



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231166

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

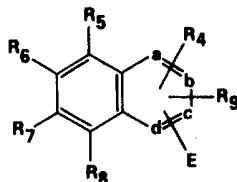
- (22) Přihlášeno 29 10 79
(21) (PV 7359-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 06 79
(79/20760), od 31 10 78 (42679/78)
Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 02 84
(45) Vydáno 15 06 86

C 07 D 405/02
(C 07 D 405/02,
241/00)
C 07 D 409/02
(C 07 D 409/02,
241/00/)
//A 61 K 31/35
//(A 61 K 31/35,
31/495)

- (72) Autor vynálezu COX DAVID, CAIRNS HUGH, LOUGHBOROUGH, CHADWICK NIGEL, WEST BRIDFORD,
SUSCHITZKY JOHN LOUIS, LOUGHBOROUGH (Velká Británie)
(73) Majitel patentu FISONS LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů pyranochinoxalin-, pyranochinazolin- a pyrano-
chinolinkarboxylových kyselin

Způsob výroby derivátů pyranochinoxalin-,
pyranochinazolin- a pyranochinolinkarbo-
xylových kyselin obecného vzorce I

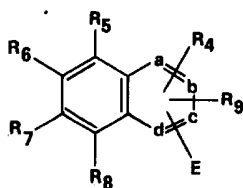


a jejich farmaceuticky upotřebitelných de-
rivátů, při němž se selektivně hydrolyzuje
nebo oxiduje odpovídající sloučenina obec-
ného vzorce III a výsledná sloučenina se
popřípadě převede na farmaceuticky upotře-
bitelný derivát nebo naopak.

Vyráběné sloučeniny vykazují farmakolo-
gickou účinnost, například antialergickou
účinnost, a lze je používat jako léčiva.

Vynález se týká nových dusíkatých heterocyklických sloučenin a způsobu jejich výroby.

V soulase s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

sousedící dvojice symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$,

R_4 , R_9 a zbývající ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, skupinu NO_2 , $-NR_1R_2$, $-OR_3$, $-S(O)_nR_3$ nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, substituovanou hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo karbonylovým kyslíkem, přičemž symbol R_9 nemusí být přítomen,

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

každý ze symbolů R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-CONHR_3$, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, nebo R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh,

R_3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

jeden ze symbolů G_1 a G_2 znamená atom vodíku a druhý představuje zbytek E,

každý ze symbolů E znamená vždy skupinu $-COOH$,

každý ze symbolů Z, které jsou stejné nebo rozdílné, znamená kyslík nebo síru a

jeden nebo dva z atomů označených a, b, c a d znamenají atomy dusíku a zbývající pak atomy uhlíku, přičemž znamenají-li dva z atomů a, b, c a d atomy dusíku, není R_9 přítomen, s tím, že pokud

a, b a c znamenají atomy uhlíku a d atom dusíku, symbol E je vázán v orto- poloze vzhledem k atomu dusíku,

R_9 znamená atom vodíku,

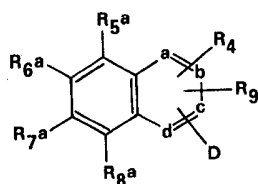
G_1 představuje atom vodíku a G_2 zbytek E,

R_5 , R_6 , R_7 a R_8 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-NR_1R_2$ a

každý ze symbolů Z znamená kyslík,

pek R_4 neznámá skupinu $-OH$ v para-poloze k atomu dusíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné deriváty.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných derivátů, který se provádí tak, že se selektivně hydrolyzuje nebo oxiduje odpovídající sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} a R_{8a} mají stejný význam jako R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , až na případ, že sousedící dvojice symbolů R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} a R_{8a} tvoří řetězec $-CZC(J_1)=C(J_2)Z-$,

jeden ze symbolů J_1 a J_2 znamená atom vodíku a druhý představuje zbytek D_1 ,

jeden nebo oba ze symbolů D a D_1 znamenají skupinu hydrolyzovatelnou nebo oxidovatelnou na skupinu $-COOH$, přičemž druhý z těchto symbolů představuje skupinu $-COOH$, a

a , b , c , d , R_4 , R_9 , Z a výše zmíněná výjimka mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelný derivát nebo neopak.

Symboly D a/nebo D_1 mohou představovat například esterové seskupení, seskupení halogenidu kyseliny, amidové nebo nitrilové skupiny, které je možno hydrolyzou převést na skupinu $-COOH$. Hydrolyzu je možno provádět běžným postupem, například za mírně zásadických podmínek, jako za použití uhličitanu sodného, hydroxidu sodného či hydrogenuhlíčitanu sodného, nebo za kyselých podmínek, například působením bromovodíku v kyselině octové. Pokud D a/nebo D_1 představuje esterové seskupení, provádí se hydrolyza s výhodou za zásadických podmínek, například za použití hydroxidu sodného v alkanolu, jako metanolu. Hydrolyzu je možno uskutečnit při teplotě zhruba od -5 do 120 °C, a to v závislosti na použitých sloučeninách.

