



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207674

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 18 09 78
(21) (PV 6029-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/10

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 06 84

(72) Autor vynálezu

CAIRNS HUGH a COX DAVID, LOUGHBOROUGH (VELKÁ BRITÁNIE)

(73) Majitel patentu

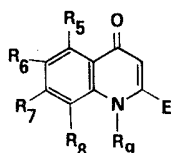
FISONS LIMITED, LONDÝN (VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Způsob výroby derivátů pyranochinolinonkarboxylové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyranochinolinonkarboxylové kyseliny, jakož i přípravků, které je obsahují.

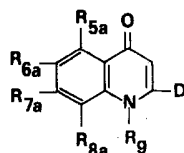
Podle vynálezu se připravují sloučeniny obecného vzorce I,



(I)

kde sousedící pár symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec vzorce $-\text{COCH}=\text{CE}-\text{O}-$ a zbývající ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají vodík, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, halogen, alkenylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{NR}_1\text{R}_2$, kde R_1 a R_2 , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají vodík nebo alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, R_9 znamená vodík, alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku v alkylu a E znamená karboxylovou skupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I nebo odpovídajících farmaceuticky vhodných solí se vyznačuje tím, že se selektivně hydrolyzuje nebo oxiduje sloučenina obecného vzorce II



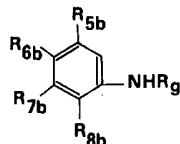
(II)

kde R_g má výše uvedené významy, R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} mají stejné významy jako R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , jak uvedeno u obecného vzorce I, s výjimkou toho, že sousedící pár R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} a R_{8a} popřípadě znamená řetězec obecného vzorce $-\text{COCH}=\text{C}(\text{D}_1)\text{O}-$ a jeden nebo oba symboly D a D_1 znamenají skupinu, ze které je možno získat hydrolyzou nebo oxidací karboxylovou skupinu, a druhý karboxylovou skupinu a je-li to třeba nebo žádoucí, převede se sloučení na obecného vzorce I na farmaceuticky vhodnou odpovídající sůl.

Skupina D může být například ester, halogenkarbonylová skupina, amid nebo nitrilová skupina, které je možno hydrolyzovat na karboxylovou skupinu. Hydrolyzu je možno provádět za použití běžných postupů, například v mírně alkalickém prostředí, například za použití uhlíčitanu sodného, hydroxidu sodného, hydrogenuhlíčitanu sodného, nebo v kyselém prostředí, například za použití směsi vodného dioxanu a chlorovodíkové kyseliny nebo bromovodíku v octové kyselině. Hydrolyzu je možno provádět za teploty asi od 25 do 120 °C v závislosti na použitých sloučeninách.

Jinak může skupina D znamenat alkylovou skupinu, například nižší alkylovou skupinu, jako je skupina methylová, skupinu hydroxymethylovou, aralkenylovou, například styrylovou, acylovou, například nižší alkanoylovou, jako je acetylová skupina nebo formylová skupina. Oxidaci je možno provádět za použití běžných postupů, jimiž se nijak neobměňuje molekula do té míry, že by výtěžek požadovaného produktu byl hospodárný, například je možno oxidovat alkylovou nebo hydroxymethylovou skupinu kysličníkem seleničitým, například za varu ve vodném dioxanu pod zpětným chladičem, nebo kyselinou chromovou, například za varu pod zpětným chladičem ve vodné octové kyselině. Aralkenylové skupiny je možno oxidovat za použití například neutrálního nebo alkalického manganistanu draselného ve vodném ethanolu a acylové skupiny je možno oxidovat za použití například kyseliny chromové nebo vodného roztoku chlornanu, například chlornanu sodného. Formylovou skupinu je možno oxidovat například kyselinou chromovou nebo kysličníkem stříbrným.

