

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202081

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

/22/ Přihlášeno 30 08 77
/21/ /PV 3853-78/

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/04
A 61 K 31/35

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

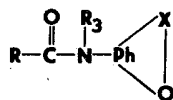
(72) Autor vynálezu FERRINI PIER GIORGIO dr., BINNINGEN /ŠVÝCARSKO/

(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ /ŠVÝCARSKO/

(54) Způsob výroby nových derivátů benzopyranu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů benzopyranu obecného vzorce I



(I)

v němž R znamená popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaným fenylalkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části esterifikovanou karboxylovou skupinu, Ph znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která obsahuje skupinu R-CO-NR₃- a která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem, X znamená skupinu vzorce -CO-CR₁=CR₂-, ve které R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaný fenylový nebo pyridylový zbytek nebo znamenající společně 3- až 5-členný alkylenový zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku a R₂ může znamenat také hydroxyskupinu, alkanoyloxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoyloxyskupinou nebo alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, a R₃ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, ve volné formě

202081

nebo ve formě solí, dále pak samotné nové sloučeniny, farmaceutické přípravky, které tyto sloučeniny obsahují a jejich použití.

Karboxyskupinou esterifikovanou alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylalkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanolové části, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem, je například methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy- a butoxykarbonyl.

Skupinu R-CO-NR₂- obsahující 1,2-fenyleneová skupina Ph může kromě této skupiny obsahovat ještě alespoň jeden, například jeden nebo dva, další substituenty, jakožto které přicházejí v úvahu, například alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jako dále uvedený, například methyl, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako dále uvedená, například methoxykupina, a halogeny, jako dále uvedené, například chlor.

Alkanoylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku je například skupina acetylová, propionyllová, butyrylová nebo pivaloylová.

Alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku etherifikovanou hydroxymethylovou skupinou je alkoxy-methylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxykupině a hydroxymethylovou skupinou esterifikovanou alkanovou kyselinou s 1 až 7 atomy uhlíku je alkanoyloxymethylová skupina obsahující 1 a 7 atomů uhlíku v alkanoylové části.

Alkanoyloxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku je například acetoxyskupina nebo propionyloxyskupina.

3- až 5-členný alkylenový zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku může být přímý nebo rozvětvený a je představován například 1,3-propylenovým zbytkem, 1,4-butylenovým zbytkem, 1,5-pentylenovým zbytkem nebo 2- nebo 3-methyl-1,4-butylenovým zbytkem.

Popřípadě, jak uvedeno, substituovaným fenylovým nebo pyridylovým zbytkem je například popřípadě methylem, methoxykupinou nebo chlorem substituovaný fenyl nebo pyridyl.

Pro shora uvedené a dále uvedené platí: popřípadě jak uvedeno substituovaným fenylem jako i fenylem v případě substituované benzoylové skupině nebo v benzoyloxykupině je například popřípadě jednou nebo několikrát, například jednou nebo dvakrát, substituovaný fenyl, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogeny, například jak jsou uvedeny dále, jakož i hydroxyskupina, jako je fenyl- o-, m- nebo p-tolyl, o-, m- nebo p-anisyl, o-, m- nebo p-chlorfenyl nebo 2,4-, 3,5- nebo 2,6-dichlorfenyl.

Popřípadě jak uvedeno substituovaným pyridylovým zbytkem je například popřípadě jednou nebo několikrát substituovaný pyridylový zbytek, jako 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl nebo 6-methoxy-2-pyridyl.

Alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a může být vázán v libovolné poloze, jako je methyl, ethyl, propyl nebo n-butyl nebo dále isopropyl, sek. nebo isobutyl.

Alkosyskupina s 1 až 7 atomy uhlíku, jakož i alkoxykupina v alkoxy-methylové skupině obsahující 1 až 7 atomů uhlíku v alkoxylové části obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a může být vázána v libovolné poloze, jako je methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, butoxykupina nebo amyl-oxyskupina.

Alkanoylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, jakož i alkanoylová skupina v alkanoyloxykupině s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může

mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je skupina acetylová, propionyllová, butyrylová nebo isobutyrylová.

Halogenem je například halogen s atomovým číslem až do 35, jako je fluor, chlor nebo brom.

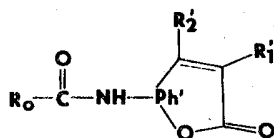
Solemi sloučenin obecného vzorce I, v němž R , R_1 nebo/a R_2 znamenají karboxylovou skupinu, jsou soli s báze, především příslušné farmaceuticky použitelné soli, jako jsou soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemí, například soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, dále amoniové soli s amoniakem a s aminy, jako s nižšími alkylaminy nebo hydroxy(nížejší)alkylaminy, například s trimethylaminem nebo s di- nebo tri-(2-hydroxyethyl)-aminem.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména vykazují antialergické účinky, které byly prokázány například na kryse v dávkách od asi 1 až do asi 100 mg/kg při orální aplikaci při testu na pasivní kožní anafylaxi (reakce PCA), který byl prováděn analogicky podle metody, kterou popsali Goose a Blair, Immunology, sv. 16, str. 749 (1969), přičemž pasivní kožní anafylaxe byla vyvolána způsobem, který popsal Ovary, Progr. Allergy, sv. 5, str. 459 (1958). Uvedené látky způsobují dále inhibici imunologicky indukovaného uvolňování histaminu, například z peritoneálních buněk krys infikovaných in vitro Nippostrongylus brasiliensis (srov. Dukor a další, Intern. Arch. Allergy (1976) v tisku).