Alternativně může symbol D znamenat alkylovou skupinu, jako nižší alkylovou skupinu, například skupinu metylovou, hydroxymetylovou skupinu, aralkenyllovou skupinu, jako skupinu styrylovou, acylovou skupinu, například nižší alkanoylovou skupinu, jako skupinu acetylovou, nebo formylovou skupinu. V tomto případě je možno oxidaci provádět běžnými postupy, při nichž neprobíhají jiné modifikace molekuly do takové míry, že by výtěžek žádaného produktu byl neekonomický.

Tak například alkylovou nebo hydroxymetylovou skupinu je možno oxidovat kyslíčným seleničtým, například za varu pod zpětným chladičem ve vodném dioxanu, nebo kyselinou chromovou, například za varu pod zpětným chladičem ve vodné kyselině octové. Aralkenyllové skupiny je možno oxidovat například za použití ozonu nebo neutrálního či alkalického roztoku manganistanu draselného ve vodném etanolu, a acylové skupiny je možno oxidovat například kyselinou chromovou nebo vodným roztokem chlornanu, například chlornanu sodného. Formylovou skupinu je možno oxidovat například kyselinou chromovou nebo kyslíčným stříbrným.

Při práci ve smyslu vynálezu náleží mezi látky schopné přeměnit sloučeninu obecného vzorce I na její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, například báze nebo iontoměniče, obsahující farmaceuticky upotřebitelné kationty, například kationt sodný, draselný, amonný, vápenatý nebo příslušné dusíkaté organické kationty. Obecně je výhodné připravovat farmaceuticky upotřebitelnou sůl reakcí volné kyseliny obecného vzorce I nebo jejího esteru, například nižšího alkylesteru, s příslušnouází, například s hydroxidem, uhličitnem nebo hydrogenuhlíčanem kovu alkalické zeminy nebo alkalického kovu ve vodném roztoku, nebo podvojným rozkladem s příslušnou solí. Pokud se používá silně zásadická sloučenina je třeba pracovat opatrně, například udržovat dostatečně nízkou reakční teplotu, aby nedošlo k rozkladu sloučeniny obecného vzorce I. Farmaceuticky upotřebitelnou sůl je možno

z reakční směsi izolovat například vysrážením a/nebo odpařením rozpouštědla, například lyofilizací.

Výchozí látky pro práci ve smyslu vynálezu jsou buď známé nebo jsou to jiné sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, nebo je lze vyrobit ze známých sloučenin o sobě známými postupy. Výroba řady výchozích látek je popsána v příkladech provedení a jiné výchozí materiály je možno vyrobit postupy analogickými výše popsaným postupům nebo postupům popsaným v příkladech provedení.

Mezi farmaceuticky upotřebitelné deriváty sloučenin obecného vzorce I náležejí farmaceuticky upotřebitelné soli, estery a smidy na karboxylové skupině v poloze 2. Vhodné soli zahrnují soli amonné, soli s alkalickými kovy (například sodíkem, draslíkem a litíem), soli s kovy alkalických zemin (například vápníkem nebo hořčíkem) a soli s vhodnými organickými báze.

S výhodou každý ze zbytků $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ a R_{11} , pokud obsahuje atomy uhlíku, obsahuje do 4 atomů uhlíku. Zvláště s výhodou pak ty ze symbolů R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 a R_9 , které netvoří součást kruhu, jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, metoxyskupinu, propylovou skupinu, allylovou skupinu, metylovou skupinu, etylovou skupinu, atom chloru, atom bromu, aminoskupinu, metyleminoskupinu, tioetylovou skupinu, propenyloxyskupinu, fenoxyskupinu, ureidoskupinu a hydroxyskupinu. Rovněž je výhodné, znamená-li R_3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

Řetězec $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ může být navázán na benzenový kruh v libovolném smyslu a v kterýchkoli dvou sousedících polohách, jež zaujímají symboly R_5, R_6, R_7 a R_8 , je však nicméně výhodné, je-li tento řetězec navázán v polohách odpovídajících symbolům R_6 a R_7 , a to tak, aby část $-Z-$ tohoto řetězce zaujímala polohu symbolu R_7 . Výhodným řetězcem tohoto typu je zbytek vzorce $-COCH=C(COOH)-Z-$, a to zejména v případě, znamená-li Z kyslík. Je rovněž výhodné, znamená-li G_1 atom vodíku a G_2 zbytek E. Zvláště výhodné je, znamená-li R_5 atom vodíku a R_8 alkylovou skupinu, například skupinu propylovou.

Je možné vyrábět sloučeniny, v nichž a a d znamenají atomy dusíku nebo v nichž c a d znamenají atomy dusíku, nebo v nichž b a d znamenají atomy dusíku, je však nicméně výhodné, znamená-li pouze jeden ze symbolů a, b, c a d atom dusíku, a to zejména symbol d. Zbytek E je s výhodou navázán v poloze sousedící s dusíkovým atomem v kruhu. Symbol R_9 představuje s výhodou atom vodíku, alkenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu, například skupinu propylovou. S výhodou představují oby symboly Z atomy kyslíku.