Výchozí materiály se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX,

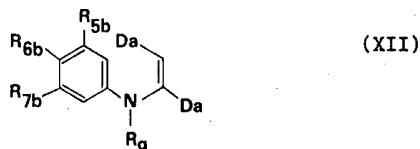
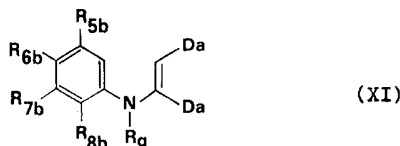


(IX)

kde R_g má výše uvedený význam a R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} a R_{8b} mají stejné významy, jako je R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , jak byly uvedeny výše, s výjimkou toho, že sousedící pár R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} a R_{8b} popřípadě znamená pár skupin $-\text{H}$ a $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CH}-\text{COOH}$, se sloučeninou obecného vzorce X



kde Da znamená esterové seskupení, za vzniku směsi sloučenin obecných vzorců XI a XII,



kde R_g , Da, R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} , a R_{8b} mají výše uvedené významy. Skupiny Da ve sloučeninách obecných vzorců XI a XII lze převést na jiné skupiny D, to za použití postupů jinak obecně známých, a vzniklé sloučeniny je možno cyklizovat za použití běžných podmínek za vzniku sloučeniny obecného vzorce II.

Jako výhodnou obměnu lze uvést možnost cyklizace sloučenin obecných vzorců XI a XII za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, kde D znamená esterovou skupinu s tím, že se takto získaná sloučenina obecného vzorce II použije jako taková nebo se skupina D převede na jinou skupinu D, například na halogenid kyseliny, amid nebo nitrilovou skupinu, vždy za použití jinak obvyklých a známých postupů.

Fumarátový isomer sloučeniny obecného vzorce XII (nebo odpovídající sloučenina, kde byla skupina Da převedena na skupinu D) je jediným isomerem, který je možno cyklizovat na očekávanou sloučeninu obecného vzorce II. Podíl obou dvou možných isomerů se dá snadno stanovit nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií a bylo zjištěno, že derivát kyseliny fumarové je pouze jen menším podílem směsi obou isomerů, získané reakcí.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit obecně známým postupem pro přípravu podobných známých sloučenin.

Jinak se mohou sloučeniny obecného vzorce II, například v případě halogenidu kyseliny, amidu nebo nitrilu, připravovat ze sloučenin obecného vzorce I za použití běžných postupů, například reakcí esteru sloučeniny obecného vzorce I s amoniakem za vzniku amidu, a následující dehydratací amidu vzniká nitril.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou buď známé, nebo se dají připravit ze známých sloučenin za použití běžných postupů, které jsou jako takové známé.

Výše uvedeným způsobem je možno připravit sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl. Rovněž je možno v rámci tohoto vynálezu zpracovat kteroukoli takto připravenou sůl, za vzniku volné sloučeniny obecného vzorce I, nebo převést jednu sůl na sůl další.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty se mohou izolovat z odpovídajících reakčních směsí za použití běžných postupů.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli farmaceuticky vhodných kyselin, a pokud E znamená karboxylovou skupinu, i estery a amidy 2-karboxylových kyselin. Mezi vhodné soli v tomto smyslu patří amoniové, soli alkalických kovů, například sodné, draselné a lithné, soli kovů alkalických zemin, například vápníku nebo hořčíku, a soli vhodných organických bází, například soli hydroxylaminu, nižších alkylaminů, jako je methylamin nebo ethylamin, soli substituovaných nižších alkylaminů, například hydroxyalkylaminů, jako je tris(hydroxymethyl)methylamin, nebo soli jednoduchých monocyklických dusíkatých heterocyklických sloučenin, například piperidinu nebo morfolinu.

