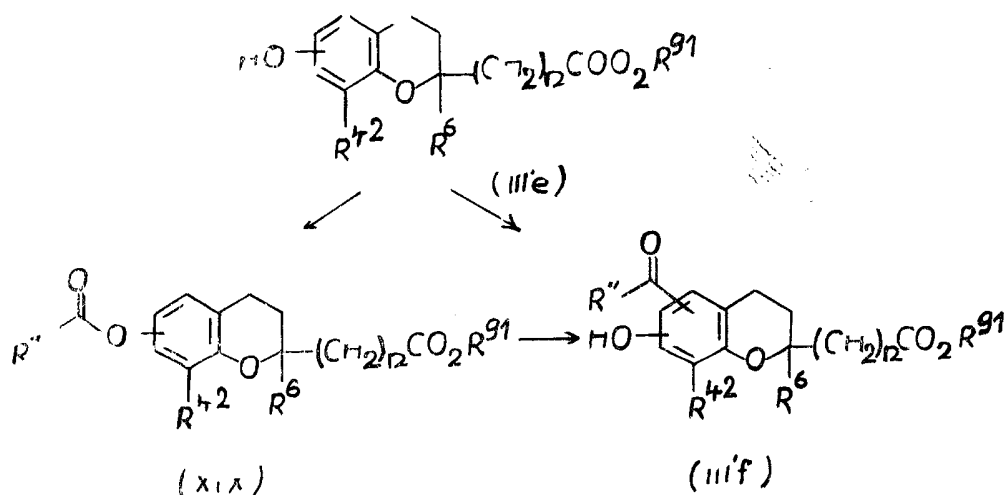
Obecné symboly R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^6 a R^{91} mají shora uvedené významy a n' znamená číslo 2, 3 nebo 4.

Podle reakčního schématu V se sloučeniny obecného vzorce XIII, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, uvádějí v reakci se sloučeninami obecného vzorce XIV, které jsou známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XV. Tato reakce se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako například cyklického sekundárního aminu, jako pyrrolidinu, a v inertním aromatickém uhlovodíku, výhodně v toluenu, při teplotě

mezi asi 25 °C a asi 150 °C, výhodně při 110 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XV se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno redukovat na sloučeniny obecného vzorce III'd za použití například boranu v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako fluoridu boritého, chloridu boritého, chloridu hlinitého apod., výhodně bortrifluoridetherátu, v inertním etherickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotách mezi asi 0 °C a asi 25 °C, výhodně při 0 °C. Výsledné sloučeniny obecného vzorce III'd lze izolovat obvyklými metodami.

Reakční schémata VI



přičemž

R^{42} , R^6 , R^{91} a n mají shora uvedené významy, a

R'' znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu.

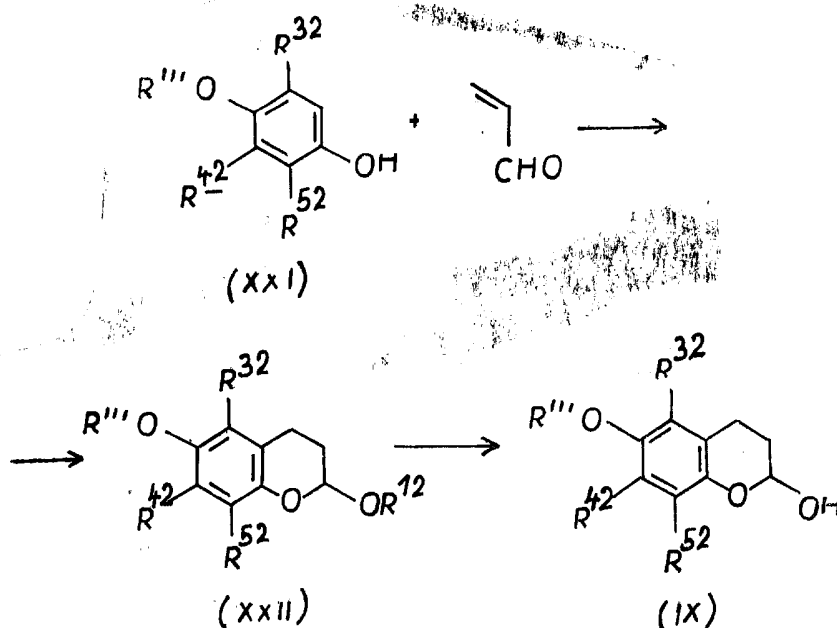
Reakční schéma VI ilustruje reakci fenolické sloučeniny obecného vzorce III'e na její acylderivát obecného vzorce XIX za použití kteréhokoli vhodného acylačního činidla, jako například (nižší)alkanoylhalogenidu nebo anhydridu nižší alkanové kyseliny, výhodně acetanhydridu, ve vhodné bázi, například pyridinu, nižšího alkylaminu nebo pod., výhodně pyridinu, při teplotách mezi asi 0 °C a asi 150 °C, výhodně při 25 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XIX se může izolovat obvyklými metodami, pokud je taková izolace žádoucí.

Sloučenina obecného vzorce XIX se může převést na sloučeninu obecného vzorce III'f za použití obvyklých reakčních podmínek pro provedení Friesova přesmyku fenylesterů. Tak například se tento přesmyk může provádět v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, například v přítomnosti

chloridu hlinitého, chloridu ciničitého, fluoridu boritého apod., výhodně bortrifluorid-etherátu, v rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, nižší alkanové kyselině apod., výhodně v octové kyselině, při teplotách mezi asi 20 °C a asi 150 °C, výhodně při 120 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'f se izoluje za použití obvyklých metod.

Jinak lze sloučeninu obecného vzorce III'e přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'f za podmínek obvykle používaných při provádění acylace fenolu podle Friedel-Craftse. Tak např. se taková acylace může provádět za použití Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, jako například chloridu hlinitého, chloridu ciničitého, fluoridu boritého apod., výhodně za použití plynného fluoridu boritého, a acylačního činidla, jako například nižšího alkanoylhalogenidu, anhydridu nižší alkanové kyseliny, nižší alkanové kyseliny nebo podobných činidel, výhodně v octové kyselině, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při 80 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'f se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma VII



přičemž

R^{32} , R^{42} a R^{52} mají shora uvedený význam, R''' znamená atom vodíku nebo aryl(nížejší)alkylovou skupinu, výhodně benzylovou skupinu a

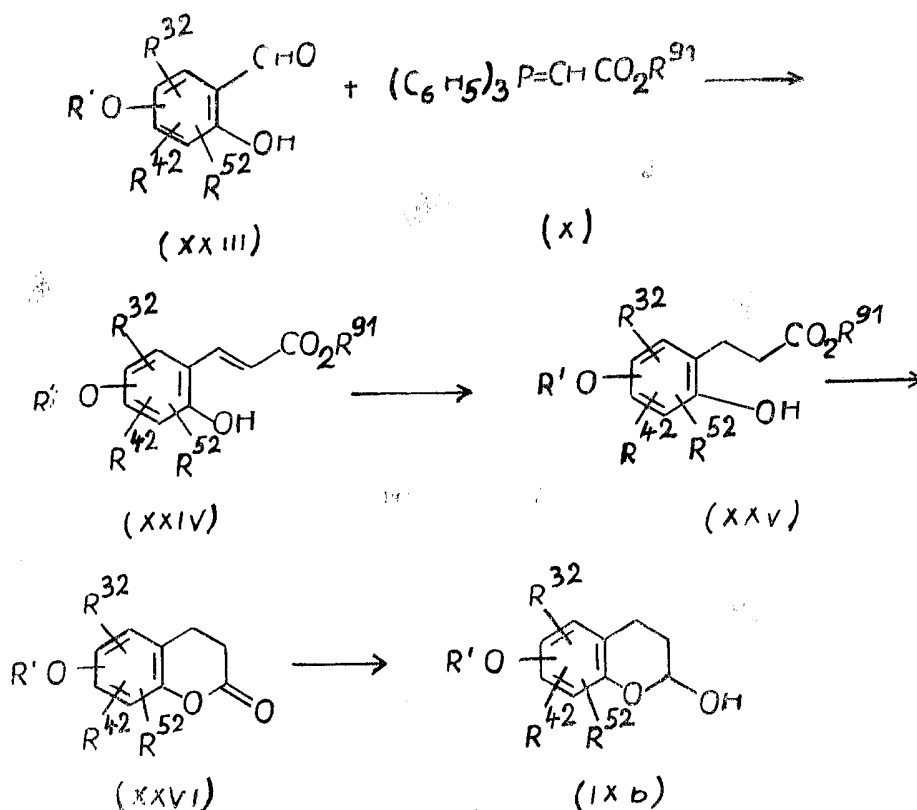
R^{12} znamená nižší alkylovou skupinu.

Podle reakčního schéma VII se sloučeniny obecného vzorce XXI, které jsou známými látkami nebo se mohou připravovat známými postupy, mohou uvádět v reakci s akroleinem za vzniku sloučenin obecného vzorce XXII, přičemž se pracuje v přítomnosti katalyzátoru, například silné minerální kyseliny jako chlorovodíkové kyseliny, sírové kyseliny, arylsulfonové kyseliny nebo alkansulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo podobných kyselin, výhodně za použití sírové kyseliny, v rozpouštědle, například v nižším alkanolu jako ethanolu, methanolu nebo podobných roz-

pouštědlech, výhodně v methanolu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 150 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXII se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XXII se převádí na sloučeninu obecného vzorce IX za použití silné minerální kyseliny, jako zředěné chlorovodíkové kyseliny, sírové kyseliny nebo arylsulfonové kyseliny nebo alkansulfonové kyseliny, jako například p-toluensulfonové kyseliny nebo podobných kyselin jako katalyzátoru, výhodně za použití zředěné vodné chlorovodíkové kyseliny, v organickém rozpouštědle, které je mísitelné s vodou, jako v acetonu, methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu, octové kyselině nebo v podobných rozpouštědlech, výhodně v acetonu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě 60 °C.

Reakční schéma VIII



V reakčním schématu VIII mají obecné symboly R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^{91} a R' shora uvedené významy.

Podle reakčního schématu VIII se sloučeniny obecného vzorce XXIII, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, mohou uvádět v reakci se sloučeninami obecného vzorce X, které jsou rovněž známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXIV, v inertním organickém etherickém rozpouštědle nebo v aromatickém uhlovodíku, například v tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethoxyethanu, benzenu, toluenu, xyleny nebo v podobných rozpouštědlech, výhodně v toluenu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 110 °C. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XXIV se mohou izolovat obvyklými metodami.

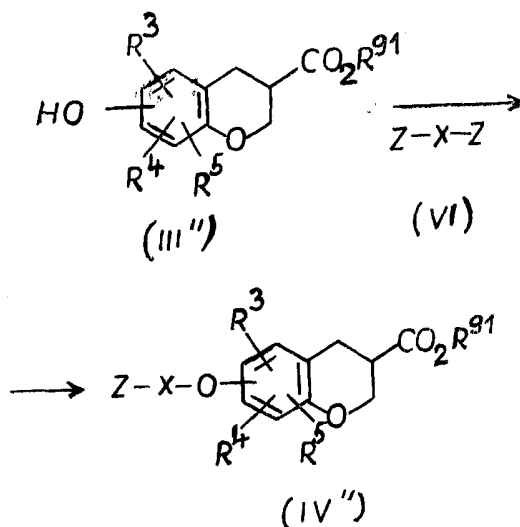
Sloučenina obecného vzorce XXIV se může hydrogenovat na sloučeninu obecného vzorce XXV za použití hydrogenačního katalyzátoru, jako například paládium na uhlí, oxidu platičitého, niklu nebo pod., výhodně oxidu platičitého, v přítomnosti rozpouštědla jako například nižší alkanové kyseliny, ethylacetátu apod., výhodně ethylacetátu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 20 °C, a při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce

XXV se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XXV se mohou přeměnit na sloučeniny obecného vzorce XXVI zmýdelňováním a následující laktinizací. Zmýdelňování se může provádět za použití hydroxidu alkalického kovu, výhodně hydroxidu draselného, v rozpouštědle, například v nižším alkoholu, výhodně v methanolu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 65 °C. Laktonizace se může provádět například působením anhydru nižší alkanové kyseliny, jako acethanhydridu, který se může používat také jako rozpouštědlo, při teplotách v rozsahu od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při teplotě varu acethanhydridu. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XXVI se mohou izolovat obvyklými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XXVI se mohou přeměnit na sloučeniny obecného vzorce IXb použitím běžných redukčních činidel, například di(nižší)-alkylaluminiumhydridu, výhodně diisobutylaluminiumhydridu, při teplotě v rozmezí od asi -50 °C do asi -100 °C, výhodně při -75 °C v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, v chlorovaném alkanu nebo v nižším alkanu, výhodně v dichlormethanu. Výsledné sloučeniny obecného vzorce IXb se mohou izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma IX



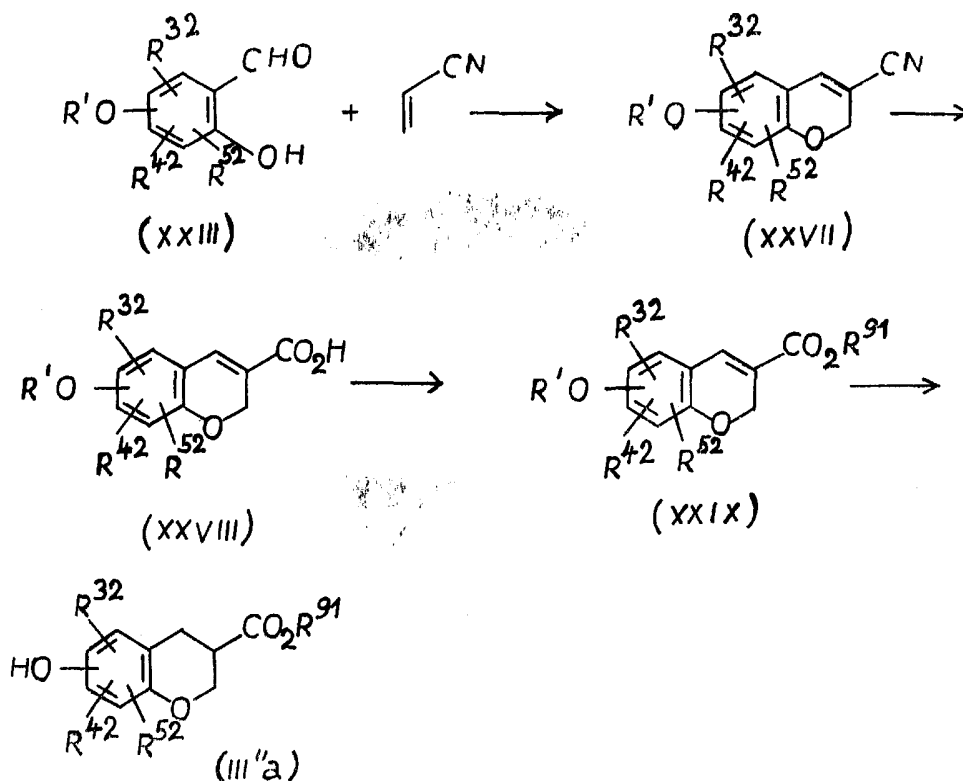
příčemž

R^3 , R^4 , R^5 , R^{91} , X a Z mají shora uvedené významy.