S výhodou je zbytek R_4 v para-poloze k jedinému dusíkovému atomu ve významu symbolu d. Dále je výhodné, znamená-li R_4 atom vodíku, atom halogenu, skupinu $-OR_3$, $-SR_3$ nebo $-NR_1R_2$. Zvláště s výhodou má R_4 jiný význam než $-OH$. Atomem halogenu ve významu symbolu R_4 může být atom bromu nebo výhodně atom chloru, alkoxykupinu ve významu symbolu R_4 je s výhodou metoxyskupina nebo etoxykupina, alkyltioskupinou ve významu symbolu R_4 je s výhodou etyltioskupina s výhodným zbytkem $-NR_1R_2$ ve významu symbolu R_4 je alkylaminoskupina, například etylaminoskupina nebo metyleminoskupina. Pokud R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří heterocyklický kruh, může být tímto kruhem například kruh morfolinový, piperidinový nebo pyrrolidinový.

Pokud R_1 nebo R_2 znamená fenylový kruh substituovaný halogenem, je tímto halogenem s výhodou chlor a pokud R_1 nebo R_2 znamená fenylový kruh substituovaný alkylovou skupinou, obsahuje tento alkylový substituent s výhodou 1 až 6 atomů uhlíku. Výhodné jsou sloučeniny z příkladů provedení 1, 2 a 3, zejména pak sloučenina z příkladu 1.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné deriváty jsou užitečné vzhledem k tomu, že u zvířat vykazují farmakologickou aktivitu. Tyto látky jsou užitečné zejména proto, že inhibují uvolňování a/nebo působení farmakologických mediátorů

vznikajících in vivo kombinacemi určitých typů protilátek a specifických antigenů, například kombinací protilátky reaginového typu se specifickým antigenem (viz příklad 27 britského patentu č. 1 292 601). Bylo rovněž zjištěno, že zmíněné sloučeniny inhibují degrenulaci tukových buněk a porušují reflexní dráhy u experimentálních zvířat a lidí, zejména pak reflexy spojené s funkcí plic.

Předcházející podání nových sloučenin má za následek u lidí inhibici jak subjektivních tak objektivních změn vyvolaných vdechnutím specifického antigenu sensitizovaným jedincem. Popisované nové sloučeniny jsou tedy užitečné při léčbě reversibilních uzávěrů dýchacích cest a/nebo při prevenci nadbytečné sekrece slizu. Tyto nové sloučeniny je proto možno používat k léčbě alergického astmatu, tzv. "vnitřního" astmatu (astma, kdy nelze prokázat citlivost na vnější antigen, například astma vyvolané cvičením spod.), alergických chorob zemědělců a chovatelů ptactva, bronchitidy, kašle (včetně černého kašle) a nasálních a bronchiálních uzávěrů spojených s nachlazením.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž cenné k léčbě jiných stavů, při nichž jsou příčinou, nebo alespoň částečnou příčinou choroby reakce antigen - protilátka nebo nadbytečná sekrece slizu.

Dávkování používané při shora uvedených aplikacích pochopitelně závisí na použité sloučenině, na způsobu podání a na požadovaném výsledku léčby, obecně se však dosahuje uspokojivých výsledků při aplikaci nových sloučenin v dávkách od 0,001 do 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti (viz test uvedený v příkladu 27 britského patentu č. 1 292 601). Celková denní dávka pro člověka se pohybuje v rozmezí od 0,001 do 2 000 mg, s výhodou od 0,001 do 1 000 mg, ještě výhodněji od 0,01 do 200 mg a nejvýhodněji od 0,1 do 60 mg, přičemž tuto celkovou denní dávku je možno aplikovat v dílčích dávkách jednou až šestkrát denně nebo v protažené formě. Jednotlivé dávkovací formy vhodné pro inhalační nebo orální aplikaci tedy obsahují od 0,001 do 200 mg, s výhodou od 0,001 do 50 mg, výhodněji od 0,01 do 20 mg a nejvýhodněji od 0,01 do 10 mg účinné látky, s výhodou ve směsi s pevným nebo kapalným, farmaceuticky upotřebitelným ředidlem, nosičem nebo pomocnou látkou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné deriváty mají tu přednost, že jsou účinnější nebo vyvolávají méně nežádoucích vedlejších účinků u některých farmakologických modelů, nebo mají delší dobu působení než sloučeniny obdobné struktury.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Dinatrium-6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

a) Etyl-6-chlor-8-metoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2-karboxylát

K roztoku 1 g etyl-4,6-dioxo-8-metoxycarbonyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinolin-2-karboxylátu ve 20 ml suchého benzenu se za míchání přikape 1,32 ml fosforylchloridu. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody a extrahuje se etylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a těžké podíly se odpaří ve vakuu. Získá se nehnědlý pevný zbytek, který po vyčištění sloupcovou chromatografií poskytne 0,62 g sloučeniny uvedené v názvu odstavce a), ve formě nehnědlých krystalů o teplotě tání 176 až 178 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{18}ClNO_6$:

vypočteno:	59,5 % C,	4,5 % H,	3,5 % N,	8,8 % Cl;
nalezeno:	59,4 % C,	4,8 % H,	3,4 % N,	8,5 % Cl.