Mezi vhodné estery patří jednoduché nižší alkylestery, například ethylestery, estery odvozené od alkoholů obsahujících bazické skupiny, například nižších dialkylaminosubstituovaných alkanolů, jako je některý beta-(diethylamino)ethylester, a acyloxyalkylestery, například nižší acyloxyalkylestery, jako je pivaloxyloxymethylester, nebo bis-estery, odvozené od dihydroxysloučenin, jako je například nižší di(hydroxyalkyl)ether, například bis-2-oxapropan-1,3-diylester. Mohou se rovněž použít farmaceuticky vhodné adiční soli kyseliny s bazickými estery a rovněž těch sloučenin, kde jeden ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 znamená skupinu $-NR_1R_2$, například odpovídající hydrochlorid, hydrobromid, sůl kyseliny oxalové, maleinové nebo fumarové. Estery se mohou připravit běžnými postupy, například esterifikováním nebo reesterifikováním. Jako amidy přicházejí v úvahu nesubstituované amidy, nebo to mohou být monoalkylamidy nebo dialkylamidy s 1 až 6 atomy uhlíku, a ty se připravují běžnými postupy, například reakcí esteru odpovídající kyseliny s amoniakem nebo vhodným aminem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich vhodné deriváty jsou farmaceuticky použitelné, protože se vyznačují farmakologickou účinností na živočichy; zvláště pak jsou vhodné proto, že zabráňují uvolňování a/nebo působení farmakologických mediátorů, jejichž působením dochází in vivo ke kombinaci některých typů antilátek a specifického antigenu, například ke kombinaci reagenické antilátky se specifickým antigenem (viz příklad 27 britského patentového spisu č. 1 292 601). Bylo rovněž zjištěno, že nové sloučeniny ruší reflexní cesty jak experimentálních zvířat, tak i lidí, a zvláště pak reflexy spojené s funkcí plic.

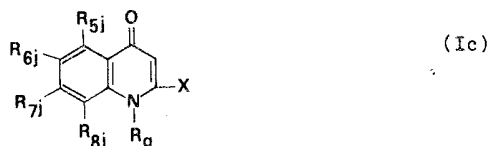
U lidí se podáváním nových sloučenin předejde jak subjektivním, tak i objektivním změnám, které jsou důsledkem inhalování specifického antigenu sensitivními pacienty. Lze tedy indikovat nové sloučeniny jako vhodné k použití při léčbě reversibilních obtíží dýchacích cest a/nebo k prevenci vylučování nadměrného množství hlenu. Jsou tím tedy nové sloučeniny indikovány k použití při léčbě alergického astmatu, tzv. "vnitřního" astmatu (kdy nelze dokázat citlivost na vnější antigeny), bronchitidy, kašle, nosních a bronchiálních obtíží ve spojitosti s běžným nachlazením. Nové sloučeniny mají rovněž svou cenu při léčbě dalších stavů, kdy reakce antigenu s antilátkou nebo nadměrné vylučování hlenu jsou odpovědné za některá onemocnění nebo mají na nich podíl, jako je tomu například u senné rýmy, některých obtíží očních, například trachomu, alergií spojených s jídlem, jako je například kopřivka a atypický ekzém, a dále nesnáze zažívacího traktu, například gastrointestinální alergie, zvláště u dětí, například alergie na mléko nebo vředová kolitida.

Pro výše uvedené účely bude pochopitelně podávané dávkování kolísat se zřetelem na použitou látku, na způsob podávání a očekávaný výsledek léčby. Obvykle se však dosahuje uspokojivých výsledků, podávají-li se předmětné sloučeniny v dávce od 0,001 až do 50 mg na 1 kg hmotnosti těla při testu popsaném v příkladu 27 britského patentového spisu č. 1 292 601. Pro člověka leží celková denní dávka v rozmezí od 0,01 mg do 1,000 mg, s výhodou od 0,01 mg do 200 mg a nejvýhodněji od 1 mg do 60 mg, a tuto dávku je možno podávat v rozdělených dávkách jednou až šestkrát denně nebo v dávkování s protražovaným uvolněním. Jednotkové dávkovací formy vhodné pro podávání (inhalování nebo oesophageálně) obsahují od 0,01 do 50 mg, s výhodou 0,01 mg až 20 mg a nejvýhodněji 0,01 mg až 10 mg sloučeniny, s výhodou ve směsi s pevným nebo kapalným farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem nebo adjuvans.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli mají svou výhodu v tom, že jsou účinnější při některých farmakologických modelech nebo působí déle než sloučeniny podobných struktur ve srovnání se sloučeninami obecného vzorce I. Dále pak sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou výhodné potud, že jsou účinnější při rušení reflexních cest a inhibování vylučování hlenu ve srovnání se sloučeninami podobných struktur ve srovnání se sloučeninami obecného vzorce I.