Dále jsou zmíněné látky vysoce účinné při různých bronchokonstrikčních modelech, jak se dá prokázat například v rozmezí dávky od asi 1 do asi 3 mg/kg i.v. pomocí bronchokonstrikce u krysy, která byla vyvolána IgE-protilátkou a v rozsahu dávek od asi 1 mg/kg i.v. pomocí bronchokonstrikce u morčete, která byla vyvolána IgG-protilátkou. Sloučeniny podle vynálezu jsou tudíž použitelné jako prostředky k potlačování alergických reakcí, například k léčbě a profylaxi alergických onemocnění, jako je astma, a to jak astma vyvolané vnějšími faktory, tak i astma vyvolané vnitřními faktory, nebo dalších alergických onemocnění, jako je senná rýma, zánět spojivek, kopřivka a ekzémy.

Vynález se týká především sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená karboxyskupinu nebo karboxyskupinu esterifikovanou alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku, Ph znamená skupinu $R-CO-NR_3$ obsahující, popřípadě jak uvedeno dále substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu, X znamená skupinu $-CO-CR_1-CR_2-$, ve které R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako acetyl, alkylovou skupinu a 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl, nebo popřípadě jak uvedeno dále substituovaný fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek nebo společně představují tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu a R_2 může znamenat také hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, a R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty fenylového zbytku, 1,2-fenylenové skupiny Ph a pyridylového zbytku přicházejí v úvahu alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, halogen, jako chlor a hydroxyskupina, ve volné formě nebo ve formě soli.

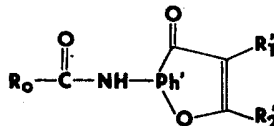
Vynález se dále týká zejména jednak sloučenin obecného vzorce Ia



(Ia)

a jednak sloučenin obecného vzorce Ib

(Ib)



v nichž

R znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako methoxy- nebo ethoxykarbonylovou skupinu,

Ph' znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_0-CO-NH$ a která je navíc popřípadě substituována, jak uvedeno dále,

R_1 a R_2 znamenají společně tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu nebo

R_1 znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako acetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu, nebo popřípadě jak uvedeno dále substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu a

R_2 znamená některý z významů uvedených pro R_1 nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, přičemž jako substituenty popřípadě substituované 1,2-fenylenové skupiny Ph' a substituovaného fenylového a pyridylového zbytku R_1 nebo/a R_2 přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylová skupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, halogen, jako chlor nebo/a hydroxyskupina,

vždy ve volné formě nebo ve formě soli.

Vynález se týká především jednak sloučenin obecného vzorce Ia, v němž

R_0 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině, jako methoxy- nebo ethoxykarbonylovou skupinu,

Ph' znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_0-CO-NH-$ a která je v některé z volných poloh popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo hydroxyskupinou,

R_1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu nebo acetylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, a

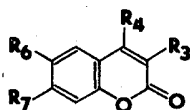
R_2 má některý z významů uvedených pro R_1 nebo znamená hydroxyskupinu,

a jednak sloučenin obecného vzorce Ib, v němž

R_0 a Ph' mají shora uvedené významy a

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, vždy ve volné formě nebo ve formě soli.

Vynález se týká zcela zvláště sloučenin obecného vzorce Ic



(Ic)

v němž

jeden ze zbytků R_6 a R_7 znamená skupinu vzorce $R'_0\text{-CO-NH-}$, ve které

R'_0 znamená karboxyskupinu nebo v druhé řadě alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části s celkem až 5 atomy uhlíku, jako je methoxy- nebo ethoxykarbonylová skupina,

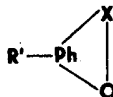
a druhý znamená vodík, a

R_3 a R_4 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu,

ve volné formě nebo ve formě soli.

Nové sloučeniny se mohou vyrábět o sobě známými metodami.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



(II)

v němž

R' znamená zbytek, který je oxidativně převeditelný na žádanou skupinu vzorce $\text{RCO-NR}_3\text{-}$,

R' oxiduje na skupinu vzorce $\text{RCO-NR}_3\text{-}$ a popřípadě se získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé složky a popřípadě se získaná sloučenina přemění na jinou sloučeninu vzorce I nebo/a získaná sůl se převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo se získaná solitvorná sloučenina převede na sůl.

Zbytkem převeditelným oxidativně na skupině $\text{RCO-NR}_3\text{-}$ je například skupina vzorce $\text{X}_2\text{-NR}_3\text{-}$, v němž X_2 představuje popřípadě hydratovanou glyoxyloylovou skupinu, která je převeditelná oxidativně na oxaloskupinu vzorce R-C(=O)- , v němž R znamená karboxyskupinu. Tuto skupinu je možno vytvořit výhodně v průběhu oxidační reakce, například z acylové skupiny případně alfa,beta-nenasycené nebo alfa,beta-dihydroxylované alifatické nebo aralifatické karboxylové kyseliny, glykolylové skupiny, která je popřípadě esterifikována na hydroxylové skupině nebo z glycylové skupiny, in situ nebo je možno ji uvolnit z některého jejího funkčního derivátu, například z jejího acetalu nebo iminu. Acylovými skupinami případně alfa,beta-nenasycených nebo alfa,beta-dihydroxylovaných karboxylových kyselin jsou například alkancylové skupiny, jako nižší alkancyl, například acetyl, acylové skupiny alfa,beta-nenasycených alifatických mono- nebo dikarboxylových kyselin, například akryloyl, krotonyl nebo acylová skupina popřípadě funkčně obměněné fumarové kyseliny nebo maleinové kyseliny,

acylové skupiny alfa,beta-nenasycených aralifatických karboxylových kyselin, například případně substituovaný cinnamoyl, nebo acylové skupiny alifatických alfa,beta-dihydrokarboxylových kyselin, jako je kyselina vinná, nebo monofunkčních karboxyderivátů, jako esterů nebo amidů těchto sloučenin.