V reakčním schématu IX je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce III' za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV''. Tato reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methylethylketonu nebo podobných

rozpouštědlech, výhodně v dimethylformamidu, v přítomnosti báze, jako například uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného nebo podobně, nebo hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV'' se může izolovat obvyklými metodami, například krystalizací, extrakcí, chromatografováním apod.

Reakční schéma X



V reakčním schématu X mají obecné symboly R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^{91} a R' shora uvedené významy.

Podle reakčního schématu X se může uvádět v reakci sloučenina obecného vzorce XXIII s akrylonitrilem za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXVII. Tato reakce se provádí výhodně v přítomnosti katalyzátoru, například aminu, jako triethylaminu, diazabicykloundecenu, diazabicyklo[2,2,2]oktanu, přičemž posléze uvedený amin je výhodným katalyzátorem, při teplotě v rozsahu od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 80 °C, bez rozpouštědla. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXVII se může izolovat obvyklými metodami.

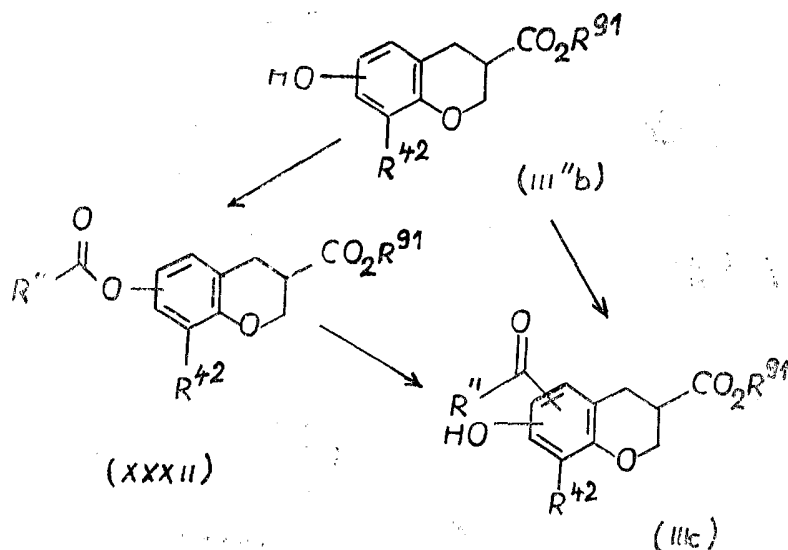
Sloučenina obecného vzorce XXVII se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce XXVIII zmýdlením, například působením hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu draselného, v rozpouštědle, jako v organickém rozpouštědle, které je mísitelné s vodou, například v tetrahydrofuranu, methanolu, ethanolu nebo pod., výhodně v ethanolu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 60 °C až 70 °C. Výsledná slou-

čenina obecného vzorce XXVIII se může izolovat obvyklými metodami.

Přeměna sloučeniny obecného vzorce XXVIII na sloučeninu obecného vzorce XXIX se může provádět esterifikací za použití nižšího alkanolu jako reakčního činidla a rozpouštědla, jako například ethanolu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 78 °C, v přítomnosti katalyzátoru, například silné kyseliny, jako sírové kyseliny, p-toluen-sulfonové kyseliny nebo podobných kyselin, výhodně p-toluensulfonové kyseliny. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXIX se může izolovat pomocí obvyklých metod.

Sloučenina obecného vzorce XXIX se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III^a katalytickou hydrogenací, například v přítomnosti paládía na nosiči, niklu, platiny, výhodně paládía na uhlí, v přítomnosti rozpouštědla, například nižšího alkanolu, octové kyseliny, ethylacetátu nebo pod., výhodně ethanolu, při teplotách od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 20 °C, při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce III^a se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma XI



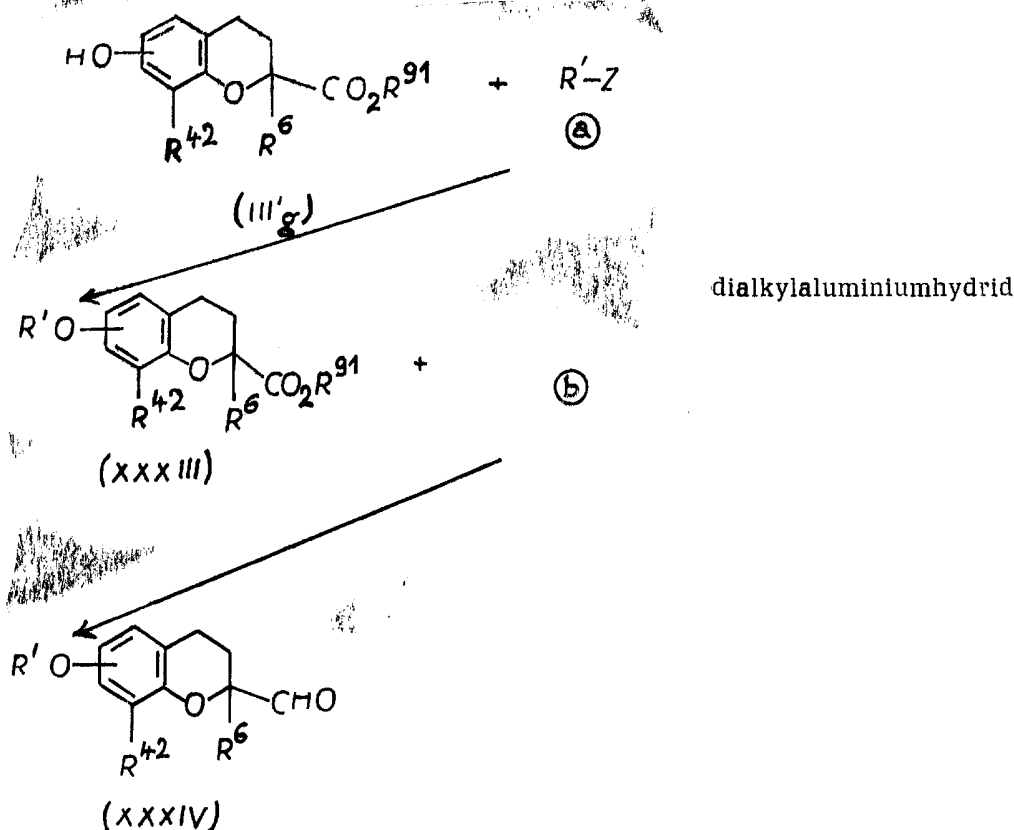
přičemž

R^{42} , R^{91} a R'' mají shora uvedené významy.

V reakčním schématu XI je znázorněna přeměna sloučeniny obecného vzorce III^b na sloučeninu obecného vzorce III^c, která

se může uskutečnit přímo nebo přes sloučeninu obecného vzorce XXXII, jak je popsáno shora v reakčním schématu VI pro přeměnu sloučeniny obecného vzorce III^e na sloučeninu obecného vzorce III^f.

Reakční schéma XII



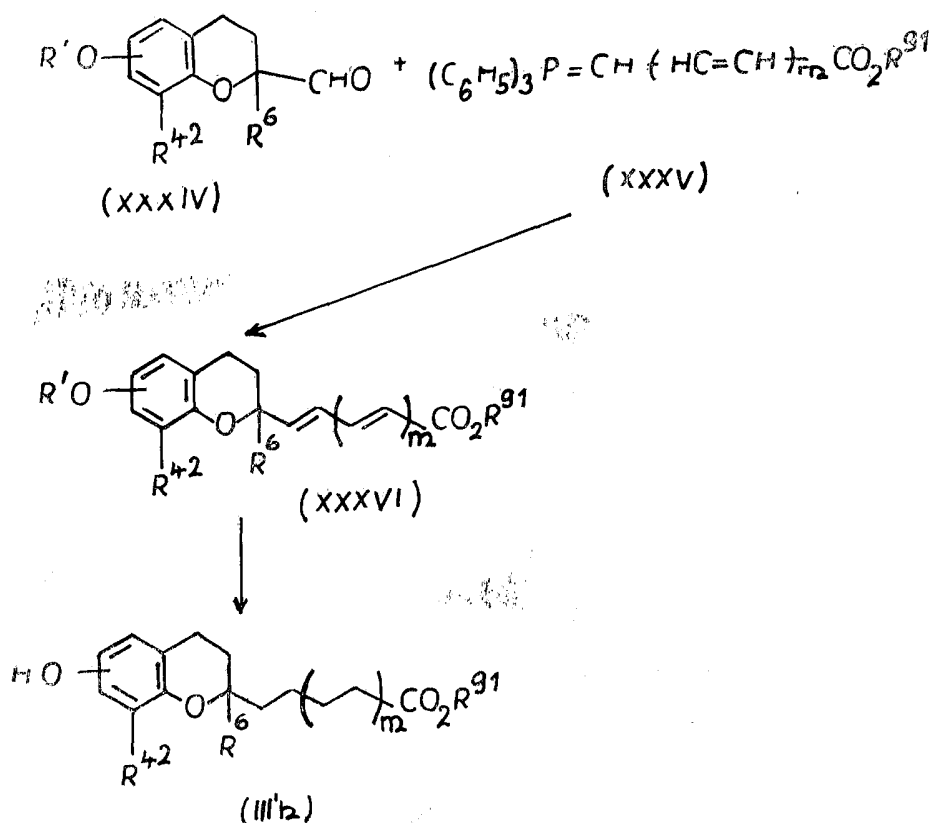
Ve shora uvedeném reakčním schématu mají obecné symboly R^{42} , R^6 , R^{91} , R' a Z shora uvedené významy.

V reakčním schématu XII je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce III'g se sloučeninou obecného vzorce (a) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXIII. Tato reakce se provádí za bezvodých podmínek v inertním rozpouštědle, například v acetonu, methylethylketonu, diethylketonu, dimethylformamidu nebo v podobných rozpouštědlech, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, výhodně při teplotě v rozsahu od asi 40 °C do asi 100 °C, v přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například uhličitanu draselného nebo pod. Výhodným rozpouštědlem je aceton. Výsledná

sloučenina obecného vzorce XXXIII se může izolovat obvyklými metodami, například krystalizací, chromatografií nebo podobnými metodami.

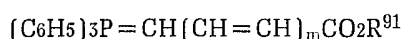
Sloučenina obecného vzorce XXXIII se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce XXXIV působením obvyklého redukčního činidla, například di(nižší)alkylaluminiumhydridu, výhodně diisobutylaluminiumhydridu, při teplotě v rozmezí od asi -50 °C do asi -100 °C, výhodně při teplotě -75 °C v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, v chlorovaném alkanu, nebo v nižším alkanu, výhodně v toluenu. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXXIV se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma XIII



V reakčním schématu XIII znamená symbol m číslo 0 nebo 1 a R^{42} , R^6 , R^{91} a R' mají shora uvedené významy.

V reakčním schématu XIII je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce XXXIV se sloučeninou obecného vzorce



v němž

R^{91} znamená nižší alkylovou skupinu, výhodně ethylovou skupinu, a

m znamená číslo 0 nebo 1.

které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXXVI. Tato reakce se provádí v inertním aromatickém uhlovodíku jako rozpouštědle, výhodně v toluenu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě asi 150 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXXVI se může izolovat za použití obvyklých metod.

Sloučenina obecného vzorce XXXVI se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'2 kteroukoli známou metodou katalytické hydrogenace. Tak například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako paládia na uhlí, v rozpouštědle, například v alkanolu jako v ethanolu, nebo v ethylacetátu, výhodně při teplotě místnosti

a při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'2 se může izolovat pomocí obvyklých metod.

Předložený vynález se rovněž týká přípravy farmaceuticky použitelných solí sloučenin obecného vzorce I. Takovéto soli lze připravovat reakcí kyseliny obecného vzorce I s bází, jejíž kation není toxický a je přijatelný z farmakologického a farmaceutického hlediska. Obecně spadá pod rozsah předloženého vynálezu jakákoli báze, která tvoří soli s karboxylovou kyselinou a jejíž farmakologické vlastnosti nebudou mít nepříznivý fyziologický vliv při aplikaci teplokrevným živočichům. Takovými vhodnými bázemi jsou například hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemí, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, uhličitany draselný apod., amoniak, primární, sekundární a terciární aminy, jako monoalkylaminy, dialkylaminy, trialkylaminy, heterocyklické aminy obsahující dusík, například piperidin, bazické aminokyseliny, jako lysin apod.