Je výhodné, aby každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , pokud obsahují uhlík, obsahoval až 4 uhlíkové atomy. Zejména výhodné je aby R_5 , R_6 , R_7 a R_8 byly zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, methoxylová, propylová, allylová, methylová, ethylová skupina, chlor, brom, nebo hydroxylová skupina. Řetězec $-\text{COCH}=\text{CE}-\text{O}-$ může být vázán na benzenový kruh jakýmkoli způsobem a v kterékoli ze sousedících poloh k R_5 , R_6 , R_7 a R_8 . Avšak pokládáme za výhodné, aby řetězec byl vázán v polohách R_6 a R_7 té kyslíkaté části řetězce, jež je v poloze R_7 .

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž způsob výroby farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce Ic,



kde R_9 má výše uvedené významy,

R_{5j} , R_{6j} , R_{7j} , R_{8j} mají stejné významy jako R_5 , R_6 , R_7 a R_8 s tou výhradou, že sousedící pár R_{5j} , R_{6j} , R_{7j} a R_{8j} popřípadě tvoří řetězec $-\text{O}-\text{C}(\text{X})=\text{CHCO}-$ a X znamená karboxylovou skupinu (nebo odpovídající ester, nebo její sůl), nitrilovou skupinu, halogenkarbonylovou skupinu nebo amidovou skupinu, působí sloučeninou obsahující farmaceuticky vhodný kation a schopnou převést skupinu X na farmaceuticky vhodnou sůl kyseliny E.

Mezi sloučeniny schopné převést skupinu X na farmaceuticky vhodnou sůl skupiny E patří sloučeniny, například báze a iontoměničové pryskyřice, obsahující farmaceuticky vhodné kationy, například sodíku, draslíku, vápníku, amonia a vhodné organické kationty, obsahující dusík. Obvykle se pokládá za výhodné připravit farmaceuticky vhodnou sůl tak, že se působí na volnou kyselinu obecného vzorce I odpovídající bázi, například hydroxidem kovu alkalických zemin nebo alkalického kovu, obdobným uhličitánem nebo hydrogenuhličitánem ve vodném roztoku nebo podvojným rozkladem za použití vhodné soli. Pokud se použije silně bazická sloučenina, má se dbát na to, aby se udržela teplota dostatečně nízká, aby totiž nebyla sloučenina obecného vzorce I hydrolyzována nebo jinak degradována. Farmaceuticky vhodnou sůl lze izolovat z reakční směsi například vysrážením rozpouštědlem a/nebo oddestilováním rozpouštědla, například i lyofilizováním.

Farmaceutické přípravky obsahují (s výhodou pod 80 % hmotnostních, a výhodněji pod 50 %) sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky vhodného derivátu v kombinaci s farmaceuticky vhodným adjuvans, ředidlem nebo nosičem, Jako příklady vhodných adjuvans, ředidel nebo nosičů lze uvést:

pro tablety, kapsle a dražé: mikrokrystalickou celulózu, fosforečnan vápenatý, infusoriovou hlinku, sacharidy, jako je laktóza, glukóza nebo mannitol, talek, stearová kyselina, škrob, hydrogenuhličitan sodný a/nebo želatina; pro čípky přírodní nebo tvrzené oleje nebo vosky a pro inhalační přípravky hrubozrnná laktóza. Sloučenina obecného vzorce I nebo farmaceuticky vhodný derivát má s výhodou formu, jež se vyznačuje hmotnostním středním průměrem 0,01 až 10 mikronů. Kompozice může rovněž obsahovat vhodná činidla konzervační, stabilizační, a smáčedla, látky zvyšující rozpustnost, sládiva, zbarvující činidla a příchutě. Kompozici lze upravit - je-li to žádoucí - do formy k protrahovanému uvolňování. Výhodné jsou kompozice, které jsou určeny k oesofagnímu podávání, přičemž se jejich obsah uvolňuje v gastrointestinálním traktu.

Vynález je blíže objasněn, aniž je jakkoli omezen, formou dalších příkladů.