Vznik výše uvedené sloučeniny potvrzuje rovněž NMR spektroskopie.

b) 6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

1,313 g etyl-6-chlor-8-metoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2-karboxylátu se suspenduje ve 300 ml metanolu vroucího pod zpětným chladičem a k suspenzi se za míchání přikape 65 ml 0,1 M roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se 10 minut vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí, vylije se do vody a okyselí se. Vysrážený produkt se extrahuje etylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a těžké podíly se odpaří ve vakuu. Získá se 1,05 g surové sloučeniny uvedené v názvu odstavce b), ve formě žluté pevné látky.

Tento žlutý pevný materiál se rozpustí v roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, roztok se zfiltruje a filtrát se okyselí. Vysrážený produkt se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší, čímž se získá 0,77 g žádané sloučeniny o teplotě tání 340 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{12}ClNO_6$:

vypočteno:	56,4 % C,	3,3 % H,	3,87 % N;
nalezeno:	56,0 % C,	3,7 % H,	3,87 % N.

Vznik shora zmíněné sloučeniny potvrzuje i NMR spektroskopie.

c) Dinatrium-6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

0,629 g 6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylové kyseliny se suspenduje ve vodě, k suspenzi se přidá 0,292 g hydrogenuhlíčitanu sodného a směs se míchá až do úplného rozpuštění všech pevných složek. Výsledný roztok se zfiltruje, k filtrátu se přidá aceton, vysrážený produkt se odfiltruje a vysuší se. Získá se 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu.

Analýza pro $C_{17}H_{10}ClNa_2NO_6 \cdot 7,4 \% H_2O$:

vypočteno:	46,6 % C,	3,1 % H,	3,1 % N,	7,9 % Cl;
nalezeno:	46,6 % C,	2,9 % H,	3,0 % N,	8,2 % Cl.

Vznik shora zmíněné sloučeniny potvrzuje i NMR spektroskopie.

P ř í k l a d 2

6-metylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

a) Dimethyl-1-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenyl)aminofumarát

19 g 4-amino-2-hydroxy-3-propylacetofenonu a 16,8 g (14,5 ml) dimethyl-acetylen-dikarboxylátu se ve 200 ml etanolu 7 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla se získá 36,4 g olejovitého produktu, jehož struktura potvrzuje NMR spektroskopie a hmotová spektrometrie.

b) Metyl-6-acetyl-7-hydroxy-8-propyl-4-oxo-4H-chinolin-2-karboxylát

Do 300 ml difenyleteru se za varu pod zpětných chladičem vnese 30 g produktu připraveného v odstavci a). Po skončení přidávání se reakční směs ještě dalších 5 minut vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vylije se do velkého objemu petroleteru o teplotě varu 60 až 80 °C. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se petroleterem a vysuší se. Získá se 20 g hnědého pevného materiálu, který po překrystalování z velkého objemu cyklohexanu poskytne produkt o teplotě tání 169 až 170 °C.

c) Metyl-6-acetyl-4-chlor-7-hydroxy-8-propylchinolin-2-karboxylát

3 g (0,0099 mol) produktu z odstavce b) se rozpustí v 50 ml suchého benzenu, k roztoku se přidá 2,5 ml fosforylchloridu a směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody a extrahuje se eterem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 2,8 g žlutohnědého pevného zbytku, který po překrystalování z cyklohexanu poskytne žluté jehličkovité krystaly tající při 163 až 164 °C.

d) 6-acetyl-7-hydroxy-4-metylamino-8-propylchinolin-2-karboxylová kyselina

K 8,9 g produktu z odstavce c) se přidá 100 ml 33% (hmotnost/hmotnost) metylaminu v etanolu a směs se 17 hodin zahřívá v autoklávu na 100 °C. Reakční směs se ochladí a vylije se do směsi vody a etylacetátu. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 9,0 g N-metyl-7-hydroxy-4-metylamino-6-[(1-metylimino)-etyl]-8-propylchinolin-2-karboxamidu.