Farmaceuticky upotřebitelné soli uvedených sloučenin se připravují reakcí ekvivalentu odpovídajících kyselin obecného vzorce I s bází s tím, že výběr bází je omezen pouze tím, aby získané soli byly fyziologicky použitelné. Pod rozsah vynálezu spadají nej-

různější soli. Jejich rozsah je omezen pouze tím, že se musí jednat o soli netoxické a fyziologicky použitelné.

Antialergická účinnost sloučenin vzorce I se může prokázat pokusy *in vitro* a pokusy na teplokrevných zvířatech pomocí standardních farmakologických metod. Jako příklady takových metod lze uvést:

a) Test na morčecím ileu (*in vitro*):

Biologický systém pro zkoumání morčecího ilea popsali Orange a Austen, Adv. Immunol. **10**, str. 105 až 104 (1969). Segment o délce 1,5 cm se vyjme ze zvířat o hmotnosti 300 až 400 g a zavěsí se do orgánové lázně s obsahem 10 ml Tyrodeho roztoku s 10^{-6} M atropinsulfátu a 10^{-6} M pyrilaminmaleátu. Lázeň se udržuje při teplotě 37 °C a provzdušňuje se směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. SRS-A, který se používá při těchto zkoumáních, se získá tak, že se působí na rozdrcené plicní fragmenty aktivně senzitivovaných morčat vaječným albuminem *in vitro*.

Pro ileum se stanoví křivka odpovědi na různé dávky SRS-A. Dávka SRS-A, která v 50 % vyvolá maximální kontrakci (ED_{50}) se pak používá pro následující pokusy. Potom se stanoví koncentrace zkoumané látky (IC_{50}), která v 50 % způsobí inhibici kontrakce morčecího ilea, která byla způsobena SRS-A.

V tomto biologickém systému má standardní sloučenina, tj. 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)-2-hydroxypropoxy]-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina, působící antagonisticky na SRS-A, IC_{50} $3,5 \times 10^{-8}$ M.

b) Test na bronchokonstrikci — morče (pokus *in vivo*; aerosol)

Samci morčat (kmen Hartley) o hmotnosti 300 až 500 g se narkotizují urethanem (2 g/kg) intraperitoneálně a do jugulární žíly se zavede polyethylenová kanyla pro podávání testovaných látek. Tracheální tlak se zaznamenává pomocí kanyly zavedené do průdušnice a spojené s tlakovým přenáščem (Statham). Po chirurgické přípravě zvířat se nechá uplynout určitá doba za účelem stabilizace plicních funkcí.

Testovaná sloučenina se podává podle následujícího předpisu: Propanolol (0,1 mg/kg) se podává intravenózně, protože zvířata spontánně dýchají. 5 minut potom se zvířata vystaví pětiminutovému působení 1% aerosolu (g/100 ml) roztoku testované sloučeniny (upraveného na alkalickou hodnotu pH, která je potřebná pro rozpuštění testované látky) nebo destilované vody s odpovídající hodnotou pH (pro kontrolní účely).

K podání testovaných sloučenin inhalací se použije rozprašovacího přístroje s použitím ultrazvuku (Monaghan — model 750). Frekvence ultrazvuku rozprašovače se upraví tak, aby vznikaly částice o průměru 1 až 8 μ m (průměrně 3 μ m). Vodné roztoky se připravují v čerstvém stavu a přivádějí se do komory rozprašovače.

Výstup z rozprašovacího přístroje se upravuje tak, že aerosol se přivádí do tracheální kanyly trubici ve tvaru písmene Y. Na konci této periody se zvířata paralyzují pomocí sukcinylcholinu (1,2 mg/kg, i. v.) a zavede se jim mechanické umělé dýchání (Harvardův respirátor) při frekvenci 40 dechů/min a 2,5 ml dechového objemu. Zvířatům se potom podá maximální konstriktická dávka leukotrienu E_4 nitrožilně 30 sekund po podání sukcinylcholinu.

Změna tlaku (cm H_2O) mezi počátečním a vrcholným ventilačním tlakem se uvádí jako průměr pro 3 kontrolní zvířata a pro 5 pokusných zvířat (ošetřených účinnou látkou podle vynálezu). Procento inhibice se vypočte z následujícího vzorce:

$$\frac{\text{kontrolní zvířata} - \text{ošetřená zvířata}}{\text{kontrolní zvířata}} \times 100$$

Testují-li se sloučeniny podle vynálezu o různých koncentracích, pak se procento inhibice odpovídající každé koncentraci vynechá jako logaritmus koncentrace na osu úseček proti procentu inhibice (na osu pořadnic) a hodnota IC_{50} se stanoví z lineární analytické regrese.

Za použití sloučenin vzorce I, které jsou dále uvedeny v tabulce I, se při shora popsaném testu dosáhne výsledků uvedených v tabulce I.

Tabulka I

SRS-A antagonismus

Testovaná sloučenina	Test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	Test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC ₅₀ (%)
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	1×10^{-7}	> 1,0
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	2×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-propyl-3H-1-benzopyran-2-octová kyselina	5×10^{-7}	0,71
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	5×10^{-7}	> 1,0
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	8×10^{-8}	0,12
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	1×10^{-7}	0,67
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	4×10^{-7}	1,0
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	0,50

SRS-A antagonismus

Testovaná sloučenina	Test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	Test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC ₅₀ (%)
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-8}	0,14
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,38
(rac)-7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-7}	0,34
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-8}	0,052
(rac)-6-acetyl-7-[7-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)heptyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-6}	1,0
(rac)-8-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-7}	0,59
(rac)-7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-6}	

SRS-A antagonismus

Testovaná sloučenina	Test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	Test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC ₅₀ (%)
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	
(rac)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)hexyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)butyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-6}	
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-6}	
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	8×10^{-7}	
(+)-(R)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	
(-)-(S)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	8×10^{-7}	

SRS-A antagonismus

Testovaná sloučenina

Test na morčecím ileu
(in vitro)
IC₅₀ (M)Test na bronchokonstrikci —
— morče (in vivo; aerosol)
IC₅₀ (%)

(S)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

 6×10^{-8}

(R)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

 1×10^{-7}

Jestliže se při shora popsaném biologickém pokusu nahradí leukotrien E₄ leukotrienem D₄, tj. (rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinou, pak lze zjistit hodnotu inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,0056 %;

pro (R)-(—)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu byla zjištěna hodnota inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,018 % a

pro (S)-(+)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu byla zjištěna hodnota inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,0018 %.

c) Test na antagonisty leukotrienu (při orální aplikaci)

Samci morčat (kmen Hartley, Charles River) o hmotnosti 400 až 600 g se intraperitoneálně narkotizují urethanem (2 g/kg) a do jugulární žíly se zavede polyethylenová kanyla pro podávání testovaných sloučenin. Tracheální tlak se zaznamenává z tlakového přenášedle (Statham). Po chirurgické přípravě zvířat se nechá uplynout určitá doba za účelem stabilizace spontánního dýchání. Jestliže předchozí studie prokázaly potencující účinek propanololu (0,1 mg/kg, i. v.) na bronchokonstrikci indukovanou syntetickým leukotrienem, podává se propanolol 5 minut před podáním leukotrienu. O dvě minuty později se spontánní dýchání paralyzuje pomocí sukcinylcholinchloridu (1,2 mg/kg, i. v.) a zvířatům se zavede umělé dýchání (Harvardův respirátor) při frekvenci 40 dechů/min a při dechovém objemu 4,0 ml.

Zvířatům se potom podá maximální konstriktická dávka, a to buď leukotrienu C₄, nebo leukotrienu D₄, nebo leukotrienu E₄ (25 μg/kg, i. v.) během 5 minut. Dvě hodiny před podáním leukotrienu se aplikuje jako kontrola nosné prostředí nebo testovaná látka v dávce 10 mg/kg per os (je-li to nut-

né k rozpuštění testované látky upravena na alkalickou hodnotu pH). Dále se určí hodnota ID₅₀ pro testovanou sloučeninu, a to tím, že se její dávka z 10 mg/kg p. o. změní na 100, 50, 30, 20, 5, 3 a 1 mg/kg p. o.

K určení doby trvání účinku při orálním podání se mění doba mezi podáním testované látky a aplikací leukotrienu.

Při testu c), kdy se testované sloučeniny aplikují orálně, bylo zjištěno, že racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanová kyselina, je-li aplikována orálně v dávce 10 mg/kg, vykazuje $46 \% \pm 14 \%$ inhibici bronchokonstrikce, která byla indukována leukotrienem D₄.

Sloučenina vzorce I nebo sůl této sloučeniny, nebo přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její soli, se může aplikovat metodami, které jsou pro tento účel dobře známy.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou aplikovat buď jednotlivě, nebo společně s dalšími farmaceutickými přípravky, například s antihistaminiky, inhibitory uvolnění mediátorů, methylxanthiny, β-agonisty nebo antiastmatickými steroidy, jako je například prednison a prednisolon, a to orálně, parenterálně, rektálně nebo inhalací, například ve formě aerosolu, ve formě prášků obsahujících mikročástice nebo ve formě roztoku aplikovatelného formou mlhy.

Pro orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, kapsle, například ve směsi s mastkem, škrobem, mléčným cukrem nebo dalšími inertními složkami, tj. s farmaceuticky použitelnými nosnými látkami, nebo vodné roztoky, suspenze, elixíry nebo vodné nebo alkoholické roztoky, například ve směsi s cukrem nebo s dalšími sladidly, aromatizujícími přípravky, barvivy, zahušťovadly a s dalšími běžnými farmaceutickými pomocnými látkami.

V případě parenterální aplikace se mohou sloučeniny podle vynálezu aplikovat ve formě roztoků nebo suspenzí, například jako vodný roztok nebo jako roztok v podzemnicovém oleji nebo vodná suspenze nebo suspenze v podzemnicovém oleji za použití po-

mocných látek a nosných látek, které se obvykle používají pro tento způsob aplikace.

V případě aplikace ve formě aerosolů se mohou sloučeniny podle vynálezu rozpustit ve vhodném rozpouštědle, které je přijatelné z farmaceutického hlediska, například v ethylalkoholu nebo ve směsích mísitelných rozpouštědel, a potom se smísí s farmaceuticky použitelným propelantem.

Takovéto aerosolové směsi se plní před použitím do tlakových nádob opatřených ventilem upraveným pro uvolnění příslušné dávky stlačeného přípravku. Výhodně je takovým ventilem odměrný ventil, tj. ventil, který při stisknutí uvolní předem určenou účinnou dávku aerosolového prostředku.

V současné době je nejvýhodnějším způsobem aplikace sloučenin vzorce I inhalace, například ve formě aerosolu, a zvláště pak pro použití sloučenin podle vynálezu jako antiastmatických prostředků.

Dávka sloučeniny vzorce I nebo její soli, která má být aplikována a četnost aplikace je závislá na intenzitě a trvání účinku aplikovaného produktu, jakož i na způsobu podání, stejně tak, jako na závažnosti onemocnění, na stáří ošetřovaného teplokrevného živočicha apod.

Dávka sloučeniny vzorce I nebo její soli předpokládaná při praktickém použití podle vynálezu se pohybuje v rozmezí od asi 25 do 1 000 mg/d., výhodně v rozmezí od asi 25 do asi 250 mg. a to buď jako jednotlivá dávka, nebo v několika dílčích dávkách rozdělených přes den.

Obsahují-li sloučeniny vzorce I vyráběné postupem podle tohoto vynálezu asymetrický atom uhlíku, pak se obvykle získávají jako racemické směsi. Rozdělení takovýchto racemátů na opticky aktivní isomery se může provádět známými postupy. Některé racemické směsi je možno vysrážet jako eutektické směsi a ty je pak možno rozdělit. Výhodné je ovšem chemické štěpení.

Touto metodou se diastereomery tvoří z racemické směsi sloučeniny vzorce I s opticky aktivním štěpitelným činidlem, například s opticky aktivní bází, jako je D-(+)- α -methylbenzylamin, který může reagovat s karboxylovou skupinou. Vzniklé diastereomery se rozdělí selektivní krystalizací a přemění se na odpovídající optický isomer. Pod rozsah předloženého vynálezu spadají jak racemáty sloučenin vzorce I, tak i jejich opticky aktivní isomery (enantiomery).

Štěpení se může dále provádět působením opticky aktivního aminu jako štěpicího činidla na kyselinu odpovídající kyselinové složce esteru vzorce IV, jako působením (R)- nebo (S)- α -methylbenzylaminu, (R)- nebo (S)- α -naftylethylaminu, chininu, chinidinu, efedrinu apod., výhodně působením (R)- nebo (S)- α -methylbenzylaminu.

Po rozdělení diastereomerních solí shora popsaným způsobem se opticky aktivní kyselina znovu získá působením kyseliny a po přeměně na odpovídající ester se přemění

na odpovídající opticky aktivní sloučeninu vzorce I postupem popsaným shora pro přípravu racemických směsí.

Navíc se rozštěpení může provádět působením opticky aktivního alkoholu na kyselinu odpovídající kyselinové složce esteru vzorce III nebo IV za vzniku směsi diastereomerních esterů, která se může rozdělit krystalizací nebo chromatograficky. Vybíranými opticky aktivními alkoholy, jakožto štěpicími činidly jsou menthol, broneol, 2-oktanol, 2,3-butandiol apod.

Výhodný způsob štěpení zahrnuje použití monoesteru 2R3R-butandiolu a kyselin odvozených od esterů vzorce III nebo IV. Tyto estery se mohou připravovat běžnými metodami. Výhodnou metodou je běžná Fischerova esterifikace používající silné kyseliny jako katalyzátoru. Výhodnou kyselinou jako katalyzátorem je p-toluensulfonová kyselina.