P ř í k l a d 1

Kyselina 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylová

(a) 4-Acetamido-2-allyloxyacetofenon

Směs 19,3 g 4-acetamido-2-hydroxyacetofenonu, 12,1 ml allylbromidu a 21,5 g bezvodého uhlíčitánu draselného se míchá v prostředí 250 ml suchého dimethylformamidu 24 hodin za teploty místnosti. Po vlití reakční směsi do vody se produkt extrahuje do ethylesteru octové kyseliny, organický roztok se promyje dobře vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát odpaří do sucha. Produkt uvedený v podnázvu se získá ve výtěžku 20,5 g ve formě žlutavě zbarvené pevné látky. Struktura byla potvrzena pomocí NMR-spekter a hmotnostní spektroskopie.

(b) 4-Acetamido-3-allyl-2-hydroxyacetofenon

18,4 g výše uvedeného allyletheru se zahřívá 4 hodiny na 200 až 210 °C. Ve formě hnědě zbarvené látky se získá 17,1 g tepelně přesmyknutého produktu, jehož složení je uvedeno v podtitulu. Struktura byla rovněž potvrzena pomocí NMR-spekter a hmotnostní spektroskopii.

(c) 4-Acetamido-2-hydroxy-3-propylacetofenon

17 g produktu ze stupně (b) se rozpustí v ledové kyselině octové a roztok se hydrogenuje za přítomnosti Adamsova katalyzátoru, až spotřeba vodíku ustane. Katalyzátor se odfiltruje přes filtr se silikagelem a zahuštěním filtrátu se získá 13,0 g téměř bezbarvé pevné látky. Hmotnostní spektra a NMR-spektra potvrzují strukturu produktu.

(d) Ethylester kyseliny 7-acetamido-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-karboxylové

Směs 19,3 g, tj. 17,9 ml diethylesteru oxalové kyseliny s 12,4 g výše uvedeného produktu ze stupně (c) v 100 ml suchého ethanolu se přidá za míchání do roztoku natriumethoxidu v absolutním ethanolu; připraveného rozpouštěním 6,1 g sodíku v 200 ml absolutního ethanolu. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, potom se vlije do zředěného roztoku kyseliny chlorovodíkové a chloroformu, chloroformová vrstva se oddělí a po promytí vodou se vysuší. Oddestilováním rozpouštědla se získá jako zbytek pevná hnědá látka, jež se rozpustí v 300 ml ethanolu, obsahujícího 3 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, a reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Dále se reakční směs vlije do vody, produkt se extrahuje do ethylesteru octové kyseliny, roztok v tomto rozpouštědle se promyje vodou a oddestilováním rozpouštědla po vysušení se izoluje 10 g lepivé pevné látky; hmotnostní spektra a NMR-spektrum jsou v souladu s uvedenou očekávanou strukturou.

(e) Ethylester kyseliny 7-amino-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-karboxylové

Roztok 10 g amidu ze stupně (d) v 300 ml ethanolu, obsahující 5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí vodou a po extrakci ethylesterem octové kyseliny se organický roztok promyje vodou, vysuší a oddestilováním rozpouštědla se získá jako zbytek temně hnědá polopevná látka. Tato se chromatografuje na koloně silikagelu za použití etheru k eluování. Získá se tím 4,8 g očekávaného produktu o b. t. 84 až 87 °C; struktura byla potvrzena hmotnostními a NMR-spektry.

(f) 8-Ethoxykarbonyl-2-methoxykarbonyl-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin.

Směs 2,0 g aminobenzopyranového derivátu ze stupně (e) a 1,24 g, tj. 1,01 ml dimethylesteru kyseliny acetyldikarboxylové se zahřívá 26 hodin v prostředí 30 ml k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na 0 °C se odfiltruje nerozpustný žlutohnědý pevný podíl, promyje se malým množstvím ethanolu a sušením se izoluje 2,0 g produktu, což je směs esterů kyseliny maleinové a fumarové, jež byla získána Michaelovou adicí aminu na acetylenový derivát.