K 7,0 g tohoto amidu se přidá 350 ml 70% kyseliny sírové a směs se 3/4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a za chlazení ledem se k ní až do pH 7 přidává vodný roztok emoniaku. Želatinovitý produkt se odfiltruje důkladně se promyje vodou a vysuší se, čímž se získá 6,4 g produktu uvedeného v názvu odstavce d).

e) Etyl-6-acetyl-7-hydroxy-4-metylamino-8-propylchinolin-2-karboxylát

6,4 surového produktu z odstavce d) v 500 ml etanolu, který byl předem nasyčen plynným chlorovodíkem, se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zalkalizuje se vodným amoniakem (hustota 0,88) a extrahuje se etylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 8,0 g žlutého pevného zbytku, který po překrystalování z etanolu poskytne 3,8 g žlutých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 219 až 220 °C.

f) Dietyl-6-metylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

3,6 g produktu z odstavce e) a 14 g diethyloxalátu se rozpustí ve 150 ml suchého dimethylformamidu a roztok se za míchání pod dusíkem přidá k suspenzi 2,3 g natriumhydridu (50% suspenze v oleji, promytá eterem) ve 120 ml suchého dimethylformamidu. Reakční směs se 24 hodiny míchá, pak se vylije do vody, okyselí se ledovou kyselinou octovou a extrahuje se etylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 300 ml etanolu, který byl předem nasyčen plynným chlorovodíkem, reakční směs se 15 minut vaří pod zpětným chladičem, načež se ochladí, zalkalizuje se vodným amoniakem (hustota 0,88), vysrážený pevný materiál se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 4,1 g produktu, který po překrystalování z etanolu poskytne 2,9 g krystalické látky tající při 235 až 237 °C.

g) Dinatrium-6-metylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyreno[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

K 1,932 g produktu z odstavce f) ve 200 ml metanolu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape 9,38 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá ze varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve 100 ml vody, roztok se zfiltruje a k filtrátu se přidá velký objem acetonu až do úplného vysrážení produktu. Po odfiltrování a vysušení se získá 1,55 g dvojsodné soli.

Analýza pro $C_{18}H_{14}Na_2N_2O_6 \cdot 8,0 \% H_2O$:

vypočteno: 49,7 % C, 4,1 % H, 6,4 % N;
nalezeno: 49,7 % C, 4,5 % H, 6,4 % N.

P ř í k l a d 3

6-etyltio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

a) Metyl-6-acetyl-4-etyltio-7-hydroxy-8-propylchinolin-2-karboxylát

K roztoku tioetoxidu sodného [připraven pod dusíkem přidáním 0,773 g etantiolu k 0,6 g 50% natriumhydridu v oleji ve 30 ml suchého dimethylformamidu] se za míchání připíše 1,0 g metyl-6-acetyl-4-chlor-7-hydroxy-8-propylchinolin-2-karboxylátu v 50 ml suchého dimethylformamidu. Výsledný nachově zbarvený roztok se 2 hodiny míchá, pak se vylije do etylacetátu a okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem hydrogenuhlíčenou sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,8 g žádaného produktu, který po překrystalování z cyklohexanu poskytne 0,52 g žlutých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 193 až 195 °C.

b) Etyl-6-etyltio-8-metoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2-karboxylát

2,7 g produktu z odstavce a) se postupem podle příkladu 2(f) převede na 2,35 g světležlutého pevného materiálu tvořeného sloučeninou uvedenou v názvu tohoto odstavce. Strukturu produktu potvrzují NMR a hmotová spektra.

c) Dinatrium-6-etyltio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

1,958 g produktu z odstavce b) se postupem podle příkladu 2(g) převede na 1,3 g produktu uvedeného v názvu tohoto odstavce.

Analýza pro $C_{19}H_{15}Na_2NO_6S \cdot H_2O$:

vypočteno: 50,8 % C, 3,8 % H, 3,1 % N, 7,1 % S;
nalezeno: 51,1 % C, 4,1 % H, 2,9 % N, 6,9 % S.

P ř í k l a d 4

Způsobem podle vynálezu se připraví tyto sloučeniny, jejich sodné soli a dietylestery:

6-metoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina tající za rozkladu při 273 °C.

a) Etyl-6-metoxy-8-metoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2-karboxylát o teplotě tání 180 až 182 °C.

b) Dinatrium-6-metoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro $C_{18}H_{13}Na_2NO_7 \cdot 14,6 \% H_2O$:

vypočteno: 46,1 % C, 4,4 % H, 3,0 % N;
nalezeno: 46,1 % C, 4,5 % H, 2,5 % N.

6-brom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina;

Analýza pro $C_{17}H_{12}BrNO_6 \cdot 1/2 H_2O$:

vypočteno: 49,1 % C, 3,15 % H, 3,37 % N;
nalezeno: 49,0 % C, 3,4 % H, 3,05 % N.

a) Dinatrium-6-brom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro $C_{17}H_{10}BrNNa_2O_7 \cdot 3,6 \% H_2O$:

vypočteno: 43,7 % C, 2,56 % H, 3,0 % N;
nalezeno: 44,1 % C, 2,9 % H, 2,7 % N.

6-metyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina o teplotě tání 252 až 254 °C.

a) Dietyl-6-metyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 165 až 168 °C.

b) Dinatrium-6-metyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro $C_{18}H_{13}NNa_2O_6 \cdot 1,5 \text{ mol } H_2O (6,6 \%)$:

vypočteno: 52,4 % C, 3,9 % H, 3,4 % N;
nalezeno: 52,4 % C, 3,9 % H, 3,4 % N.