Esterifikovanými glykolylovými skupinami jsou například glykolylové skupiny, které jsou esterifikovány na hydroxylové skupině minerální kyselinou, jako kyselinou halogenovodíkovou, například kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou, nebo karboxylovou kyselinou, například kyselinou octovou nebo popřípadě substituovanou benzoovou kyselinou. Acetalizovanými glyoxylovými skupinami jsou například glyoxylové skupiny acetalizované nižšími alkanoly nebo nižším alkandiolem, jako je dimethoxy-, diethoxy- nebo ethylendioxyacetyl. Iminy lyoxylových skupin jsou například popřípadě substituované N-benzyliminy nebo N-(2-benzothiazolyl)iminy těchto sloučenin.

Dalšími zbytky, které jsou oxidační cestou převeditelné na oxaloskupinu, jsou například popřípadě substituované 2-furoylové skupiny, které obsahují v poloze 5 acetalizovanou formylovou skupinu, jako diethymethylovou skupinu. Skupinami oxidovatelnými na oxaloaminoskupiny vzorce $R-C(=O)-$, v němž R znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu, jsou etherifikované glykolylové skupiny, jako nižší alkoxyacetylová skupina.

Zbytky, které jsou oxidovatelné na případně esterifikované nebo amidované oxaloaminoskupiny jsou dále popřípadě funkčně obměněné karboxymethylaminoskupiny, popřípadě karboxymethyleniminoskupiny, například vzorce $X_2-CH_2-NR_3-$, $R-CH_2-NR_3-$, popřípadě $R-CH=N$.

Oxidace se může provádět obvyklým způsobem reakcí s vhodným oxidačním činidlem. Vhodnými oxidačními činidly jsou zejména oxidačně účinné sloučeniny těžkých kovů, jako sloučeniny stříbra, například dusičnan stříbrný nebo pikolinát stříbrný, kyslíkaté kyseliny těžkých kovů, například čtyřmocného manganu, sedmimocného manganu, šestimocného chromu a šestimocného železa, nebo halogenů, popřípadě jejich anhydridy nebo soli, jako kyselina chromová, kysličník chromový, dvojjchroman draselný, manganistan draselný, kysličník manganitý, železan draselný, jodičnan sodný, jodistan sodný nebo octan olovičitý.

Reakce s těmito oxidačními činidly se provádí obvyklým způsobem, například v inertním rozpouštědle, jako je aceton, kyselina octová, pyridin nebo voda, nebo v směsi inertních rozpouštědel, výhodně ve vodné, při normální teplotě a podle potřeby za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotách od asi 0 do asi 100 °C. Oxidace případně etherifikovaných glykolylových skupin na případně esterifikované oxaloskupiny, se provádí například výhodně manganistanem draselným ve vodném pyridinu nebo acetonu při teplotě místnosti.

Acetalizované glyoxylové skupiny a iminoacetylové skupiny se výhodně oxidují za kyselých podmínek, například dvojjchromanem draselným v kyselině sírové. Acylové skupiny alfa,beta-dihydroxylovaných alifatických karboxylových kyselin, jako acylový zbytek kyseliny vinné, se oxidují výhodně kyselinou jodistou, zatímco oxidace glycylové skupiny se provádí železanem draselným v alkalickém prostředí, například při pH 10 až 13, například při pH 11,5, nebo organickými solemi stříbra, jako je pikolinát stříbrný. Skupiny vzorce $R-CH=N-$ se oxidují výhodně organickou peroxokyselinou, například kyselinou peroxooctovou nebo kyselinou m-chlorperoxobenzoovou, v inertním rozpouštědle, například methylenchloridu, chloroformu nebo benzenu.

Sloučenina obecného vzorce I získaná postupem podle vynálezu se může o sobě známým způsobem přeměnit na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Tak lze například volnou karboxylovou skupinu R esterifikovat na esterifikovanou karboxylovou skupinu R obvyklým způsobem, například působením diazoalkanu s 1 až 7 atomy uhlí-

ku, nebo trialkyloxoniové s 1 až 7 atomy uhlíku, trialkylkarboxoniové s 1 až 7 atomy uhlíku nebo dialkylkarboniové s 1 až 7 atomy uhlíku soli, jako hexachlorantimonátu nebo hexafluorfosfátu, nebo především reakcí s příslušným alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo s případně, jak uvedeno shora, substituovaným fenylalkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolu nebo reaktivním derivátem, jako esterem s karboxylovou kyselinou, esterem s kyselinou fosforitou, esterem s kyselinou siřičitou nebo esterem s kyselinou uhličitou, například s esterem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku, trialkylfosfitem s 1 až 7 atomy uhlíku, dialkylsulfitem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo pyrokarbonátem, nebo esterem s minerální kyselinou nebo sulfonovou kyselinou, například esterem s kyselinou chlorovodíkovou nebo s kyselinou bromovodíkovou, nebo esterem s kyselinou sírovou, s kyselinou benzensulfonovou, s kyselinou toluensulfonovou nebo s kyselinou methansulfonovou, příslušného alkoholu nebo s olefinem odvozeným od tohoto alkoholu.

Reakce s odpovídajícím alkoholem samotným se může provádět výhodně v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako protonové kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny borité, kyseliny benzensulfonové nebo/a kyseliny toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortrifluorid-etherátu, v inertním rozpouštědle, zejména v nadbytku použitého alkoholu a podle potřeby v přítomnosti činidla vázajícího vodu nebo/a za destilativního, například azeotropického, odstraňování vody vznikající při reakci nebo/a při zvýšené teplotě.