Diastereomerní estery z kyselin vzorce IV se mohou tvořit alkylací odpovídajících diastereomerních esterů ze sloučenin vzorce III působením dihalogenalkanů vzorce IV běžnými postupy popsanými shora. Výhodným chromatografickým postupem používaným k rozložení je vysoce účinná kapalinová chromatografie (HPLC). Po rozdělení diastereomerních esterů získaných z kyselin vzorce IV se tyto estery přemění na odpovídající rozložené kyseliny vzorce I běžnými postupy popsanými shora pro racemické sloučeniny.

V následujících příkladech se všechny reakce provádějí v atmosféře inertního plynu (argonu). Výraz „zpracuje se obvyklým způsobem“ nebo výraz „zpracování obvyklým způsobem“ zahrnuje trojnásobnou extrakci se specifikovaným rozpouštědlem.

Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se za vakua vodní vývěvy. Zbytek se suší až do konstantní hmotnosti ve vysokém vakuu při teplotě 40 až 50 °C. Sloupcová chromatografie se provádí za použití silikagelu o velikosti částic 0,063 až 0,2 mm.

Následující příklady vynález v širších souvislostech popisují a ilustrují, avšak jeho rozsah nikterak neomezuji.

Příklad 1

Směs 30,4 g 2',4'-dihydroxyacetofenonu, 28,8 g ethylesteru levulové kyseliny, 21,3 g pyrrolidinu a 400 ml toluenu se míchá a reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Získaná směs se ochladí na ledové lázni a přidá se k ní 300 ml 1,2 N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti, potom se k ní přidá ether a vodná vrstva se oddělí. Organický roztok se promyje 1,2 N roztokem chlorovodíkové kyseliny.

Vodné kyselé roztoky se spojí a extrahují se dvakrát etherem. Organické roztoky se spojí, promyjí se vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, potom se vysuší (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zfiltrovaný roztok se zahustí za sníženého tlaku. Zbýlý červený olej (42 g) se chromatografuje na 400 g silikagelu. Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9:1. Získá se 32,3 g (58,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě oranžového viskózního oleje.

Příklad 2

K míchanému roztoku 1,5 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny v 8 ml absolutního tetrahydrofuranu, ochlazeného na ledové lázni, se přidá 1,4 ml bortrifluorid-etherátu během 2 minut. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 5 minut a během této doby se přidá 5,4 ml 1 M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje při teplotě 0 až 5 °C po dobu 2,5 hodiny, načež se směs rozloží přidáním ledové kyseliny octové.

Rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Získaný roztok se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, potom se vysuší, zfiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Zbýlý oranžový olej (1,4 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4:1 jako elučního činidla se získá 0,9 g (63,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

Analýza: pro $C_{15}H_{20}O_4$

vypočteno:

68,16 % C, 7,63 % H;

nalezeno:

67,86 % C, 7,60 % H.

Příklad 3

K míchané suspenzi 120 mg 50% hydridu sodného dispergovaného v minerálním oleji v 0,5 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se přidá roztok 292 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 25 minut a potom se přidá roztok 364 mg 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu.

Reakční směs se potom míchá 21 hodin při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ether a zředěná chlorovodíková kyselina a

po zpracování reakční směsi obvyklým způsobem za použití etheru se získá 523 mg oranžového oleje. Tento produkt se chromatografuje na 50 g silikagelu. Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1. Získá se 257 mg (48,5 procent) racemického ethylesteru 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Analýza: pro $C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,65 % C, 7,73 % H.

Příklad 4

Ke směsi 1,55 g esteru z příkladu 3 a 35 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1:1 se přidá 2,3 g monohydrátu hydroxidu lithného za míchání. Směs se potom míchá 22 hodin při teplotě místnosti a zředí se vodou, načež se třikrát extrahuje etherem (etherické extrakty se odloží). Vodný roztok se okyslí na pH 1 přidáním nasyceného vodného roztoku šťavelové kyseliny a potom se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Získá se 1,4 g (95,8 %) racemického 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě viskózního žlutého oleje.

úlasxú o10xxn2.

Analýza: pro $C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

68,62 % C, 7,23 % H.

Příklad 5

Směs 3,88 g 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 3,17 g ethylesteru levulové kyseliny, 0,83 ml pyrrolidinu a 20 ml toluenu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Výsledná tmavě červeně hnědá směs se ochladí, přidá se k ní 25 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a míchá se 30 minut při teplotě místnosti, potom se přidá voda a reakční směs se zpracuje za použití etheru obvyklým způsobem. Získá se 5,1 g tmavě červeného oleje. Táto látka se chromatografuje na 100 g silikagelu.

Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9:1 a 4:1.

Získá se 2,9 g (45,3 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-3-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza: pro $C_{18}H_{24}O_5$

vypočteno:

67,48 % C, 7,55 % H;

nalezeno:

67,31 % C, 7,54 % H.

Příklad 6

Postupuje se způsobem, který je popsán v příkladu 2, přičemž se 257 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny redukuje za použití boranu v tetrahydrofuranu a bortrifluorid-etherátu. Získá se 195 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. (Po chromatografickém čištění na silikagelu.)

Analýza: pro $C_{18}H_{26}O_4$

vypočteno:

70,56 % C, 8,55 % H;

nalezeno:

70,01 % C, 8,28 % H.

Příklad 7

K míchané suspenzi 108 mg 56% hydridu sodného dispergovaného v minerálním pleji (předtím promytého hexanem) v 1 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá roztok 268 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-3-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti během 1 minuty. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se ke směsi přikape roztok 313 mg 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Poté se přidá 0,3 g jodidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 2,5 hodiny, načež se k ní přidá 1 ml vody. Po 30 minutách se přidá 0,3 g monohydrátu hydroxidu lithného a 1 ml vody a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin. Reakční směs se okyslí na pH 1 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru. Oranžový olejovitý produkt (0,7 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla (v poměru 4:1) se získá 310 mg (69,1 %) racemické 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě viskózního

žlutého oleje (po vysušení při teplotě 60 °C za vysokého vakua).

Analýza: pro $C_{30}H_{40}O_7$

vypočteno:

70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:

70,19 % C, 7,99 % H.

Příklad 8

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se uvede v reakci 15 g 2',5'-dihydroxyacetofenonu, který se kondenzuje s 14,2 g ethylesteru levulové kyseliny a 12,3 ml pyrrolidinu ve 200 ml toluenu. Surový produkt (20,5 g) se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1), přičemž se získá 17,6 g (64,1 procent) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza: pro $C_{15}H_{18}O_5$

vypočteno:

64,74 % C, 6,52 % H;

nalezeno:

64,28 % C, 6,64 % H.

Příklad 9

K roztoku 8,25 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny v 50 ml absolutního dimethyletheru ethylenglykol se přidá 7,29 ml bortrifluorid-etherátu po kapkách za míchání a za chlazení na ledové lázni. Po 10 minutách míchání při teplotě 0 až 5 °C se ke směsi přidá 1,75 g komplexní sloučeniny boranu a dimethylaminem. V míchání se pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti a poté se ke směsi přidá 5 mililitrů ledové kyseliny octové a roztok se vylije do studené vody a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru (spojené organické extrakty se navíc promyjí roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného). Bylo zjištěno, že surový produkt obsahuje podstatné množství výchozího ketonu a proto se shora uvedená redukce a zpracování znovu opakují. Tímto způsobem se získá 8,1 g žlutého oleje, který se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1). Získá se 5,8 gramu (74,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 10

Za použití postupu, který je popsán v příkladu 7 se 0,695 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny alkyluje pomocí 0,939 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu za použití hydridu sodného a jodidu sodného v absolutním N,N-dimethylformamidu. Po zmýdelnění (1,25 g monohydrátu hydroxidu lithného) se získá 1,4 g surové kyseliny. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (50 g) se získá 0,837 gramu (67 %) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvého oleje, přičemž se jako elučního činidla používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1.

Analýza: pro $C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

68,36 % C, 7,20 % H.

Příklad 11

Postupem popsaným v příkladu 7 se alkyluje 0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny za použití 1,5 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu a 12,16 mmol hydridu sodného a 10 mmol jodidu sodného v N,N-dimethylformamidu. Po zmýdelnění za použití 1,5 gramu monohydrátu hydroxidu lithného se surová kyselina čistí chromatografickým na silikagelu. Získá se 1,16 g (68,9 %) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 108 až 110,5 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{30}O_7$

vypočteno:

67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:

67,92 % C, 6,97 % H.

Příklad 12

365 mg 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji se promyje hexanem a suspenduje se ve 32 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. K míchané suspenzi se přidá 1 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a poté se k ní přikape 3,2 ml (4,47 g) al-

lylbromidu. V míchání se pokračuje 90 minut při teplotě místnosti a poté se přidají 3 ml methanolu. Směs se vylije do vody a potom se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru, přičemž se získá 1,8 gramu jantarově zbarveného oleje. Tento produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a poté preparativní vysokotlakou kapalinou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 19 : 1). Takto se získá 772 miligramů (67,2 %) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(2-propenyloxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. Tato látka se destiluje, přičemž se při teplotě lázně 105 až 107 °C a tlaku 2,6 Pa získá olej, který stáním krystaluje. Získaný pevný produkt taje při 68 až 70 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{24}O_4$

vypočteno:

71,03 % C, 7,95 % H;

nalezeno:

71,37 % C, 7,90 % H.

Příklad 13

K roztoku 1,8 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(2-propenyloxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve 36 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1,98 ml směsi boranu a dimethylsulfidu za míchání a za chlazení na ledové lázni. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 až 5 °C a potom se rozloží přikapáním 9 ml vody. Po 10 minutách míchání při teplotě 0 až 5 °C se ke směsi přikape 6,84 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a poté 2,2 ml 30% peroxidu vodíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 5 až 10 °C a potom se okyselí 7 ml 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Poté se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru, přičemž se získají 2 g oleje, který se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu 1 : 1). Tímto způsobem se získá 1,22 g (64 %) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

Analýza: pro $C_{18}H_{26}O_5$

vypočteno:

67,06 % C, 8,13 % H;

nalezeno:

67,39 % C, 8,19 % H.

Příklad 14

K roztoku 0,3 g racemického methyleste-

ru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 5 ml bezvodého methylenchloridu a 0,33 ml triethylaminu se přidá 0,17 ml methylsulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a potom se k ní přidá 1N roztok sírové kyseliny a poté se zpracuje obvyklým způsobem za použití methylenchloridu. Takto se získá 0,461 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-methansulfonyloxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě oleje, který se používá pro následující reakci bez dalšího čištění.

Příklad 15

Směs surového methansulfonátu z příkladu 14 (asi 0,932 mmol), 595 mg jodidu sodného a 5 ml acetonu se míchá při teplotě místnosti 43,5 hodiny a potom se zpracuje obvyklým způsobem po přidání vody za použití etheru (etherické extrakty se navíc promyjí zředěným roztokem hydrogensířičitanu sodného). Olejovitý produkt (390 mg) se chromatografuje na 20 g silikagelu. Elucí za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 19:1 a 9:1 se získá 306 mg (76,0 procent) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-jodpropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje. Jodid připravený tímto způsobem v jiném postupu krystaluje na pevnou látku o teplotě tání 73 až 75,5 °C.

Příklad 16

Směs 0,137 g 2,4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 0,195 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se přidá roztok jodidu z příkladu 15 (0,306 g) v 5 ml N,N-dimethylformamidu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a 31 hodin při teplotě 60 °C. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Olejovitý produkt (0,406 g) se chromatografuje na 20 g silikagelu. Vymýváním směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 4:1 se získá 0,291 g (82,5 %) racemického methylesteru 6-[3-[4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy]propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. Produkt připravený tímto způsobem krystaluje a skýtá bezbarvou pevnou látku o teplotě tání 121 až 123 °C (z ethanolu).

Analýza: pro $C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,31 % C, 7,67 % H.

Příklad 17

Roztok 0,246 g methylesteru z příkladu 16, a 0,227 g hydroxidu sodného v 8 ml methanolu a 2 ml vody se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Surový produkt se znovu rozpustí v etheru a roztok se promyje zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného.

Vodná alkalická fáze se okyslí 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru. Získá se 0,161 g (67,3 %) kyseliny ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje. Překrystalováním ze směsi benzenu a hexanu se získá racemická 6-[3-[4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy]propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 137 až 139 °C.

Analýza: pro $C_{28}H_{36}O_7$

vypočteno:

69,40 % C, 7,49 % H;

nalezeno:

69,28 % C, 7,58 % H.

Příklad 18

Postupem popsaným v příkladu 12 se 1,42 gramů racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny alkyluje pomocí 2,79 g allylbromidu a 5,58 mmol hydridu sodného v bezvodém N,N-dimethylformamidu. Takto se získá 1,35 g methylesteru racemické 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-[2-propenyloxy]-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny (83,1 % teorie) ve formě žlutého oleje (po chromatografickém čištění na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako elučního činidla).

Analýza: pro $C_{19}H_{26}O_4$

vypočteno:

71,67 % C, 8,23 % H;

nalezeno:

71,54 % C, 8,25 % H.

Příklad 19

K míchanému, ledem ochlazenému 1M roztoku boranu v 10 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 2 ml (1,64 g) cyklohexenu v 6 ml absolutního tetrahydrofuranu. Re-

akční směs se potom míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 1,5 hodiny. K výsledné suspenzi dicyklohexylboranu se po kapkách přidá roztok 1,59 g allyletheru z příkladu 18 ve 4 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 1 hodiny a při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Potom se přikape 20 ml 1 M methanolického roztoku octanu sodného a potom 23,8 ml 0,4 M methanolického roztoku jodu.

Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin, načež se přidá 3,1 ml vodného thiosíranu sodného. Reakční směs se potom vylíje do vody a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru.

Chromatografováním surového produktu (4,4 g) na 100 g silikagelu se získá 1,71 g (76,7 % teorie) racemického methylesteru 3,4-dihydro-6-(3-jodpropoxy)-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě oleje za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 19:1 a 9:1 jako elučního činidla.