Dietyl-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 211 až 213 °C.

Dietyl-4-oxo-6-(2-propenyloxy)-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 151 až 153 °C.

Dietyl-4,6-dioxo-7-(2-propenyl)-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 137 až 139 °C.

Dietyl-4,6-dioxo-7,10-dipropyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 127 až 130 °C.

Dietyl-6-chlor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 145 až 147 °C.

6-chlor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina te-
jící ze rozkladu při 204 °C.

Dinatrium-6-chlor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro $C_{20}H_{16}ClNNa_2O_6 \cdot 8,53 \% \text{ vody}$:

vypočteno: 49,03 % C, 4,22 % H, 2,86 % N, 7,25 % Cl,
nalezeno: 49,03 % C, 4,27 % H, 2,96 % N, 7,24 % Cl.

7-chlor-5-metoxy-4-oxo-4H-pyrano[3,2-h]chinolin-2,9-dikarboxylová kyselina, jejíž dvojsodná sůl má následující elementární analýzu:

Analýza pro $C_{15}H_6ClNa_2NO_7 \cdot 5,26 \% H_2O$:

vypočteno: 43,3 % C, 2,10 % H, 3,4 % N, 8,5 % Cl;
nalezeno: 43,3 % C, 2,04 % H, 3,2 % N, 8,4 % Cl.

6-chlor-4-oxo-10-(2-propenyl)-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

a) Etyl-6-chlor-8-metoxycarbonyl-4-oxo-10-(2-propenyl)-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2-karboxylát o teplotě tání 197 až 198 °C.

b) Dinatrium-6-chlor-4-oxo-10-(2-propenyl)-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro $C_{17}H_{18}ClNNa_2O_6 \cdot 3,99 \% H_2O$:

vypočteno: 48,59 % C, 2,34 % H, 3,3 % N, 8,7 % Cl;
nalezeno: 48,53 % C, 2,44 % H, 3,04 % N, 8,4 % Cl.

4-chlor-10-oxo-10H-pyrano[2,3-h]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) 8-etoxykarbonyl-4-chlor-2-metoxycarbonyl-10-oxo-10H-pyrano[2,3-h]chinolin;

Analýza pro látku s 1,1 % H_2O :

vypočteno: 55,8 % C, 3,4 % H, 3,6 % N;
nalezeno: 55,8 % C, 3,6 % H, 3,4 % N.

b) Dinatrium-4-chlor-10-oxo-10H-pyrano[2,3-h]chinolin-2,8-dikarboxylát;

Analýza pro látku s 9,75 % H_2O :

vypočteno: 40,8 % C, 2,48 % H, 2,75 % N, 7,3 % Cl;
nalezeno: 40,4 % C, 2,75 % H, 2,7 % N, 7,2 % Cl.

Dinatrium-6-etylsulfinyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty delta v ppm): 1,0 (3H, triplet), 1,4 (3H, triplet), 1,5 (2H, multiplet), 2,9 (2H, multiplet), 3,3 (2H, multiplet), 6,6 (1H, singlet), 7,5 (1H, široký singlet), 7,7 (1H, široký singlet).

Dinatrium-6-etylsulfinyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty delta v ppm): 1,0 (3H, triplet), 1,4 (3H, triplet), 1,5 (2H, multiplet), 2,9 (2H, multiplet), 2,95 (2H, multiplet), 6,6 (1H, singlet), 7,5 (2H, multiplet).

2-hydroxy-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano[3,2-g]chinoxalin-3,7-dikarboxylová kyselina.

a) Etyl-2-hydroxy-7-metoxycarbonyl-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano[3,2-g]chinoxalin-3-karboxylát.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty delta v ppm): 1,0 (3H, triplet), 1,4 (3H, triplet), 1,6 (2H, multiplet), 3,0 (2H, triplet), 4,0 (3H, singlet), 4,4 (2H, kvartet), 6,95 (1H, singlet), 8,2 (1H, singlet),

$M^+ = 386$.

b) Dinatrium-2-hydroxy-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano[3,2-g]chinoxalin-3,7-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7 \cdot 13,44 \% H_2O$:

vypočteno: 42,85 % C, 3,74 % H, 6,25 % N;
nalezeno: 42,85 % C, 3,65 % H, 5,81 % N.

10-chlor-1-oxo-1H-pyrano[3,2-f]chinolin-3,8-dikarboxylová kyselina tající za rozkladu při 254 °C.

a) Etyl-metyl-10-chlor-1-oxo-1H-pyrano[3,2-g]chinolin-3,8-dikarboxylát o teplotě tání 193 °C.

10-chlor-4-oxo-4H-pyrano[2,3-f]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) Etyl-10-chlor-8-metoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyrano[2,3-f]chinolin-2-karboxylát o teplotě tání 209 °C.

b) Dinatrium-10-chlor-4-oxo-4H-pyrano[2,3-f]chinolin-2,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{14}H_4ClNNa_2O_6 \cdot 2,5 H_2O$:

vypočteno: 8,67 % Cl, 41,14 % C, 2,22 % H, 3,43 % N;
nalezeno: 8,57 % Cl, 41,12 % C, 2,46 % H, 3,19 % N.