Reakce s reaktivním derivátem příslušného alkoholu se může provádět obvyklým způsobem, při použití esteru s karboxylovou kyselinou, s fosforitou kyselinou, se siřičitou kyselinou nebo s uhličitou kyselinou, jako výchozích látek, například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako některého se shora uvedených v inertním rozpouštědle, jako v aromatickém uhlovodíku, například v benzenu nebo toluenu, nebo v nadbytku použitého derivátu alkoholu nebo odpovídajícího alkoholu, podle potřeby za, například azeotropního, oddestilování vody vznikající při reakci. Používá-li se jako výchozích látek esterů s minerální kyselinou nebo esterů se sulfonovou kyselinou, pak se kyselina, která má být esterifikována, používá výhodně ve formě soli, například ve formě sodné soli nebo draselné soli, a pracuje se podle potřeby v přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla, jako anorganická báze, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného nebo vápenatého, nebo terciární organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, nebo/a v inertním rozpouštědle, jako některé ze shora uvedených terc. dusíkatých bází nebo polárního rozpouštědla, například v dimethylformamidu nebo/a při zvýšené teplotě.

Reakce s olefinem odvozeným od příslušného alkoholu se může provádět například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například Lewisovy kyseliny, například fluoridu boritého, sulfonové kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové, nebo především zásaditého katalyzátoru, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, výhodně v inertním rozpouštědle, jako v etheru, například v diethylesteru nebo tetrahydrofuranu.

Shora popsané přeměny volné na esterifikovanou karboxylovou skupinu R se však mohou provádět také tak, že se sloučenina vzorce I, v němž R znamená karboxylovou skupinu, převede nejdříve obvyklým způsobem na reaktivní derivát, například pomocí halogenidu fosforu nebo síry, například působením chloridu fosforitého nebo bromidu fosforitého, chloridu fosforečného nebo thionylchloridu, na halogenid kyseliny nebo reakcí s příslušným alkoholem nebo aminem na reaktivní ester, tj. ester se strukturou přitahující elektrony, jako je ester s fenolem thiofenolem, p-nitrofenolem nebo kyanmethylalkoholem nebo na reaktivní amid, například na amid odvozený od imidazolu nebo 3,5-dimethylpyrazolu, a získaný reaktivní derivát se pak obvyklým způsobem popsaným dále pro reesterifikaci, esterifikovaných karboxylových skupin R, uvádí v reakci s příslušným alkoholem, za vzniku žádané skupiny R.

Esterifikovaná karboxylová skupina R se může obvyklým způsobem, například hydrolýzou v přítomnosti katalyzátoru, například zásaditého nebo kyselého činidla, jako silné báze, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo minerální kyseliny, jako napří-

klad kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné, převádět na volnou karboxylovou skupinu R nebo například reakci s amoniakem nebo s odpovídajícím aminem, obsahujícím alespoň jeden atom vodíku, na amidovanou karboxylovou skupinu R.

Esterifikovaná karboxylová skupina R se může dále obvyklým způsobem, například reakcí se solí kovů, jako se solí sodnou nebo se solí draselnou, příslušného alkoholu nebo se samotným tímto alkoholem v přítomnosti katalyzátoru, například silné báze, jako například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné, nebo organické sulfonové kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortifluorid-etherátu, reesterifikovat na jinou esterifikovanou karboxylovou skupinu R.

Ve sloučenině získané postupem podle tohoto vynálezu lze dále hydroalkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a alkanoyloxy skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku R_2 vzájemně přeměnit.

Tak je možno například volnou hydroxylovou skupinu R_2 esterifikovat reakcí s výhodně funkčně obměněnou alkankarboxylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, například s kyselinou octovou, na alkanoyloxy skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a analogicky také na popřípadě jak uvedeno shora substituovanou benzoylovou skupinu R_1 nebo/a a R_2 nebo etherifikovat reakcí s alkylačním činidlem s 1 až 7 atomy uhlíku, na alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku R_1 nebo/a R_2 .

Funkčně obměněnou alkanovou kyselinou s 1 až 7 atomy uhlíku je přitom například anhydrid, jako symetrický anhydrid, nebo anhydrid s halogenovodíkovou, jako chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou, reaktivní ester, tj. ester se strukturou přitahující elektrony, jako je například fenylester, p-nitrofenylester nebo kyanmethylester alkankarboxylové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanové části, nebo reaktivní amid, například N-alkanoylimidazol s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části nebo N-alkanoyl-3,5-dimethylpyrazol s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části.

Alkylačními činidly s 1 až 7 atomy uhlíku jsou například reaktivní esterifikované alkanoly s 1 až 7 atomy uhlíku, jako alkanoly s 1 až 7 atomy uhlíku esterifikované minerální kyselinou, například jodovodíkovou, chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou nebo kyselinou sírovou, organickou sulfonovou kyselinou, například p-toluen-, p-brombenzen-, benzen-, methan-, ethan- nebo ethansulfonovou kyselinou, nebo fluorsulfonovou kyselinou, jakož i diazoalkany s 1 až 7 atomy uhlíku.

Jako etherifikační činidla lze uvést zejména alkylchloridy s 1 až 7 atomy uhlíku, odpovídající jodidy a bromidy, například methyljodid, dialkylsulfáty s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylech, například dimethyl- nebo diethylsulfát nebo methylfluorsulfonát, alkylsulfonáty s 1 až 7 atomy uhlíku, jako jsou alkylsulfonáty s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylsulfonát, p-toluen-, p-brombenzen-, methan- nebo ethansulfonáty, jako i diazomethan.