Příklad 20

Postupem popsaným v příkladu 16 se alkyluje 328 mg 2',4'-dihydroxy-3'-n-propyl-acetofenonu působením 756 mg jodidu, který je popsán v příkladu 19, a 467 mg bezvodého uhlíčitanu draselného v bezvodém N,N-dimethylformamidu. Takto se získá 0,789 g (91,1 % teorie) racemického methylesteru 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého oleje (po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru v poměru 4:1 jako elučního činidla).

Příklad 21

0,669 g methylesteru z příkladu 20 se zmýdelňuje působením hydroxidu sodného postupem, který je popsán v příkladu 17. Produkt, tj. surová kyselina, se chromatografuje na 30 g silikagelu. Za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jako elučního činidla se získá 0,386 g (59,6 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého sklovitého produktu.

Analýza: pro $C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,63 % C, 7,89 % H.

Příklad 22

K míchanému roztoku 0,8 g racemického

ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny v 8 ml pyridinu se přidá 0,37 ml acetanhydridu. Reakční roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin, načež se vylíje do směsi ledu a vody a získaná směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného).

1,0 g olejovitého produktu se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 se získá 0,575 g (63,3 % teorie) racemického ethylesteru 7-acetoxy-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Analýza: pro $C_{20}H_{28}O_5$

vypočteno:

68,94 % C, 8,10 % H;

nalezeno:

68,73 % C, 8,06 % H.

Příklad 23

K míchanému roztoku 276 mg racemického ethylesteru 7-acetoxy-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 2 ml ledové kyseliny octové se při teplotě místnosti přidá 0,21 ml bor-trifluorid-etherátu. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 105 °C a potom se ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a solankou a po zpracování obvyklým způsobem se získá 298 mg žluto-hnědého oleje. Tento produkt se chromatografuje na 30 g silikagelu.

Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4:1 se získá 183 mg (72,1 % teorie) racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bílé pevné látky. Teplota tání 154 až 156 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{24}O_5$

vypočteno:

67,48 % C, 7,55 % H;

nalezeno:

67,17 % C, 7,72 % H.

Příklad 24

Roztok 692 mg racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny a 100 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 10 ml absolutního ethanolu se míchá po dobu 17 hodin za zahřívání k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se ochladí a přidá se k němu malé množství nasycené

ho roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, načež se roztok zahustí ve vakuu k odstranění ethanolu.

Na zbytek se působí etherem a etherický roztok se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 752 mg žlutého oleje. Tato látka se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se získá 706 mg (93,9 % teorie) ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza: pro $C_{20}H_{28}O_5$

vypočteno:

68,94 % C, 8,10 % H;

nalezeno:

68,86 % C, 7,85 % H.

Příklad 25

Směs 263 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny, 222 mg bezvodého uhlčitanu draselného, 0,39 ml 1,3-dibrompropanu, 6 ml bezvodého acetonu a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 16 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 0,25 g bezvodého uhlčitanu draselného a reakční směs se dále míchá za pokračujícího varu pod zpětným chladičem po dobu 25 hodin.

Reakční směs se ochladí a těkavé podíly se odstraní nejdříve ve vakuu vodní vývěvy a potom za vysokého vakua. Na zbytek se působí etherem a acetonem a pevné podíly se odstraní odfiltrováním. Zahuštěním filtrátu ve vakuu se získá 359 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-7-(3-brompropoxy)-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě oranžového oleje.

Příklad 26

Směs 335 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-7-(3-brompropoxy)-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny, 143 mg 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 217 mg bezvodého uhlčitanu draselného, 6 ml bezvodého acetonu a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin. Potom se přidá dalších 100 mg uhlčitanu draselného a v míchání a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu 4 hodin.

Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a ke směsi se opatrně přidá 1 N roztok chlorovodíkové kyseliny za účelem okyselení reakční směsi na pH 1. Potom se přidá voda a směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Zbytek se chro-

matografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 se získá 219 mg (52,6 % teorie) racemického ethylesteru 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 27

191 mg produktu z příkladu 26 se zmýdlnuje monohydrátem hydroxidu lithného (273 mg) v 5 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 3 : 2 za použití postupu, který je popsán v příkladu 4. Po sloupcové chromatografii na silikagelu se získá racemická 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina ve formě žlutého viskózního oleje.

Analýza: pro $C_{32}H_{42}H_8$

vypočteno:

69,29 % C, 7,63 % H;

nalezeno:

69,07 % C, 7,79 % H.

Příklad 28

809 mg ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se alkyluje působením 1,2 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 448 mg 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji a 1,2 g jodidu sodného v bezvodém dimethylformamidu postupem popsáným v příkladu 7.

Po zmýdlnění (1,2 g monohydrátu hydroxidu lithného) se získá 1,6 g surové krystalické kyseliny. Tato látka se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymývání se provádí směsí toluenu a ethylacetátu v poměru nejdříve 4 : 1, potom 2 : 1 a nakonec 1 : 1, přičemž se získá 1,2 g (83,2 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 144 až 147 °C.

Analýza: pro $C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

68,68 % C, 7,02 % H.

Příklad 29

Směs 25 g p-benzyloxyfenolu, 20 ml čerstvě destilovaného akroleinu, 70 ml methano-

lu a 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá na teplotu 150 °C v tlakové nádobě za míchání po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom se zpracuje obvyklým způsobem.

47,9 g hnědého olejovitého zbytku se chromatografuje na 250 g silikagelu. Vymýváním toluenem se získá 23,1 g oranžového oleje, který se opětovně chromatografuje na 300 g silikagelu. Vymýváním směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 se získá 12,8 g (37,9 % teorie) racemického 3,4-dihydro-2-methoxy-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyranu ve formě žlutého oleje. Tato látka se rozpustí ve 200 ml acetonu a k roztoku se potom přidá 120 ml 2 N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny.

Reakční směs se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potom se přes noc udržuje na teplotě místnosti, a potom se opět zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení se reakční směs zahustí v digestoři k odstranění převážného množství acetonu. Vodný zbytek se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného), přičemž se získá 12,1 g světle žluté pevné látky.

Tato látka se chromatografuje na 250 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1 se získá 9,8 g (80,7 % teorie) racemického 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 92,5 až 95 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{16}O_3$

vypočteno:

74,98 % C, 6,29 % H;

nalezeno:

74,78 % C, 6,41 % H.

Příklad 30

Roztok 1,8 g racemického 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu a 2,6 g (karbomethoxymethylen)trifenylfosforanu ve 20 ml toluenu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 22 hodin. Roztok se ochladí a přenesení na sloupec 50 g silikagelu v toluenu. Vymýváním toluenem a směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 1,7 g (74,2 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Tento olej se rozpustí ve 25 ml absolutního ethanolu a roztok se míchá v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí, při teplotě místnosti v atmosféře vodíku. Po 1,5 hodině spotřebovávání vodíku ustane a katalyzátor se odstraní odfiltrováním. Filtrát se zahustí

ve vakuu a získá se 1,2 g (97,6 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 31

Směs 1,2 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny, 1,8 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 1,6 g bezvodého uhličitane draselného, 30 ml absolutního acetonu a 15 ml absolutního dimethylformamidu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Potom se přidá dalších 1,6 g uhličitane draselného a směs se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem dalších 2,5 hodiny. Po ochlazení se tato směs opatrně vylije do 1 N roztoku vodné chlorovodíkové kyseliny.

Směs se pak zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného). Získá se 3,7 g hnědého oleje, který se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 1,6 g světle žlutého oleje.

Roztok tohoto esteru a 3,0 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 40 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 se míchá při teplotě místnosti po dobu 23 hodin. Získaný roztok se zředí vodou a okyslí se na pH 1 2 N roztokem chlorovodíkové kyseliny.

Zpracováním směsí obvyklým způsobem za použití etheru se získá olej, který se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, 2 : 1 a 1 : 1 se získá 831 mg (37 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 102,5 až 105 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{30}O_7$

vypočteno:

67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:

68,03 % C, 6,75 % H.

Příklad 32

Směs 17,5 g (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu a 11,4 g 4-benzyloxy-2-hydroxybenzaldehydu ve 200 ml toluenu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 28,2 g zbytku, který obsahuje ethylester (4'-benzyloxy-2'-hydroxy)-benzenpropenové kyseliny a trifenylfosfinoxid.

Tento zbytek se rozpustí ve 300 ml ethyl-

acetátu a roztok se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti v přítomnosti 0,35 g oxidu platičitého. Katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získá se 28,1 g produktu obsahujícího ethylester (4'-benzyloxy-2'-hydroxy)-benzenpropanové kyseliny. K tomuto produktu se přidá 100 ml 5% methanolického roztoku hydroxidu draselného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin.

Převážná část methanolu se odstraní zahustěním ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ether a vodu. Etherická vrstva se odloží. Vodná fáze se okyslí 2 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití směsi etheru a tetrahydrofuranu v poměru 1:1. Získá se 9,8 g (4'-benzyloxy-2-hydroxy)benzenpropanové kyseliny.

Tato kyselina se rozpustí v 98 ml acethydridu a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení se k roztoku přidá 100 ml methanolu a rozpouštědlo se odstraní zahustěním ve vakuu. Přídavek methanolu a následující odpaření se ještě dvakrát opakuje a zbytek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4:1 jako elučního činidla. Takto se získá 6,2 g (48,8 % teorie) 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-1-benzopyran-2-onu ve formě pevné látky.

Příklad 33

K míchanému roztoku 6,2 g 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-1-benzopyran-2-onu v 80 ml dichlormethanu se po kapkách přidá 20 ml diisobutylaluminiumhydridu rozpuštěného v toluenu (25% roztok) při teplotě -76°C . Reakční směs se míchá při této teplotě po dobu 1 hodiny, načež se k reakční směsi opatrně přidá 5 ml methanolu. Roztok se potom vylije do 25 ml 1 N roztoku kyseliny sírové a směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené organické extrakty se navíc promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného).

Zbytek (5,9 g) se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu (za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 jako elučního činidla). Takto se získá 4,8 g (76,8 % teorie) racemického 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu jako bezbarvé pevné látky. Teplota tání 64 až $65,5^{\circ}\text{C}$.

Analýza: pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$

vypočteno:

74,98 % C, 6,29 % H;

nalezeno:

74,44 % C, 6,38 % H.

Příklad 34

2,2 g racemického 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu se kondenzuje s 3,2 g (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu postupem popsaným v příkladu 30. Získá se 2,6 g (92,8 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého oleje (po chromatografování na sloupci za účelem čištění). Tato látka se hydrogenolyzuje v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí postupem popsaným v příkladu 30. Takto se získá 1,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 35

0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny se alkyluje 3 g 4'-[3-brompropoxy]-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu postupem popsaným v příkladu 31. 2,6 g surového produktu se chromatografuje na 50 g silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1, přičemž se získá 1,2 g žádaného esteru ve formě světle žlutého oleje.

Tato látka se zmýdelňuje působením 2,0 g monohydrátu hydroxidu lithného postupem popsaným v příkladu 31. 1,1 g surové kyseliny se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 2:1 a 1:1 se získá 682 mg (40,5 % teorie) racemické 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 107 až $109,5^{\circ}\text{C}$.

Analýza: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7$

vypočteno:

67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:

68,07 % C, 6,87 % H.

Příklad 36

Roztok 8,75 g ethyl-6-hydroxychromon-2-karboxylátu ve 200 ml octové kyseliny se hydrogenuje v přítomnosti 2 g 10% paládia na aktivním uhlí při tlaku 0,345 MPa při teplotě místnosti za protřepávání suspenze po dobu 17 hodin. Katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 7,85 g surového produktu. Čištěním této sloučeniny vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií (rozpuštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1) se získá 4,9 g (59 % teorie) čistého krystalického ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karbo-

xylové kyseliny. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá bezbarvá pevná látka. Teplota tání 72 až 74 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_{14}O_4$

vypočteno:

64,85 % C, 6,35 % H;

nalezeno:

64,57 % C, 6,45 % H.

Příklad 37

Do roztoku 2,23 g racemického ethyl-6-hydroxychroman-2-karboxylátu ve 30 ml octové kyseliny se zavádí proud plynného fluoridu boritého při teplotě 20 až 25 °C. Po dobu zavádění plynu (tj. po dobu 30 až 45 minut) se používá studené vodní lázně ke kontrole teploty exothermní reakce. Potom se studená vodní lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 5 hodin. Potom se reakční směs ochladí a opatrně se vylije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a ledu a produkt se extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1.

Surový produkt, který se získá po odpaření rozpouštědla, se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se získá 1,6 g (60 % teorie) ethylesteru racemické 7-acetyl-6-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě viskózního oleje.

Příklad 38

Postupem popsáním v příkladu 42 se přemění 1,0 g racemického ethyl-6-hydroxychroman-2-karboxylátu na racemickou 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Získá se 27,3 % teoretického výtěžku bílého krystalického produktu o teplotě tání 125 až 127 °C.

Analýza: pro $C_{24}H_{28}O_7$

vypočteno:

67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:

67,27 % C, 6, 67 % H.

Příklad 39

Směs 1,6 g ethylesteru racemické 7-acetyl-6-hydroxychroman-2-karboxylové kyseliny, 3,0 g uhlčitanu draselného, 5 ml 1,3-dibrompropanu, 60 ml absolutního acetonu a 30 ml absolutního dimethylformamidu se míchá po dobu 20 hodin za varu pod zpětným chladičem. Po odstranění převážné části rozpouštědla ve vakuu se zbytek zředí etherem a opatrně se přidá 1 N roztok chlorovodíkové kyseliny.

Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se a zahustí se ve vakuu. 2,1 g surového brompropylderivátu se rozpustí ve 30 ml acetonu a tento roztok se přidá ke směsi 1,2 g 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu, 2,5 g bezvodého uhlčitanu draselného, 30 ml absolutního acetonu a 30 ml dimethylformamidu.