Tato směs esterů (2,0 g) se smíchá s 30 ml kyseliny polyfosforečné a vše se zahřívá za míchání 20 minut na parní lázni. Reakční směs se potom vlije na led, přidá se ethylester octové kyseliny, reakční směs se promíchá, organická vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší. Po oddestilování rozpouštědla se získá 1,6 g žlutooranžové pevné látky a překrystalováním tohoto pevného podílu z ethylesteru octové kyseliny se izoluje očekávaný produkt jako nakypřené oranžové jehličky o t. t. 187 až 188 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{19}O_7N$

vypočteno: 62,3 % C, 4,9 % H, 3,6 % N;

nalezeno: 62,0 % C, 5,1 % H, 3,7 % N.

(g) Kyselina 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylová

V prostředí 1,64 g hydrogenuhličitany sodného ve směsi 100 ml ethanolu a 50 ml vody se zahřívá 2,5 g výše uvedeného bisesteru 1,5 hod k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vlije do vody, následujícím okyselením se vysráží želatinosní pevná látka, která se odfiltruje, zahřeje do varu pod zpětným chladičem s ethanollem, načež se produkt oddělí odstředěním, a to ve výtěžku 1,4 g; látka má t. t. 303 až 304 °C (za rozkladu). Struktura byla potvrzena pomocí hmotnostních a NMR-spekter.

(h) Disodná sůl kyseliny 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylové

Roztok 0,661 g hydrogenuhličitany sodného v 150 ml vody se po přidání 1,35 g bis-kyseliny ze stupně (g) zahřívá až do čirého rozpuštění, potom se roztok filtruje a lyofilisováním filtrátu se získá 1,43 g disodné soli.

Analýza: pro $C_{17}H_{11}NO_7Na_2 \cdot 12,5H_2O$

vypočteno: 46,1 % C, 3,8 % H, 3,15 % N;

nalezeno: 46,1 % C, 4,0 % H, 2,9 % N.

P ř í k l a d 2

Kyselina 4,6-dioxo-1-ethyl-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylová

(a) 4-(N-Acetyl-N-ethyl)amino-2-allyloxyacetofenon

Směs 92,6 g 4-(N-acetyl-N-ethyl)amino-2-hydroxyacetofenonu, 51 ml allylbromidu a 90,4 g bezvodého uhličitany draselného se míchá 17 hodin v prostředí 500 ml suchého dimethylformamidu, potom se reakční směs vlije do vody a produkt se extrahuje do etheru. Organický roztok se promyje dobře vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním do sucha se izoluje 102,5 g olejovitého produktu.

Struktura tohoto produktu byla potvrzena NMR-spektry a hmotnostním spektrem.

(b) 4-(N-Acetyl-N-ethyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacetofenon

Směs 100,5 g allyletherového produktu ze stupně (a) a 300 ml diethylanilinu se zahřívá do varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, potom se reakční směs ochladí a vlije do zředěné chlorovodíkové kyseliny. Po extrakci etherem se organický roztok promyje zředěným roztokem chlorovodíkové kyseliny, vodou, organický roztok se extrahuje 10% roztokem hydroxidu sodného, tento roztok se potom okyselí, vysrážený produkt se extrahuje etherem a roztok v etheru se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Získaný roztok v etheru se zahustí do sucha a získá se tím 78,7 g žlutohnědého oleje, což je směs 4-(N-acetyl-N-ethyl)amino-3-allyl-2-hydroxyacetofenonu a 6-(N-acetyl-N-ethyl)amino-3-allyl-2-hydroxyacetofenonu.

Tato směs se rozpustí v 500 ml ethanolu a po přidání 20 ml ledové kyseliny octové se roztok hydrogenuje za přítomnosti Adamsova katalyzátoru, až spotřeba vodíku ustane. Katalyzátor se odfiltruje vstvou silikagelu a zahuštěním filtrátu do sucha se získá 79,9 g hnědého oleje. Je to směs, která se dělí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití směsi etheru a petroletheru (1:1) jako rozpouštědla, a získá se tím 44,2 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v podtitulu a 23,8 g 6-(N-acetyl-N-ethyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacetofenonu.