Tyto reakce je možno provádět obvyklým způsobem, při reakci s diazoalkanem s 1 až 7 atomy uhlíku například v inertním rozpouštědle, jako v etheru, například v tetrahydrofuranu, nebo při použití reaktivních esterifikovaných alkanolů s 1 až 7 atomy uhlíku, například v přítomnosti báze, například hydroxidu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo terciární nebo kvartérní dusíkaté báze, například pyridinu, alfa-pikolinu, chinolinu, triethylaminu, nebo tetraethyl- nebo benzyltriethylamoniumhydroxidu, nebo/a rozpouštědla obvyklého pro příslušnou reakci, které může být představováno také nadbytkem funkčního derivátu kyseliny používaného pro esterifikaci, například anhydridu nebo chloridu alkanové kyseliny se 2 až 7 atomy uhlíku, nebo alkylhalogenidu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfátu s 1 až 7 atomy uhlíku, které se používají například pro etherifikaci, nebo/a jako báze kondenzačního činidla používané terc. dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, popřípadě za zvýšené teploty.

Doporučit lze zejména methylyaci pomocí methyljodidu ve směsi amylalkoholu a uhlíčitanu

draselného při teplotě varu, jakož i acylaci pomocí anhydridu alkanové kyseliny se 2 až 7 atomy uhlíku při teplotě 50 až 150 °C nebo pomocí alkanoylchloridu se 2 až 7 atomy uhlíku v pyridinu nebo ve směsi pyridinu a triethylaminu při teplotách mezi -20 a +100 °C.

Obráceně je také možno alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo především alkanoyloxy skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku popřípadě případně substituovanou benzyloxy skupinu ve významu R_2 , přeměnit na hydroxy skupinu, například v přítomnosti kyselého činidla, kyseliny halogenovodíkové, například kyseliny jodovodíkové, v inertním rozpouštědle, například v ethanolu nebo kyselině octové.

Dále je možno ve sloučenině získané postupem podle vynálezu nahradit alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu ve významu symbolu R_2 nebo/a především R_1 vodíkem. Tak lze alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu odštěpit obvyklým způsobem, jako působením zásadických činidel, jako alkálií, například zředěného hydroxidu sodného nebo především roztoku uhličitanu sodného, výhodně asi 5% roztokem uhličitanu sodného.

Nové sloučeniny se mohou, vždy podle volby výchozích látek a pracovních postupů, vyskytovat ve formě některého z možných isomerů nebo jejich směsi, například ve formě isomerů co do orientace X, dále vždy podle počtu asymetrických atomů uhlíku jako čisté optické isomery, jako antipody nebo jako směsi isomerů, jako racemáty, směsi diastereoisomerů nebo jako směsi racemátů.

Získané směsi isomerů s přihlédnutím k orientaci X, směsi diastereoisomerů a směsi racemátů se mohou dělit na základě fyzikálněchemických rozdílů složek známým způsobem na čisté isomery, diastereoisomery nebo racemáty, například chromatografií nebo/a frakční krystalizací.

Získané racemáty se dají dále podle známých metod rozložit na optické antipody, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů, nebo reakcí kyselého reakčního produktu s opticky aktivní bází, která tvoří s racemickou kyselinou soli a rozdělením tímto známým způsobem získaných solí, například na základě jejich rozdílné rozpustnosti, na diastereoisomery, ze kterých se mohou působením vhodných činidel uvolnit antipody. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Získané volné sloučeniny vzorce I, například takové, ve kterých R znamená karboxylovou skupinu, se mohou převádět na soli o sobě známým způsobem, kromě jiného působením báze nebo vhodné soli karboxylové kyseliny, obvykle v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla.

Získané soli se mohou přeměnit o sobě známým způsobem na volné sloučeniny, například reakcí s kyselým činidlem, jako s minerální kyselinou.

Tyto sloučeniny včetně svých solí se mohou získávat také ve formě svých hydrátů nebo včetně rozpouštědla používaného ke krystalizaci.

V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se v části předchozí i následující rozumí volnými sloučeninami nebo jejich solemi podle smyslu a účelu popřípadě také příslušné soli, popřípadě volné sloučeniny.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se jako výchozí látky používá sloučeniny, která byla získána jako meziprodukt na libovolném stupni postupu a provedou se chybějící stupně, nebo při nichž se výchozí látka používá ve formě soli nebo/a racemátu, popřípadě antipód nebo se zejména tvoří za reakčních podmínek.

Výchozí látky jsou známe, nebo se mohou, pokud jsou nové, vyrábět o sobě známými metodami.

Tak lze výchozí látky obecného vzorce II vyrábět například tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa



v němž

Ph, X a R_3 mají shora uvedený význam, nebo na její adiční sůl s kyselinou působit odpovídající kyselinou obecného vzorce III



v němž

X_2 má shora uvedený význam, nebo jejím funkčním derivátem, načež se popřípadě takto získaná sloučenina převede na jinou sloučeninu vzorce II.

Funkčními deriváty kyselin vzorce III jsou především esterifikované, amidované nebo anhydridizované karboxylové skupiny, jako nižší alkoxykarbonylová skupina, popřípadě substituovaná karbamoylová skupina, například karbamoyl nebo imidezoly-1-karbonylová skupina, nebo halogenkarbonylová skupina, například chlor- nebo bromkarbonylová skupina, nebo deriváty kyseliny obsahující skupinu vzorce $-\text{CON}_3$ nebo $\text{CON}_2^+ \text{Hal}^-$.