4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina tající za rozkladu při 252 °C.

a) Diethyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 168 až 171 °C.

b) Dinatrium-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{17}H_{11}NNa_2O_6 \cdot 3 H_2O$:

vypočteno: 48,0 % C, 4,0 % H, 3,29 % N;
nalezeno: 48,3 % C, 4,1 % H, 3,05 % N.

4-oxo-6-fenoxy-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) Diethyl-4-oxo-6-fenoxy-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát o teplotě tání 173 až 178 °C (částečně teje při 161 °C).

b) Dinatrium-4-oxo-6-fenoxy-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{23}H_{15}NNa_2O_7 \cdot 6,3 \% H_2O$:

vypočteno: 55,85 % C, 3,7 % H, 2,8 % N;
nalezeno: 55,85 % C, 3,8 % H, 2,69 % N.

N,N'-difenyl-6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxamid o teplotě tání 315 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty delta v ppm): 1,0 (3H, triplet), 1,5 (2H, multiplet), 2,9 (2H, multiplet), 6,8 (1H, singlet), 7,4 až 7,8 (12H, multiplet).

1,10-dioxo-1H,10H-tiopyreno[3,2-f]chinolin-3,8-dikarboxylová kyselina

a) Dinatrium-1,10-dioxo-7H,10H-tiopyreno[3,2-f]chinolin-3,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{14}H_5NNa_2O_6S \cdot 11,9 H_2O$:

vypočteno: 41,01 % C, 2,6 % H, 3,4 % N;
nalezeno: 41,05 % C, 2,47 % H, 3,77 % N.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty delta): 0,9 (3H, triplet), 1,6 (4H, multiplet), 1,8 (2H, multiplet), 2,8 (4H, multiplet), 3,6 (2H, triplet), 7,3 (1H, singlet), 7,5 (1H, singlet), 8,7 (1H, singlet).

10-chlor-1-oxo-1H-tiopyreno[3,2-f]chinolin-3,8-dikarboxylová kyselina.

a) Dinatrium-10-chlor-1-oxo-1H-tiopyreno[3,2-f]chinolin-3,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{14}H_4ClNNa_2O_5S \cdot 15,4 \% H_2O$:

vypočteno: 37,46 % C, 3,12 % H, 2,6 % N;
nalezeno: 37,46 % C, 2,72 % H, 2,03 % N.

N,N'-di-5-tetrazolyl-6-chlor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxamid
o teplotě tání 310 °C.

6-chlor-10-metyl-4-oxo-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina tající za
rozkladu při 320 °C.

6-etylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) Dietyl-6-etylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

Analýza :

vypočteno: 64,77 % C, 6,15 % H, 6,57 % N;
nalezeno: 65,00 % C, 6,48 % H, 6,31 % N.

b) Dinatrium-6-etylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (dimethylsulfoxid): 1,0 (3H, triplet), 1,3 (3H, triplet), 1,85 (2H, multiplet), 3,7 (2H, triplet), 4,6 (2H, kvartet), 7,15 (1H, singlet), 8,2 (1H, singlet), 9,1 (1H, singlet).

6-dimetylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) Dietyl-6-dimetylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 0,9 (3H, triplet), 1,4 (6H, triplet), 1,8 (2H, multiplet), 3,1 (6H, singlet), 3,5 (2H, multiplet), 4,5 (4H, kvartet), 7,0 (1H, singlet), 7,35 (1H, singlet), 8,9 (1H, singlet).

b) Dinatrium-6-dimetylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty δ): 1,0 (3H, triplet), 1,8 (2H, multiplet), 3,1 (6H, singlet), 3,5 (2H, triplet), 7,1 (1H, singlet), 7,5 (1H, singlet), 8,8 (1H, singlet).

4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinazolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

a) Dinatrium-4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinazolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty δ): 1,0 (3H, triplet), 1,6 (2H, multiplet), 3,2 (2H, triplet), 6,9 (1H, singlet), 8,5 (1H, singlet).

4-oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

a) Dinatrium-4-oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty δ): 0,95 (3H, triplet), 1,75 (2H, multiplet), 3,7 (2H, triplet), 6,95 (1H, singlet), 7,8 (5H, multiplet), 8,3 (1H, singlet), 8,75 (1H, singlet).

4-oxo-6-fenyltio-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina

a) Dinatrium-4-oxo-6-fenyltio-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty δ): 1,0 (3H, triplet), 1,82 (2H, multiplet), 3,7 (2H, triplet), 7,05 (1H, singlet), 7,6 (5H, multiplet), 8,4 (1H, singlet), 8,9 (1H, singlet).