(c) 4-N-Ethylamino-3-propyl-2-hydroxyacetofenon

44 g 4-(N-acetyl-N-ethyl)amino-3-propyl-2-hydroxyacetofenonu se zahřívá ve směsi 100 ml 48% roztoku plynného bromovodíku v ledové kyselině octové, 500 ml ledové kyseliny octové a 20 ml vody 6 hodin do varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vlije na směs ledu a vody, extrahuje se ethylesterem octové kyseliny, získaný organický roztok se promyje vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, opět vodou, a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Organické rozpouštědlo se zahustí do sucha a ve formě červeného oleje se takto izoluje 34 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v podtitulu. Struktura byla potvrzena NMR-spektry a hmotnostním spektrem.

(d) Methylester kyseliny 6-acetyl-1-ethyl-7-hydroxy-4-oxo-8-propyl-4H-chinolin-2-karboxylové

Směs 17 g aminu jako produktu ze stupně (c) a 11,3 ml dimethylesteru kyseliny acetylen-dikarboxylové se zahřívá v prostředí 300 ml ethanolu 17 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se reakční směs ochladí a zahuštěním do sucha se získá jako zbytek temně červený olej. Tento olej se chromatografuje na silikagelu v koloně za použití směsi etheru a petroletheru (1:1) k eluování a získá se tím 19,1 g dimethylesteru kyseliny 1-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenyl)-N-ethylaminomaleinové, t. t. 83 až 87 °C.

Získaný ester kyseliny maleinové v množství 5 g se zahřívá za míchání v 100 ml kyseliny polyfosforečné 10 minut na parní lázni. Reakční směs se ochladí a vlije na směs ledu a vody s ethylesterem kyseliny octové. Organický roztok se oddělí, promyje se vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Zahuštěním organického roztoku do sucha se získá jako zbytek bledě žlutá pevná látka a tento produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií. Ve výtěžku 2,6 g se získá sloučenina, jejíž složení je uvedeno v podtitulu, t. t. 121 až 123 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{21}NO_5$

vypočteno: 65,3 % C, 6,34 % H, 4,23 % N;

nalezeno: 65,5 % C, 6,6 % H, 4,2 % N.

Methylester kyseliny 6-acetyl-1-ethyl-5-hydroxy-4-oxo-4H-chinolin-2-karboxylové se získá po čištění ve výtěžku 100 mg ve formě bledě žluté pevné látky.

(e) Diethylester kyseliny 4,6-dioxo-1-ethyl-10-propyl-4H,5H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylové

Směs 1,0 g hydroxyketonu jako produktu ze stupně (d), 3,3 ml diethylesteru kyseliny oxalové v 25 ml suchého dimethylformamidu se přidá k 0,581 g 50% natriumhydridu, promytého etherem, v 20 ml suchého dimethylformamidu, a reakční směs se míchá 4 hodiny. Potom se reakční směs vlije do vody, okyselí se a extrakcí ethylesterem octové kyseliny se získá organický roztok, který se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouští se oddestiluje do sucha.

Zbylý olej se rozpustí v 100 ml ethanolu, přidá se několik kapek koncentrované chlorovodíkové kyseliny, získaný roztok se zahřívá 30 minut do varu pod zpětným chladičem, ochladí se, vlije do vody a extrahuje se ethylesterem octové kyseliny, tento roztok se promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla do sucha se získá jako zbytek olej, který tuhne rozstíráním s petroletherem (t. v. 40 až 60 °C). Výtěžek produktu, jehož struktura byla potvrzena NMR-spektry, činí 1,2 g.

(f) Kyselina 4,6-dioxo-1-ethyl-10-propyl-4H,6H-pyrano-(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylová

Směs 1,0 g výše uvedeného esteru, 0,787 g hydrogenuhlčitanu sodného, 85 ml ethanolu a 32 ml vody se zahřívá 4 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vlije do vody, roztok se okyselí, sraženina se odfiltruje a vysuší. Produkt se čistí rozstíráním s vroucím ethanolem, potom dvakrát s vroucím ethanolem, potom dvakrát s vroucím acetonem, reakční směs odstředí a kapalina nad sedimentem se oddělí dekantováním. Sušením zbylého pevného podílu se získá 0,547 g očekávané dikyseliny ve formě žlutého prášku o t. t. 298 až 300 ° (za rozkladu).