Jako příklady kyselin vzorce III a jejich funkčních derivátů lze zejména uvést: kyselinu glykolovou a její nižší alkylestery, popřípadě odpovídající laktidy, nižší alkylestery, jako ethylestery mono- nebo di(nižší)alkoxyoctové kyseliny, například ethylester ethoxy- nebo diethoxyoctové kyseliny, halogenacetanhydridy, jako chloracetanhydrid nebo chloracetylchlorid a kyselinu vinnou, popřípadě anhydrid 2,3-diacetoxyjantarové kyseliny, dále cinnamoylchlorid, acetylchlorid a glycin.

Reakce sloučenin vzorce II s kyselinami vzorce III a jejich deriváty se může provádět obvyklým způsobem, například v přítomnosti činidla vázajícího vodu, jako anhydridu kyseliny, například kysličníku fosforečného, nebo dicyklohexylkarbodiimidu, nebo kondenzačního činidla, například kyselého nebo zásaditého kondenzačního činidla, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, nebo hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu.

Při reakci s anhydridem kyseliny, jako s chloridem kyseliny, se výhodně používá jako kondenzačního činidla organické dusíkaté báze. Reakce s karboxylovými kyselinami se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázajícího vodu. Podle potřeby se pracuje vždy v inertním rozpouštědle, při teplotě místnosti nebo za chlazení nebo za zahřívání, například v rozmezí teplot od asi 0 až do 100 °C, v uzavřené nádobě nebo/a pod inertním plynem, například dusíkem.

Analogickým způsobem je možno vyrábět sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená skupinu $\text{R}-\text{CH}=\text{N}-$, kondenzací s případně esterifikovanou nebo amidovanou glyoxylovou kyselinou.

Sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená skupinu $-\text{NHR}_3-\text{X}_2$ a X_2 znamená glyoxyloylovou skupinu, se mohou dále vyrábět tím, že se odpovídající halogen-, jako bromacetylderivát zahřívá s hexamethylentetraminem, výhodně ve vodném alkoholu nebo se oxiduje tetrafluoro-

borátem stříbrným v dimethylsulfoxidu. Analogickým způsobem je možno také chloracetylderivát oxidovat dvojchromanem draselným v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné v přítomnosti dicyklohexyl-19-crown-6-etheru. Sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená skupinu X_2-NHR_3 a X_2 znamená iminoacetyllovou skupinu, například popřípadě substituovanou benzyliminoacetyllovou skupinu, se mohou vyrábět za použití odpovídajících glycylderivátů jako výchozích látek, tím, že se tyto glycylderiváty uvádějí v reakci s příslušnou karbonylovou sloučeninou, například s benzaldehydem, a takto získaný meziprodukt, například benzylidenglycylderivát, se přesmykne; výhodně za reakčních podmínek.

Při postupu podle vynálezu se výhodně používá takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, které byly na začátku označeny jako zvláště cenné.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vzorce I podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky použitelnou sůl. U farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedná o takové, které jsou určeny pro topikální a lokální, jakož i enterální, jako orální nebo rektální, jakož i parenterální aplikaci a k inhalaci pro teplokrevné a obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem.

Dávka účinné látky závisí na druhu teplokrevného jedince, na stáří a individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

Nové farmaceutické přípravky obsahují například od asi 10 do asi 95 %, výhodně od asi 20 do asi 90 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu jsou například takové, které se vyskytují ve formě aerosolu nebo sprayů nebo v dávkovatelných jednotkách, jako je dražé, tablety, kapsle nebo čípky, dále ampule.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísících, granulacních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak je možno získat farmaceutické přípravky pro orální aplikaci tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje, a směs, popřípadě granulát, je-li to žádoucí nebo je-li to nutné, po přidání vhodných pomocných látek, se zpracuje na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, přípravky na bázi celulózy nebo/a fosforečnanů vápenatých, například fosforečnan vápenatý nebo kyselý fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatělý škrob, pšeničný škrob, například zmazovatělý kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob nebo bramborový škrob, želatina, tragant, methylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidon, nebo/a popřípadě látky umožňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesílený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný.

Pomocnými prostředky jsou především prostředky k regulaci tekutosti a lubrikátory, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které jsou popřípadě rezistentní vůči žaludeční šťávě, přičemž obsahují kromě jiného koncentrované roztoky cukrů, které mohou ještě obsahovat popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a kysličník titaničitý. Používá se roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel nebo k výrobě povlaků rezistentních vůči žaludeční šťávě, roztoků vhodných přípravků na bázi celulózy, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. K tabletám nebo k povlakům jader dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími, orálně aplikovatelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako je glycerin nebo

sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojidly, jako jsou škroby, nebo/a lubrikátory, jako je mastek nebo hořečnatá sůl kyseliny stearové, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základová hmota pro přípravu čípků se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou; jako základové hmoty přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci se hodí především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, jako jsou odpovídající olejovité suspenze pro injekční aplikaci, přičemž se používá vhodných lipofilních rozpouštědel nebo prostředí, jako jsou mastné oleje, například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, jako je například ethyloleát nebo triglyceridů nebo vodné suspenze vhodné pro injekční aplikaci, které obsahující látky zvyšující viskozitu, jako je například natriumkarboxymethylcelulóza, sorbit nebo/a dextran a popřípadě také stabilizátory.

Inhalačními přípravky pro léčení dýchacích cest nasální nebo bukalní aplikací jsou například aerosoly nebo spraye, které mohou obsahovat farmakologicky účinnou látku dispergovanou ve formě pudru nebo ve formě kapek roztoku nebo suspenze. Přípravky s vlastnostmi dispergovaného pudru obsahují kromě účinné látky obvykle kapalný propellant s teplotou varu nižší, než je teplota místnosti a popřípadě nosné látky, jako jsou kapalné nebo pevné neionogenní nebo anionické povrchově aktivní prostředky nebo/a pevná ředidla.