Reakční směs se mírně zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 25 hodin. Po odstranění převážné části rozpouštědla se produkt extrahuje etherem, etherické extrakty se promyjí solankou a vysuší se. 3,1 g surového produktu, který se získá po odpaření rozpouštědla, se chromatografuje na silikagelu, přičemž se získá 1,3 g (43 % teorie) žádaného esteru. Tento produkt se hydrolyzuje reakcí esteru (1,3 g v 18 ml tetrahydrofuranu) s vodným roztokem hydroxidu lithného (2,2 g monohydrátu hydroxidu lithného v 18 ml vody).

Kalná reakční směs se míchá 21 hodin při teplotě místnosti, potom se vylije do 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje solankou, vysuší se a odpaří se. Získá se 1,2 g viskózního žlutého oleje. Chromatografickým čištěním na sloupci silikagelu se získá 0,778 g (27,3 % teorie) racemické 7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého krystalického produktu o teplotě tání 140,5 až 142,5 °C (z ethylacetátu).

Analýza: pro $C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,44 % C, 6,51 % H.

Příklad 40

Za podmínek hydrogenace popsáných v příkladu 36 se přemění 1,09 g ethyl-7-hydroxychromon-2-karboxylátu na racemický ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylát v 53% výtěžku. Produkt se získá ve formě krystalické látky o teplotě tání 81 až 82,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{12}H_{14}O_4$

vypočteno:

64,85 % C, 6,35 % H;

nalezeno:

64,60 % C, 6,26 % H.

Příklad 41

K 1,1 g racemického ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu se přidá 10 ml směsi a-

cetanhydridu a pyridinu v poměru 1:1 a reakční směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se zbylý produkt (1,2 g) rozpustí ve 12 ml ledové kyseliny octové a k tomuto roztoku se přidá 1,26 ml bortrifluorid-etherátu.

Reakční směs se zahřívá k mírnému varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin, potom se ochladí, opatrně se vylíje do směsi hydrogenuhličitanu sodného a ledu a potom se produkt extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1:1. Po odpaření rozpouštědla se získá 1,1 g surové racemické 7-hydroxy-6-acetylchroman-2-karboxylové kyseliny.

Přeměna této látky na odpovídající ethylester se dosáhne zahříváním 1,1 g surové kyseliny v absolutním ethanolu v přítomnosti 10 mg p-toluensulfonové kyseliny po dobu 17 hodin pod zpětným chladičem. Po odstranění převážné části rozpouštědla se produkt extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1:1, extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a zahuštěním se získá 1,2 g surového ethylesteru ve formě směsi 6-acetyl- a 8-acetylderivátů v poměru asi 7:1.

Tato látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se získá 0,7 g (53,5 % teorie) ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé krystalické látky o teplotě tání 93,5 až 95,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Příklad 42

Směs 1 g racemického ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu, 1,6 g 4'-[3-brompropoxy]-2'-hydroxy-3'-propylacetofenonu, 1,6 g bezvodého uhlčitanu draselného, 25 ml acetonu a 12 ml dimethylformamidu se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Po ochlazení reakční směsi se opatrně přidá 1 N roztok chlorovodíkové kyseliny a produkt se extrahuje etherem.

Etherická vrstva se promyje solankou, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Získá se 3,6 gramů oranžového oleje. Chromatografickým čištěním na silikagelu se získá 1,4 g alkylovaného ethylesteru. Tato látka se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá vodný roztok hydroxidu lithného (2,6 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 20 ml vody) a reakční směs se míchá 23 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs okyslí a produkt se extrahuje etherem, promyje se solankou a vysuší se.

Po odstranění rozpouštědla se získá 1,3 g světle žluté kyseliny, která se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu, přičemž se získá 0,554 g (28,7 % teorie) racemické 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl)fenoxy]-propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-

-karboxylové kyseliny ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 142,5 až 145 °C.

Analýza: pro $C_{24}H_{28}O_7$

vypočteno:

67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:

67,34 % C, 6,62 % H.

Příklad 43

Postupem popsáním v příkladu 39 se nechá reagovat 0,840 g racemického ethyl-6-acetyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu; výtěžek 49,5 % teorie. Produkt se získá ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 176 až 178,5 °C (rozklad) (z ethylacetátu).

Analýza: pro $C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,27 % C, 6,39 % H.

Příklad 44

Za hydrogenačních podmínek, které jsou popsány v příkladu 36, se 5,52 g ethyl-7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylátu převede na racemický ethyl-7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylát. Výtěžek 43,5 procent teorie. Produkt se získá ve formě viskózního žlutého oleje.

Příklad 45

Postupem popsáním v příkladu 41 se převede 1,3 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny na odpovídající 6-acetylderivát. Výtěžek 79,5 % teorie. Látka se získá ve formě viskózního oleje.

Příklad 46

Postupem popsáním v příkladu 42 se převede 1,0 g ethylesteru racemické 7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylové kyseliny na racemickou 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve formě světlé žluté pevné látky. Teplota tání 105 až 107 °C.

Analýza: pro $C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

69,06 % C, 7,29 % H.

Příklad 47

Směs 0,85 g racemického ethyl-6-acetyl-7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylátu, 1,2 g bezvodého uhlíčitanu draselného, 2,3 mililitry 1,3-dibrompropanu, 0,1 g 18-crown-6-etheru a 20 ml acetonitrilu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí etherem. Potom se organická fáze promyje solankou, vysuší se a odpaří se. Získá se 1,2 g brompropylderivátu ve formě žlutého oleje.

Za podmínek popsaných v příkladu 39 se tento bromid převede alkylací 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu a následujícím zmýdelněním na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve výtěžku asi 40 %, vztaženo na všechny reakční stupně. Kyselina se získá ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 108 až 110,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{29}H_{36}O_8$

vypočteno:

67,95 % C, 7,08 % H;

nalezeno:

68,16 % C, 7,20 % H.

Příklad 48

Postupem popsaným v příkladu 39 s tím rozdílem, že místo 1,3-dibrompropanu se substituje 1,5-dibrompentan, se ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny převede na racemickou 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Výtěžek 32,8 % bezbarvé pevné látky. Teplota tání 113 až 115 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{28}H_{34}O_8$

vypočteno:

67,45 % C, 6,87 % H;

nalezeno:

67,61 % C, 6,80 % H.

Příklad 49

Postupem popsaným v příkladu 39 s tím, že se místo 1,3-dibrompropanu substituje 1,7-dibromheptan, se ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny přemění na racemickou 6-acetyl-7-[7-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)heptyloxy]-3,4-dihydro-

-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 133 až 135 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu). Výtěžek ze všech reakčních stupňů 39,1 % teorie.

Analýza: pro $C_{30}H_{38}O_8$

vypočteno:

68,42 % C, 7,27 % H;

nalezeno:

68,22 % C, 7,18 % H.

Příklad 50

Postupem popsaným v příkladu 39 se přemění 0,62 g ethylesteru racemické 8-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny na racemickou 8-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu o celkovém výtěžku 27,7 %. Produkt se získá jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 146,5 až 148 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,51 % C, 6,47 % H.

Příklad 51

0,125 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se přemění na ethylester racemické 3,4-dihydro-7-acetyl-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Výtěžek 65,5 %. Produkt se získá ve formě viskózního oleje (za použití postupu popsaného v příkladu 37).

Příklad 52

96,5 mg ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-acetyl-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se přemění na racemickou 7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve výtěžku 65,7 %. Produkt se získá ve formě pěny (postupem popsaným v příkladu 39).

Příklad 53

Směs 1,14 g 4-benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehydu, 0,125 g 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu a 0,65 g akrylonitrilu se míchá za zahřívání na teplotu 80 až 85 °C pod atmosférou argonu po dobu 2 hodin. Po odstranění rozpouštědla se zbylý produkt rozpustí ve

směsi tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1, roztok se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného, vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt (1,10 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se získá 0,6 g (45,7 % teorie) 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karbonitrilu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 95 až 98 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{17}H_{13}NO_2$

vypočteno:

77,55 % C, 4,98 % H, 5,32 % N;

nalezeno:

77,41 % C, 5,00 % H, 4,80 % N.

Příklad 54

2,2 g 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karbonitrilu se rozpustí ve 40 ml směsi tetrahydrofuranu a ethylalkoholu v poměru 1 : 1, k získanému roztoku se přidá 20 ml 2N roztoku hydroxidu draselného a reakční směs se zahřívá k varu pod atmosférou argonu po dobu 21 hodin pod zpětným chladičem. Potom se přidá dalších 10 ml 2N roztoku hydroxidu draselného a směs se míchá za varu pod zpětným chladičem dalších 27 hodin. Potom se reakční směs okyselí 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny, extrahuje se ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se promyje solankou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 2,2 g oranžové pevné látky. Tato látka se rozpustí ve 30 ml ethanolu, který obsahuje 0,3 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny, a pak se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu. Po odstranění převážné části rozpouštědla se zbylý produkt extrahuje etherem, etherický extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 2,3 g surového ethylesteru. Chromatografickým čištěním na sloupci silikagelu se získá 1,4 g ethylesteru 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny ve formě krystalické látky.

Příklad 55

Ester z příkladu 54 (1,4 g) se rozpustí ve 25 ml absolutního alkoholu a roztok se hydrogenuje při atmosférickém tlaku v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje přes infusoriovou hlinku a z filtrátu se odstraní rozpouštědlo. Získá se 0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

Příklad 56

Ethylester z příkladu 55 se přemění na

racemickou 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylovou kyselinu v celkovém výtěžku 17,7 % postupem popsaným v příkladu 42. Získaná kyselina je bezbarvou pevnou látkou o teplotě tání 153,5 až 155,5 °C (ze směsi ethylacetátu, etheru a hexanu).

Analýza: pro $C_{24}H_{28}O_7$

vypočteno:

67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:

67,46 % C, 6,66 % H.

Příklad 57

0,9 g ethylesteru racemické 7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny se rozpustí v 5 ml pyridinu a potom se přidá 1,2 ml acetanhydridu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se reakční směs zředí etherem. Organická vrstva se promyje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny, hydrogenuhlíčitanem sodným, solankou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Takto se získá 1,2 g surového acetátu, který se rozpustí v 10 ml ledové kyseliny octové a k roztoku se přidá 1 ml bortrifluorid-etherátu. Reakční směs se zahřívá na 100 °C pod atmosférou argonu po dobu 6 hodin. Po ochlazení se přidá ether. Organická vrstva se několikrát promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 1,0 g oranžového oleje. Esterifikací této látky ethanolem postupem popsaným v příkladu 41 se získá ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny.

Příklad 58

Ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny se přemění na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylovou kyselinu postupem popsaným v příkladu 39. Tato kyselina je bezbarvou pevnou látkou o teplotě tání 127 až 129 °C (rozklad) (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,45 % C, 6,43 % H.

Příklad 59

Postupem popsaným v příkladu 41 se přemění 11,3 g ethylesteru racemické 7-hydro-

xy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny na surovou racemickou 7-hydroxy-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Výtěžek 11 g, tj. 93 % teorie. K 1 g této surové kyseliny se přidá 3,8 g $(-)-(2R,3R)$ -butandiolu ve 30 mililitrech toluenu v přítomnosti 0,2 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs ochladí a vylije se do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a produkt se extrahuje etherem. Etherický extrakt se dvakrát promyje vodou, vysuší se a zahustí se. Takto se po odstranění rozpouštědel získá 1,8 g surového produktu, který sestává ze směsi monobutandiolesteru 6-acetyl- a 8-acetyl-derivátů v poměru asi 7 : 1. Čištěním tohoto produktu vysoce účinnou kapalinovou chromatografií se získá 0,8 g (61 % teorie) 1-methyl-2-hydroxypropylesteru $[2R,S-2-/(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ ve formě viskózního světle žlutého oleje.

Příklad 60

Postupem popsaným v příkladu 25 se nechá reagovat 3,5 g 1-methyl-2-hydroxypropylesteru $[2R,S-2-/(R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$, 12 ml 1,5-dibrompentanu, 7,2 g bezvodého uhlčitanu draselného ve 100 ml acetonu a 50 ml N,N-dimethylformamidu, přičemž se získá 2,6 g (50 % teorie) 2-hydroxy-1-methylpropylesteru $[2R,S-2-/(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$. Tento produkt se rozdělí vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 2 : 1) s opakováním cyklu. Méně polární diastereoizomer se překrystaluje z diethyletheru, přičemž se získá 786 mg 2-hydroxy-1-methylpropylesteru $[2S-2/2\beta(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 94,5 až 98 °C. $[\alpha]_D^{25} -7,99^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

Analýza: pro $C_{21}H_{29}BrO_6$

vypočteno:

55,15 % C, 6,39 % H;

nalezeno:

54,79 % C, 6,20 % H.

Překrystalováním polárnějšího diastereoizomeru z diethyletheru se získá 1,03 g 2-hydroxy-1-methylpropylesteru $[2R]$ $[2\alpha(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ o teplotě tání 80 až 83 °C a hodnotě $[\alpha]_D^{25} -21,49^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) ve formě bezbarvé pevné látky.

Analýza: pro $C_{21}H_{29}BrO_6$

vypočteno:

55,15 % C, 6,39 % H;

nalezeno:

55,06 % C, 6,39 % H.

Příklad 61

Postupem popsaným v příkladu 26 se alkyluje 199,8 mg 2-hydroxy-1-methylpropylesteru $[2S-2/2\beta(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ působením 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu. Po chromatografickém čištění na sloupci silikagelu se získá 106 mg (42,8 % teorie) 2-hydroxy-1-methylpropylesteru $[2S-2/2\beta(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ o hodnotě $[\alpha]_D^{25} -7,25^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) a o teplotě tání 124 až 127,5 °C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{32}H_{42}O_9$

vypočteno:

67,35 % C, 7,42 % H;

nalezeno:

67,14 % C, 7,51 % H.