Analýza: pro $C_{19}H_{17}NO_7$

vypočteno:	61,5 % C,	4,6 % H,	3,79 % N;
nalezeno:	61,3 % C,	5,0 % H,	3,6 % N.

(g) Disodná sůl kyseliny 4,6-dioxo-1-ethyl-10-propyl-4H,6H-pyrano(3,2-g)chinolin-2,8-dikarboxylová

K suspenzi 4,098 g výše uvedené dikyseliny v 100 ml vody se přidá 1,82 g hydrogenuhlčitanu sodného, získaný roztok se filtruje a k filtrátu se přidává aceton, až se zcela vysráží produkt. Očekávaná disodná sůl se odfiltruje a sušením se získá 3,39 g bledě žlutého prášku.

Analýza pro $C_{19}H_{15}NNa_2O_7 \cdot 6,9\%H_2O$

vypočteno:	51,1 % C,	4,1 % H,	3,1 % N;
nalezeno:	51,1 % C,	4,3 % H,	3,0 % N.

Příklad 3

Dále uvedené sloučeniny se mohou rovněž připravit postupem, který je zde výše popsán:

1. 7-(3-methylbutyl)-4,10-dioxo-4H,10H-pyrano[2,3-f]-chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina, t. t. 246 až 248 °C (rozkl.),

2. 9-(3-methylbutyl)-(4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinolin-2,8-dikarboxylová kyselina, t. t. 302 až 304 °C (rozkl.),

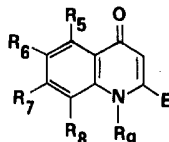
3. Disodná sůl 7-ethyl-4,10-dioxo-4H,10H-pyrano-[2,3-f]chinolin-2,8-dikarboxylové kyseliny.

Analýza pro $C_{16}H_9NNa_2O_7$, 14,4 % H_2O

vypočteno: 44,1 % C, 3,5 % H, 3,3 % N;
nalezeno: 44,1 % C, 3,7 % H, 3,2 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

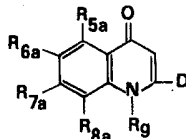
1. Způsob výroby derivátů pyranochinolinonkarboxylové kyseliny obecného vzorce I,



(I)

kde sousedící pár R_5 , R_6 , R_7 a R_8 tvoří řetězec $-COCH=CE-O-$ a zbylé ze symbolů R_5 , R_6 , R_7 a R_8 , jejichž významy mohou být totožné nebo různé, znamenají vodík, hydroxylovou, alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, halogen, alkenylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $-NR_1R_2$, kde symboly R_1 a R_2 , jejichž významy mohou být totožné nebo různé, znamenají vodík nebo alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, R_9 znamená vodík, alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku v alkylu, a E znamená karboxylovou skupinu,

nebo odpovídajících farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se selektivně hydrolyzuje nebo oxiduje sloučenina obecného vzorce II,



(II)

kde R_9 má výše uvedený význam,

R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} a R_{8a} mají stejné významy jako R_5 , R_6 , R_7 a R_8 s tou výhradou, že sousedící pár R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} a R_{8a} popřípadě znamená řetězec obecného vzorce $-COCH=C(D_1)O-$, a jeden nebo oba symboly D a D_1 znamenají skupinu, kterou lze hydrolyzovat nebo oxidovat na karboxylovou skupinu a druhý může znamenat karboxylovou skupinu a pokud je to nutné nebo žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na odpovídající farmaceuticky vhodnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá sloučenina obecného vzorce II, kde D znamená esterovou, amidovou nebo nitrilovou skupinu a hydrolyza se provádí v mírně alkalickém nebo mírně kyselém prostředí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá sloučenina obecného vzorce II, kde D znamená alkylovou skupinu a oxidace se provádí za použití kysličníku seleničitého.