Přípravky, ve kterých je farmakologicky účinná látka přítomna v roztoku, obsahují kromě této účinné látky vhodný propellant, dále, pokud je to nutné, přídavné rozpouštědlo nebo/a stabilizátor. Místo propellantu se může používat také vzduch pod tlakem, přičemž se tento tlakový vzduch může získávat pomocí vhodných stlačovacích a uvolňovacích zařízení podle potřeby.

Farmaceutické přípravky pro topikální a lokální použití jsou například pro léčbu pokožky představovány koupelemi a krémy, které obsahují kapalnou nebo polopevnou emulzi oleje ve vodě nebo vody v oleji, a mastmi (přičemž tyto masti obsahují výhodně konzervační činidlo), pro léčbu očí jsou představovány očními kapkami, které obsahují účinnou látku ve vodném nebo olejovitém roztoku a očními mastmi, které se výhodně připravují ve sterilní formě, pro ošetřování nosu pudry, aerosoly a sprayi (podobně shora popsány pro ošetřování dýchacích cest), jakož i hrubým pudrem, který se aplikuje rychlou inhalací nosními otvory, a nosními kapkami, které obsahují účinnou sloučeninu ve vodném nebo olejovitém roztoku, nebo pro lokální aplikaci k ošetření ústní sliznice bonbóny, které obsahují účinnou látku ve hmotě tvořené obecně z cukru a arabské gumy nebo tragantu, a ke kterým se mohou přidávat chuťové přísady, jakož i pastilkami, které obsahují účinnou látku v inertní hmotě, například ze želatiny a glycerinu nebo cukru a arabské gumy.

Vynález se rovněž týká použití nových sloučenin vzorce I a jejich solí jako farmakologicky účinných sloučenin, zejména jako antialergik, výhodně ve formě farmaceutických přípravků. Denní dávka, která se aplikuje teplokrevným jedincům o hmotnosti asi 70 kg, činí asi 200 mg až asi 1 200 mg.

Následující příklady ilustrují shora popsany vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

1 g 7-Hydroxyacetamido-4-methylkumarinu se rozpustí v 60 ml acetonu a roztok se míchá s 1 g manganistanu draselného v 50 ml vody při teplotě místnosti po dobu 40 hodin. 7-oxaloamino-4-methylkumarin se extrahuje 2 N roztokem hydroxidu sodného a produkt se vysráží okyselením. Produkt taje při 238 °C za rozkladu.

Výchozí látku lze vyrobit následovně: 8,7 g 7-Amino-4-methylkumarinu se pod atmosférou dusíku míchá v baňce s kulatým dnem spolu s 7,6 g glykolové kyseliny při teplotě olejové lázně 150 až 160 °C. Po asi 30 minutách reakční hmota krystalicky ztuhne. Proveďte se zředění vodou, filtrace a produkt se překrystaluje z 200 ml dimethylformamidu a 100 ml ethanolu. Získá se 7-hydroxyacetamido-4-methylkumarin o t.t. 253 až 254 °C.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit následující sloučeniny:

7-oxaloamino-4,6-dimethylkumarin, t.t. 250 až 251 °C (rozklad);
 7-methoxyoxalylamino-3,4-tetramethylenkumarin, t.t. 231 až 232 °C;
 7-oxaloamino-3,4-tetramethylenkumarin, t.t. 235 °C (rozklad);
 6-methoxyoxalylamino-3-(2-pyridyl)kumarin, t.t. 240 až 242 °C (rozklad);
 7-methoxyoxalylamino-3-acetyl-4-hydroxykumarin, t.t. 205 až 206 °C (rozklad);
 6-oxaloamino-3-(2-pyridyl)kumarin, t.t. 240 °C (dihydrát; rozklad);
 8-methoxyoxalylaminokumarin, t.t. 222 až 223 °C;
 8-oxaloamino-4-methyl-7-methoxykumarin, t.t. 221 až 222 °C;
 6-oxaloaminokumarin;
 7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarin, t.t. 248 až 251 °C;
 7-methoxyoxalylamino-4,6-dimethylkumarin, t.t. 222 až 225 °C;
 7-methoxyoxalylamino-3-fenylkumarin, t.t. 250 až 252 °C;
 6-methoxyoxalylaminokumarin, t.t. 239 až 241 °C;
 7-methoxyoxalylamino-3,4-dimethylkumarin, t.t. 258 až 260 °C;
 7-ethoxyoxalylamino-4-methylkumarin, t.t. 218 až 220 °C;
 7-oxaloamino-3,4 dimethylkumarin, t.t. 233 °C;
 7-methoxyoxalylamino-4-methyl-N-ethylkumarin, t.t. 136 až 138 °C;
 7-oxaloamino-4-methyl-N-ethylkumarin, t.t. 142 °C;
 7-methoxyoxalylamino-N,4-dimethylkumarin, t.t. 164 až 165 °C;
 7-oxaloamino-N,4-dimethylkumarin, t.t. 162 až 164 °C;
 8-methoxyoxalylamino-4-methyl-7-methoxykumarin, t.t. 228 až 229 °C;
 6-methoxyoxalylamino-4-methyl-7-hydroxykumarin, t.t. 270 °C;
 6-oxaloamino-4-methyl-7-hydroxykumarin, t.t. nad 270 °C;
 6-methoxyoxalylamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. 242 až 244 °C;
 6-oxaloamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. nad 265 °C;
 7-methoxyoxalylamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. 228 až 229 °C;
 7-oxaloamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. 234 až 240 °C;
 7-methoxyoxalylamino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. 239 °C;
 7-oxaloamino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, t.t. 243 °C.