Dinatrium-N-karbamoyl-6-amino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty δ): 0,9 (3H, triplet), 1,7 (2H, multiplet), 3,6 (2H, triplet), 6,9 (1H, singlet), 8,3 (1H, singlet), 9,0 (1H, singlet), 11,1 (2H, široký signál).

Dvojsodná sůl 6-chlor-4-oxo-10-propyl-8-tetrazolyl-4H-pyran[3,2-g]chinolin-2-karboxylové kyseliny.

NMR (dimetylsulfoxid, hodnoty δ): 1,05 (3H, triplet), 1,75 (2H, multiplet), 3,6 (2H, triplet), 6,95 (1H, singlet), 8,2 (1H, singlet), 8,95 (1H, singlet).

6-etoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina.

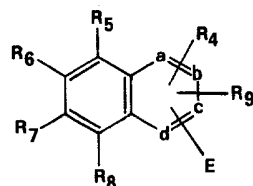
a) Dinatrium-6-etoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylát.

Analýza pro $C_{19}H_{15}NNa_2O_7 \cdot 1,5 H_2O$:

vypočteno: 51,5 % C, 3,75 % H, 3,16 % N;
nalezeno: 51,25 % C, 3,86 % H, 3,02 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů pyrenochinoxalin-, pyrenochinazolin- a pyrenochinolinkerboxylových kyselin obecného vzorce I



(I),

ve kterém

sousedící dvojice symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$,

R_4 , R_9 a zbývající ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-NO_2$, $-NR_1R_2$, $-OR_3$, $-S(O)_nR_3$ nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, substituovanou hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo karbonylovým kyslíkem, přičemž symbol R_9 nemusí být přítomen,

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

každý ze symbolů R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-CONHR_3$, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, nebo R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh,

R_3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

jeden ze symbolů G_1 a G_2 znamená atom vodíku a druhý představuje zbytek E,

každý ze symbolů E znamená vždy skupinu $-COOH$,

každý ze symbolů Z, které jsou stejné nebo rozdílné, znamená kyslík nebo síru a

jeden nebo dva z atomů označených a , b , c a d znamenají atomy dusíku a zbývající pak atomy uhlíku, přičemž znamenají-li dva z atomů a , b , c a d atomy dusíku, není R_9 přítomen,

s tím, že pokud

a , b a c znamenají atomy uhlíku a d atom dusíku,

symbol E je navázán v orto-poloze vzhledem k atomu dusíku,

R_9 znamená atom vodíku,

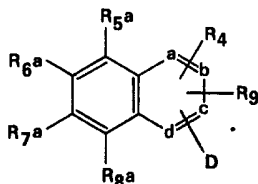
G_1 představuje atom vodíku a G_2 zbytek E,

R_5 , R_6 , R_7 a R_8 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-NR_1R_2$ a

každý ze symbolů Z znamená kyslík,

pak R_4 neznámá skupinu $-OH$ v para-poloze k atomu dusíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných derivátů, vyznačující se tím, že se selektivně hydrolýzuje nebo oxiduje odpovídající sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R_5^a , R_6^a , R_7^a a R_8^a mají stejný význam jako R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , až na případ, že sousedící dvojice symbolů R_5^a , R_6^a , R_7^a a R_8^a tvoří řetězec $-CZC(J_1)=C(J_2)Z-$, jeden ze symbolů J_1 a J_2 znamená atom vodíku a druhý představuje zbytek D_1 , jeden nebo oba ze symbolů D a D_1 znamenají skupinu hydrolyzovatelnou nebo oxidovatelnou na skupinu $-COOH$, přičemž druhý z těchto symbolů představuje skupinu $-COOH$, a a , b , c , d , R_4 , R_9 , Z a výše zmíněná výjimka mají shora uvedený význam, nečež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelný derivát nebo naopak.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém sousedící dvojice symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec $-COC(G_1)=C(G_2)-O-$, R_4 , R_9 a zbývající ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atom halogenu, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-NR_1R_2$, $-OR_3$ nebo $-SR_3$, každý ze symbolů R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

a znamená atom dusíku,

b , c a d představují atomy uhlíku a

G_1 , G_2 a R_3 mají význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém sousedící dvojice symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec $-COCH=C(E)-O-$ a zbývající ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek $-NR_1R_2$,

R_4 je navázán v para-poloze k jedinému dusíkovému atomu ve významu symbolu d a znamená atom vodíku, atom halogenu, skupinu $-OR_3$, $-SR_3$ nebo $-NR_1R_2$,

každý ze symbolů R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R_3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

E je navázán v orto-poloze k jedinému dusíkovému atomu ve významu symbolu d a má význam jako v bodu 1, a

a , b a c představují atomy uhlíku.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce III, v nichž a , b , c , d , R_4 , R_5^a , R_6^a , R_7^a , R_8^a a R_9 mají shora uvedený význam a D a/nebo D_1 znamená esterovou skupinu, v nichž se tato esterová skupina hydrolyzuje na karboxylovou skupinu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se hydrolyze provádí v základním prostředí.