Příklad 62

Postupem popsaným v příkladu 61 se přemění 554 mg 2R-bromesteru z příkladu 60 na 2-hydroxy-1-methylpropylester $[2R-2/\alpha(1R^*,2R^*)/-6-acetyl-7-[(5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny]$ ve výtěžku 72,6 % teorie. Teplota tání 100 až 105 °C. $[\alpha]_D^{25} = -15,75^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza: pro $C_{32}H_{42}O_9$

vypočteno:

67,35 % C, 7,42 % H;

nalezeno:

66,98 % C, 7,39 % H.

Příklad 63

405 mg 2S-isomerního esteru z příkladu 61 se zmýdelní působením 0,6 g monohydrátu hydroxidu lithného v 10 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 za použití postupu popsaného v příkladu 4. Po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 185 mg (52,2 % teorie) (S)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 94 až 97,5 °C; $[\alpha]_D^{25} + 1,25^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

Analýza: pro $C_{28}H_{34}O_8$

vypočteno:

67,45 % C, 6,67 % H;

nalezeno:

6,60 % C, 6,70 H.

Příklad 64

Postupem popsaným v příkladu 63 skýtá 502 mg 2R-isomerního esteru z příkladu 62 po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu 185 mg (40,7 % teorie) (R)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 102,5 až 108 °C a o hodnotě $[\alpha]_D^{25} -1,02^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

Analýza: pro $C_{28}H_{34}O_8$

vypočteno:

67,45 % C, 6,87 % H;

nalezeno:

67,26 % C, 6,78 % H.

Příklad 65

Směs 1 g (4,5 mmol) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 3,7 ml (27,2 mmol) 1,5-dibrompentanu, 2 g (14,5 mmol) bezvodého uhličitany draselného, 30 ml acetonu a 15 ml N,N-dimethylformamidu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Reakční směs se potom ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a nasycenou solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá 7,2 g žluté kapaliny. Tato kapalina se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 a 9:1 se získá 1,2 g (72 % teorie) ethylesteru racemické 7-[5-(brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 66

Postupem popsaným v příkladu 65 za použití molárních množství dále uvedených sloučenin jako výchozích látek se získají dále uvedené sloučeniny. Všechny sloučeniny se čistí chromatografickým na silikagelu a izolují se ve formě světle žlutých olejů:

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(brom-

pentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,6-dibromhexanu se získá

ethylester racemické 6-alkyl-7-[6-(bromhexyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,4-dibrombutanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[4-(brombutyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 7-[5-(brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z methylesteru racemické 8-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

methylester racemické 8-acetyl-7-[5-(brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

Příklad 67

Směs 1,2 g (3,23 mol) ethylesteru racemické 7-[5-(brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 1,0 g (5,15 mmol) 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu, 1,8 g (13,0 mmol) bezvodého uhličitany draselného, 30 ml acetonu a 15 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá za míchání po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí etherem. Etherická fáze se potom promyje vodou a solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek (2,1 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 se získá 1,3 g (83 % teorie) ethylesteru racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 68

Postupem popsaným v příkladu 67 se za použití molárních množství dále uvedených výchozích látek získají následující sloučeniny. Všechny sloučeniny se chromatograficky čistí na silikagelu a izolují se ve formě světle žlutého oleje.

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[6-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[6-bromhexyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)hexyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(4-brombutyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)butoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)-oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z methylesteru racemické 8-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

methylester racemické 8-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 69

Směs 1,3 g (2,68 mmol) esteru z příkladu 67, 60 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 a 2,4 g (57,1 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Potom se reakční směs zředí vodou a třikrát se extrahuje etherem. Vodná fáze se okyslí na pH 1 pomocí 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek krystaluje z ethylacetátu, přičemž se získá 0,725 g racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvých pevných látek. Teplota tání 124 až 126,5 °C.

Analýza: pro $C_{26}H_{32}O_7$

vypočteno:

68,40 % C, 7,07 % H;

nalezeno:

68,34 % C, 7,29 % H.

Příklad 70

Za použití postupu a molárních množství sloučenin z příkladu 69 se zmýdlením příslušného esteru z příkladu 68 získají kyseliny, které jsou uvedeny v následující tabulce:

Sloučenina Teplota tání (°C) Po překrystalování ze

	Vzorec	Mikroanalýza Vypočteno %	Nalezeno %	
			C	H
A	105 až 107 směsi ethylacetátu a hexanu	67,45	67,24	6,91
B	183 až 185,5 ethylacetátu	65,78	65,80	6,08
C	— olej	68,87	68,76	7,70
D	146,5 až 149 směsi ethylacetátu a hexanu	66,65	66,51	6,29
E	138,5 až 142 směsi ethylacetátu a hexanu	67,95	67,99	7,14
F	137 až 140 směsi ethylacetátu a hexanu	66,93	67,21	6,77
G	120 až 123 směsi ethylacetátu a hexanu	68,40	68,70	7,44
H	— olej	69,86	70,02	7,80
I	134 až 136 acetonitrilu	67,45	67,20	6,84

Vysvětlivky:

- A racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- B racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- C racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- D racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- E racemická 6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)hexyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- F racemická 6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)butoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- G racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- H racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina
- I racemická 8-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina.

Příklad 71

Směs 6,5 g (24,6 mmol) methylesteru (R)-(+)-6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 10,37 g (75,1 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného, 1,12 g 18-crown-6-etheru, 39,3 ml (0,2 mol) 1,5-dibrompentanu a 150 ml acetonitrilu se za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 21 hodin. Potom se reakční směs ochladí a ke směsi se přidá ether a voda.

Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se čistí nejdříve sloupcovou chromatografií na silikagelu (400 g, za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 49:1 jako elučního činidla) a potom preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na

silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako mobilní fáze. Získá se 9,71 g (95,6 % teorie) methylesteru (R)-(+)-6-[5-(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky. Překrystalováním z ethanolu se získá bezbarvá pevná látka o teplotě tání 64 až 65,5 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = +36,37^\circ \quad (c = 2, \text{CHCl}_3).$$

Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrO}_4$

vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

nalezeno:

58,01 % C, 7,07 % H, 19,20 % Br.

Příklad 72

Za použití postupu popsaného v příkladu 71 a za použití molárních množství reakčních složek se alkyluje methylester (S)-(–)-6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny pomocí 1,5-dibrompentanu za vzniku methylesteru (S)-(–)-6-[5-(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

$$[\alpha]_D^{25} = -34,60^\circ \quad (c = 2, \text{CHCl}_3) \text{ v } 88,5\% \text{ výtěžku.}$$

Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrO}_4$

vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

nalezeno:

58,00 % C, 7,19 % H, 19,33 % Br.

Příklad 73

Podle postupu popsaného v příkladu 71 a za použití molárních množství složek z příkladu 71 se alkyluje 1 g methylesteru racemické 6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny působením 1,5-dibrompentanu, přičemž se získá methylester racemické 6-[5-(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 72,5 až 74,5 °C v 90% výtěžku po chromatografickém čištění na silikagelu.

Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrO}_4$

vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

nalezeno:

58,13 % C, 7,15 % H, 19,30 % Br.

Příklad 74

Směs 7,35 g (17,8 mmol) (R)-(+)-bromesteru z příkladu 71, 3,85 g (19,8 mmol) 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu, 8,93 g (64,7 mmol) bezvodého uhličitanu draselného, 154 ml absolutního acetonu, a 77 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 5,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a zředí se ethylacetátem.

Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 10,8 g oleje. Tato látka se čistí preparativní vysoce účinnou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 jako mobilní fáze. Takto se získá 9,1 g (97 % teorie) methylesteru (R)-(+)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

$$[\alpha]_D^{25} = +26,62^\circ \text{ (c = 2, CHCl}_3\text{)}.$$

Analýza: pro C₃₁H₄₂O₇

vypočteno:

$$70,70 \% \text{ C, } 8,04 \% \text{ H;}$$

nalezeno:

$$70,06 \% \text{ C, } 8,18 \% \text{ H.}$$

Příklad 75

Postupem popsaným v příkladu 74 se (S)-(-)-bromester z příkladu 72 (8,4 g) převede alkylací působením 4,4 g 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu na methylester (S)-(-)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 91% výtěžku. Produkt se získá ve formě žlutého oleje.

Analýza: pro C₃₁H₄₂O₇

vypočteno:

$$70,70 \% \text{ C, } 8,04 \% \text{ H;}$$

nalezeno:

$$70,13 \% \text{ C, } 7,73 \% \text{ H.}$$

Příklad 76

Za použití postupu a molárních množství reakčních složek popsaných v příkladu 74 se převede 1,2 g racemického bromester-derivátu z příkladu 73 alkylací působením 0,834 g 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu na methylester 6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-kar-

boxylové kyseliny v 72% výtěžku. Produkt se získá ve formě světle žlutého oleje.

Analýza: pro C₃₁H₄₂O₇

vypočteno:

$$70,70 \% \text{ C, } 8,04 \% \text{ H;}$$

nalezeno:

$$70,44 \% \text{ C, } 7,97 \% \text{ H.}$$

Příklad 77

Směs 7,55 g (14,3 mmol) (R)-(+)-ester-derivátu z příkladu 74, 140 ml tetrahydrofuranu, 90 ml vody a 12,6 g (0,21 mol) monohydrátu hydroxidu lithného se míchá 7 hodin při teplotě místnosti a potom se udržuje po dobu 17 hodin na teplotě 0 °C. Reakční směs se potom vylije do ochlazeného 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Organický podíl se třikrát extrahuje ethylacetátem.

Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. 7,3 g zbylého žlutého sklovitého produktu se chromatografuje na 350 gramů silikagelu.

Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, 2 : 1 a 1 : 1 jako elučního činidla se získá 5 g žádané kyseliny, která se překrystaluje z acetonitrilu. Takto se získá 2,49 g (34 % teorie) (R)-(+)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 92,5 až 95 stupňů C.

$$[\alpha]_D^{25} = +37,86^\circ \text{ (c = 2, CHCl}_3\text{)}.$$

Analýza: pro C₃₀H₄₀O₇

vypočteno:

$$70,29 \% \text{ C, } 7,87 \% \text{ H;}$$

nalezeno:

$$70,25 \% \text{ C, } 7,92 \% \text{ H.}$$

Příklad 78

Postupem popsaným v příkladu 77 se 9,35 gramů (17,8 mmol) (S)-(-)-ester-derivátu z příkladu 75 zmýdelní za vzniku (S)-(-)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 90 až 93,5 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = -38,18^\circ \text{ (c = 2, CHCl}_3\text{)}, \text{ po překrystalování z acetonitrilu.}$$

Analýza: pro $C_{30}H_{40}O_7$

vypočteno:

70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:

70,50 % C, 8,11 % H.

Příklad 79

Postupem popsaným v příkladu 77 se zmýdelní 5,8 g (11 mmol) racemického esteru z příkladu 76. Získá se 2,77 g (49 % teorie) racemické 6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání 92,5 až 95 °C.

Analýza: pro $C_{30}H_{40}O_7$

vypočteno:

70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:

70,28 % C, 7,98 % H.

Příklad 80

Směs 2 g (4 mmol) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 155 ml vody se nechá reagovat se 40 ml (4 mmol) 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se reakční směs zfiltruje. Filtrát se vysuší vy-mrazením, přičemž se získá pevný zbytek, který se rozpustí v horkém ethylacetátu obsahujícím malé množství ethanolu. Přidáním hexanu se vyloučí sraženina.

Směs se ponechá přes noc při teplotě 0 °C a potom se produkt odsaje. Pevná látka se promyje směsí ethylacetátu a hexanu (2 : 1) a překrystalování se ještě jednou opakuje. Po vysušení ve vysokém vakuu při teplotě 60 °C se získá 1,6 g (77 % teorie) monosodné soli výchozí kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky.

Analýza: pro $C_{28}H_{33}NaO_8$

vypočteno:

64,61 % C, 6,39 % H, 4,42 % Na;

nalezeno:

64,50 % C, 6,55 % H, 4,17 % Na.

Příklad 81

K roztoku 2 g (4 mmol) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 15 ml ethanolu se přidá roztok 0,242 g (2 mmol) D-(+)- α -methylbenzylaminu ve 4 ml etheru. Výsledný roztok se zředí 10 ml etheru a ponechá se

při teplotě 0 °C. Sraženina se za odsávání odfiltruje a promyje se etherem.

Překrystalováním z ethanolu se získá 0,742 g (60 % teorie) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 167 až 170 °C, kterou je hlavně sůl D-aminu s (S)-kyselinou. Tato sůl se suspenduje v ethylacetátu a suspenze se protřepává s 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Potom se organická vrstva oddělí, promyje se vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se, a zahustí se za sníženého tlaku. Takto se získá 0,58 g (S)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky.

Vzorek této látky se esterifikuje diazomethanem. Výsledný methylester se analyzuje za účelem zjištění obsahu enantiomerů kapalinovou chromatografií na 30cm sloupci s kovalentně vázaným fenylglycinem (Prikle). Analýzou bylo zjištěno, že kyselina získaná shora uvedeným postupem sestává z 95,3 % z (S)-enantiomeru (méně polární methylester) a z 4,7 % z (R)-enantiomeru (polárnější methylester).

Příklad 82

Směs 6 g (27 mmol) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 6,8 g (54 mmol) benzylchloridu, 7,5 g (54 mmol) bezvodého uhličitánu draselného a 4,5 g (27 mmol) jodidu draselného ve 100 ml acetonu se za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin. Většina acetonu se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí ethylacetátem.

Organická fáze se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá 17,4 g žlutého oleje. Tento olej se chromatografuje na silikagelu, přičemž vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 6,9 g (78 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 83

6,9 g (22 mmol) ethylesteru z příkladu 82 se rozpustí v 70 ml toluenu a toluenový roztok se ochladí na teplotu -78 °C (na lázni obsahující směs pevného oxidu uhličitého a acetonu). Potom se za míchání přikape 15,6 mililitrů 25% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Reakční směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 2 hodin, načež se opatrně přidá 2,5 ml methanolu a potom směs 2 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a ledu.

Reakční směs se extrahuje ethylacetátem a organické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vy-

suší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek (7,6 g) se chromatografuje na silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 9 : 1 se získá 5,6 g (70 % teorie) racemického 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxaldehydu ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 84

Postupem popsaným v příkladu 30 se 2,7 g (10 mmol) aldehydu z příkladu 83 kondenzuje s 3,7 g (10,6 mmol) (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu ve 30 ml toluenu (1,5 hodiny při teplotě 100 °C). Po chromatografickém čištění surového produktu na 50 g silikagelu (za použití toluenu jako elučního činidla) se získá 3,0 g (88,8 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny (směs E- a Z-isomeru) ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 85

Ester propanové kyseliny z příkladu 84 (3 g, 8,9 mmol) se hydrogenuje za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti v přítomnosti 0,3 g 10% paládia na uhlí ve 35 ml ethylacetátu. Získá se 2,4 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě viskózního oleje (po odfiltrování katalyzátoru a po odpaření rozpouštědla).

Příklad 86

Postupem popsaným v příkladu 41 se ester propanové kyseliny z příkladu 85 přemění na 1,4 g (54 % teorie) ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla se získá žlutý olej, který stáním krystaluje.

Příklad 87

Postupem popsaným v příkladu 65 se ester acetylpropanové kyseliny z příkladu 86 (1,4 gramů, tj. 4,79 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny. Výtěžek 1,6 g, tj. 76 % teorie. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla v poměru 19 : 1 se produkt získá ve formě žlutého oleje, který stáním krystalizuje.

Příklad 88

Postupem popsaným v příkladu 67 se bromester z příkladu 87 (1,6 g, tj. 3,63 mmol) přemění na ethylester racemické 6-

-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny alkylací 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonem. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1 jako elučního činidla se získá ester v 79% výtěžku (1,6 g) ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 89

Postupem popsaným v příkladu 69 se ester z příkladu 88 (1,6 g, tj. 2,89 mmol) zmýdelní, přičemž se získá 1 g (66 % teorie) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 126,5 až 129 °C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu a potom z acetonitrilu).

Analýza: pro $C_{30}H_{38}O_8$

vypočteno:

68,42 % C, 7,27 % H;

nalezeno:

68,42 % C, 7,49 % H.

Příklad 90

Postupem popsaným v příkladu 30 se 2,7 g (10 mmol) aldehydu z příkladu 83 kondenzuje s 4,4 g (12 mmol) ethyl-4-(trifenylfosforanylidem)-2-butenóátu ve 30 ml toluenu (3,5 hodiny při teplotě 100 °C). Po chromatografování surového produktu na 100 g silikagelu se získá 1,1 g (30 %) ethylesteru racemické 5-[3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-yl]-2,4-pentadienové kyseliny (směs E- a Z-isomeru) ve formě žlutého oleje získaného vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1.

Příklad 91

Ester dienové kyseliny z příkladu 90 (1,1 gramů, tj. 3,02 mmol) se hydrogenuje za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti v 15 ml ethylacetátu za přítomnosti 0,95 g 10% paládia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 0,9 g (100 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 92

Postupem popsaným v příkladu 41 se ester pentanové kyseliny z příkladu 91 přemění na ethylester racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny (0,4 g; 41 % teorie) ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje.

Příklad 93

Postupem popsaným v příkladu 65 se ester acetylpentanové kyseliny z příkladu 92 (0,4 gramů, 1,25 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanovou kyselinu ve formě žlutého oleje získaného po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla. Výtěžek 0,3 g, tj. 51 % teorie.

Příklad 94

Postupem popsaným v příkladu 67 se bromester z příkladu 93 (0,3 g, tj. 0,64 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny alkylací působením 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla se ve formě žlutého oleje získá 0,3 g (tj. 80 % teorie) žádaného esteru.

Složky:

	mg/kapsle			
účinná látka	25	50	100	200
mléčný cukr	375	155	200	140
škrob	30	30	35	40
mastek	20	15	15	20
hmotnost obsahu kapsle	450	250	350	400

Postup:

Účinná látka, mléčný cukr a škrob se smísí ve vhodném mísiči. Přidá se mastek a vše se dobře promísí. Směs se plní do kapslí vhodné velikosti.

Složky:

	mg/tableta			
účinná látka	25	50	100	200
mléčný cukr	280	153	187	171
modifikovaný škrob	55	25	35	45
preželatinovaný škrob	35	20	25	30
destilovaná voda (podle potřeby)	—	—	—	—
hořečnatá sůl stearové kyseliny	5	2	3	4
hmotnost tablety	400	250	350	450

Příklad 95

Postupem popsaným v příkladu 69 se ester z příkladu 94 (0,3 g, 0,51 mmol) zmýdelní. Získá se 0,137 g (48 % teorie) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 116 až 120,5 °C (po překrystalování z acetonitrilu).

Analýza: pro C₃₂H₄₂O₈

vypočteno:

69,29 % C, 7,63 % H;

nalezeno:

69,35 % C, 7,66 % H.

Příklad A

Racemická 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyl)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka prostředku ve formě kapslí:

Příklad B

Racemická 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyl)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka prostředků ve formě tablet (granulace za mokra):

Postup:

Účinná složka, mléčný cukr, modifikovaný škrob a preželatinovaný škrob se smísí ve vhodném mísiči. Za přídavku dostatečného množství vody (destilované) se směs zvlhčí na vhodnou konzistenci. Po homogenizaci se granulát suší ve vhodné sušárně. Potom se suchý granulát rozele a během 3 minut se přimísí hořečnatá sůl stearové kyseliny. Ze směsi se pak na vhodném lisu, který je opatřen příslušnými raznicemi, lisují tablety.

Příklad C

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka přípravku ve formě tablet (přímé lisování):

Složky:	mg/tableta
účinná látka	25
laktóza	181
avicel	55
škrob pro přímé lisování	35
hořečnatá sůl stearové kyseliny	4
hmotnost tablety	300

Složky:	mg/100 μ l		
účinná látka			
[mikronizovaná]	1,00	10,0	25,0
glyceryl-trioleát	0,03	3,0	7,5
freon 114* 30 dílů } doplnit	100,00	100,0	100,0
freon 12 70 dílů do			

* může se nahradit freonem 11

Mikronizovaná racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina rozetřená na částice o rozměrech v rozmezí od 1 do 10 μ m a umístí se do vhodného zásobníku. Potom se přidá při teplotě místnosti glyceryl-trioleát. Freon se ochladí na -30°C a potom se přidá ke směsi.

Bezprostředně po přidání freonu se zásobník uzavře pomocí ventilu umožňujícího dávkování přesných vhodných objemů a zásobník se umístí do ultrazvukového generátoru k dispergování racemické 6-acetyl-7-

Postup:

Účinná látka se smísí se stejným množstvím laktózy. Směs se dobře promísí a ke směsi se přidá avicel a škrob pro zpracování přímým lisováním a zbývající množství laktózy. Směs se dobře promísí, načež se přidá hořečnatá sůl stearové kyseliny a směs se míchá další 3 minuty. Z této směsi se potom na vhodném lisu, který je opatřen příslušnými raznicemi, lisují tablety.

Příklad D

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka přípravku ve formě aerosolu (freonová suspenze aerosolu):

-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve freonu.

Příklad E

Sodná sůl racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka přípravku ve formě aerosolu (aerosolová suspenze sodné soli ve freonu):

Složky:

mg/100 μ l

účinné látky

(mikronizované)

kyselina olejová

1
0,01 až 0,0310
1,0 až 3,025
3,0 až 7,5

freon 114* 30 dílů doplnit

100

100

100

freon 12 70 dílů do

* může se nahradit freonem 11

Postup:

Mikronizovaná sodná sůl racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny rozetřena na částice o rozměrech v rozmezí od 1 do 10 mikrónů, se umístí do vhodného zásobníku. Potom se přidá při teplotě místnosti glyceryl-trioleát. Freon se ochladí na -30°C a potom se přidá ke směsi.

Bezprostředně po přidání freonu se zásobník uzavře pomocí ventilu umožňujícího dávkování přesných vhodných objemů a zásobník se umístí do ultrazvukového generátoru

Složky:

účinná složka

1,0 mg

10,0 mg

25,0 mg

dimethylsulfoxid

3,0 μ l10,0 μ l20,0 μ l

ethanol (99,9%)

6,0 μ l6,0 μ l6,0 μ l

methylenchlorid

10,0 μ l10,0 μ l10,0 μ l

freon 12 doplnit do

100,0 μ l100,0 μ l100,0 μ l

Postup:

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se rozpustí v dimethylsulfoxidu při teplotě místnosti a roztok se vylije do vhodného zásobníku. Potom se přidá ethanol a methylenchlorid. Nakonec se přidá freon ochlazený na -30°C .

Bezprostředně po přidání freonu se zásobník uzavře vhodným odměrným ventilem umožňujícím přesné dávkování určitých objemů.

Příklad G

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka prostředku ve formě aerosolu (aerosol ve freonovém roztoku):

k dispergování sodné soli racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve freonu. ačhúocéo

Příklad F

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka prostředku ve formě aerosolu (aerosol ve freonovém roztoku):

Složky:

účinná složka

50,0 mg

dimethylsulfoxid

150,0 μ l

ethanol (99,9%)

0,3 ml

methylenchlorid

0,5 ml

freon 12

4,2 ml

celkový objem

5,0 ml

koncentrace účinné látky 1 mg/0,1 ml.

Postup:

I v tomto příkladu se používá stejného postupu jako je popsán v příkladu F.

Příklad H

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se může používat dále uvedeným způsobem jako účinná složka prostředku používaného ve formě mlhy (roztok pro rozprašování ve formě mlhy):

Složky:	mg/ml		
účinná složka	25,0	50,0	100,0
fosfátový pufr obsahující hydroxid sodný k dosažení pH 7,8			
doplnit do	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

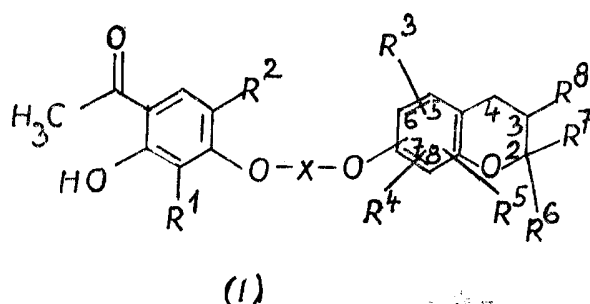
Postup:

Racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-

ro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina se rozpustí ve fosfátovém pufru obsahujícím ekvimolární množství hydroxidu sodného [hodnota pH výsledného roztoku činí 7,8].

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů dihydrobenzopyranu obecného vzorce I



v němž

R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo

znamenají alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s tím omezením, že pouze jeden ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 znamená alkanoylovou nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou shora, a buď

R^6 a R^7 znamenají oba atom vodíku a

R^8 znamená skupinu $-\text{COOH}$, nebo

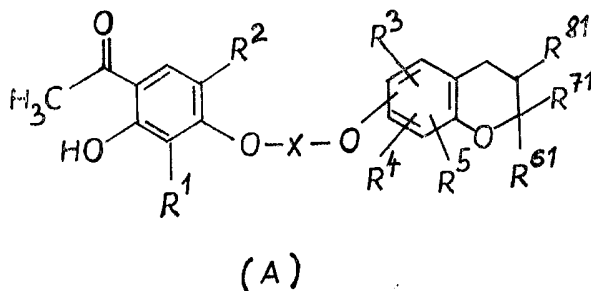
R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^7 znamená skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ a

R^8 znamená atom vodíku,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od nuly do 4, jakož i jejich farmakologicky použitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje esterová skupina ve sloučenině obecného vzorce A



v němž

bud' R^{61} a R^{71} znamenají oba atomy vodíku a

R^{81} znamená skupinu $-\text{COOR}^{91}$, nebo

R^{61} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

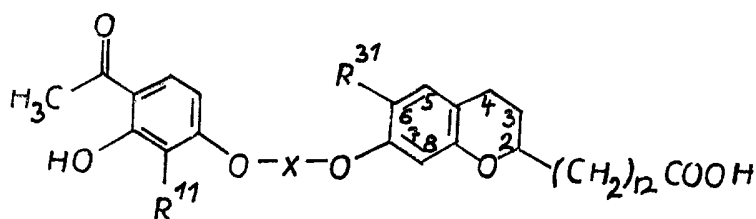
R^{71} znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^{91}$ a

R^{81} znamená atom vodíku,

R^{91} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a n mají shora uvedené významy, načež se popřípadě získaný racemát rozdělí na opticky aktivní isomery nebo/a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede působením báze na farmaceuticky použitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž



(1b)

v němž

R^{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{31} znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo arylkarbonylovou skupinu, přičemž „aryl“ má význam uvedený v bodě 1,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od 0 do 4.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ má význam definovaný v bodě 1, R^4 , R^5 a R^6 znamenají vodík a X , R^6 a R^7 mají význam uvedený v bodě 2.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 4.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za

R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R^2 znamená atom vodíku nebo atom halogenu, R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ má význam uvedený v bodě 1, nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s tím omezením, že pouze jeden ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 může znamenat alkanoylovou nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou shora, R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R^7 znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, R^8 znamená atom vodíku, X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a n znamená celé číslo od 0 do 4.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku sloučenin obecného vzorce Ib

vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^3 znamená acetylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 5.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená propylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 6.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku rac.-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku rac.-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A za vzniku rac.-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za

vzniku rac.-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku rac.-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-

-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce A, za vzniku rac.-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)propoxy]-3,4-dihydro-2H-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.