P ř í k l a d 2

3 g 7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu se suspendují v 50 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a suspenze se míchá 2,5 hodiny při teplotě 30 až 35 °C. Získá se čirý roztok, který se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z acetonu. Takto se získá 2,6 g 4-methyl-7-oxaloaminokumarinu o t.t. 236 až 238 °C (rozklad). Sodná sůl taje nad 300 °C.

P ř í k l a d 3

Tablety, které obsahují 0,1 g 7-oxaloamino-4-methylkumarinu, se připraví následujícím způsobem:

Složení (pro 1 000 tablet)	
7-oxaloamino-4-methylkumarin	100 g
laktóza	50 g
pšeničný škrob	73 g
koloidní kyselina křemičitá	13 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	2 g
mastek	12 g
voda	podle potřeby

7-oxaloamino-4-methylkumarin se smísí s jedním dílem pšeničného škrobu, s laktózou a s koloidní kyselinou křemičitou s směs se proseje sítím. Další díl pšeničného škrobu se zmazovává pomocí pětinasobného množství vody na vodní lázni a shora uvedená prášková směs se prohněte s tímto zmazovatělným škrobem, až vznikne slabě plastická hmota. Plastická hmota se protlačí sítím o velikosti otvorů asi 3 mm, vysuší se a získaný suchý granulát se znovu protluče sítím. Potom se přimísí zbývající pšeničný škrob, mastek a hořečnatá sůl kyseliny stearové a získaná směs se slisuje na tablety o hmotnosti 0,25 g (opatřené rýhou).

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety obsahující vždy 100 mg některé ze sloučenin obecného vzorce I, které jsou uvedeny v příkladech 1 a 2.

P ř í k l a d 4

Asi 2% vodný roztok účinné látky podle vynálezu ve volné formě nebo ve formě sodné soli, rozpustné ve vodě, vhodný k inhalaci, se může vyrobit například o následujícím složení:

Složení:	
účinná látka, například 4-methyl-7-oxaloaminokumarin	2 000 mg
stabilizátor, například dvojsodná sůl ethylenamintetraoctové kyseliny	10 mg
konzervační činidlo, například benzalkoniumchlorid	10 mg
voda, čerstvě destilovaná	do 100 ml

Výroba:

Účinná látka se rozpustí za přídavku ekvimolárního množství 2 N roztoku hydroxidu sodného v čerstvě destilované vodě. Potom se přidá stabilizátor a konzervační činidlo. Po úplném rozpuštění všech složek se získaný roztok doplní na 100 ml, naplní se do lahviček, a ty se plynotěsně uzavřou.

P ř í k l a d 5

Asi 2% roztok ve vodě rozpustné účinné látky ve formě volné nebo ve formě sodné soli, vhodný k inhalaci, se může připravit například o následujícím složení:

Složení:	
účinná látka, například sodná sůl 3,4-dimethyl-7-oxaloaminokumarinu	2 000 mg
stabilizátor, například dvojsodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny	10 mg
konzervační činidlo, například benzalkoniumchlorid	10 mg
voda, čerstvě destilovaná	do 100 ml

Výroba:

Účinná látka se rozpustí v čerstvě destilované vodě. Potom se přidá stabilizátor a kon-

zervační činidlo. Po úplném rozpuštění všech složek se získaný roztok doplní na 100 ml a plní se do lahviček, které se plynotěsně uzavřou.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také 2% roztoky pro inhalaci, které obsahují jako účinnou látku reakční produkt z příkladu 1 a 2.

P ř í k l a d 6

Kapsle obsahující asi 25 mg účinné látky podle vynálezu, vhodné k insulfaci, se mohou vyrobit například o následujícím složení:

Složení:

účinná látka, například 7-methoxyoxalylemino-4-methylkumarin	25 mg
laktóza, jemně rozemletá	25 mg

Výroba:

Účinná látka a laktóza se důkladně promísí. Získaný prášek se potom proseje sítím a plní se po částech vždy po 50 mg do 1 000 želatinových kapslí.

P ř í k l a d 7

Kapsle obsahující asi 25 mg účinné látky podle vynálezu, vhodné pro insulfaci, se mohou vyrobit například o následujícím složení:

účinná látka, například 3,4-dimethyl-7-oxaloaminokumarin	25 mg
laktóza, jemně rozemletá	25 mg

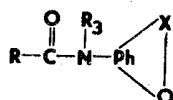
Výroba:

Účinná látka a laktóza se důkladně promísí. Získaný prášek se proseje sítím a po částech vždy po 40 mg se plní do 1 000 želatinových kapslí.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také kapsle pro insulfaci, obsahující vždy některý jiný reakční produkt z příkladu 1 a 2 jako účinnou látku.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů benzopyranu obecného vzorce I

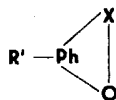


(I),

v němž R znamená popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaným fenylalkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části esterifikovanou karboxylovou skupinu, Ph znamená 1,2-fenyleneovou skupinu, která obsahuje skupinu R-CO-NR₃- a která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem, X znamená skupinu vzorce -CO-CR₁=CR₂-, ve které

R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaný fenylový nebo pyridylový zbytek nebo znamenají

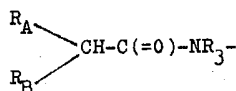
společně 3 až 5členný alkylenový zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku a R_2 může znamenat také hydroxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoyloxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



(II),

v němž Ph a X mají shora uvedený význam a R' znamená zbytek, který je oxidativně převeditelný na žádanou skupinu vzorce RCO-NR_3- , nebo v její soli, oxiduje skupina R' na skupinu vzorce RCO-NR_3- , načež se popřípadě získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé složky a popřípadě se získaná sloučenina přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo/a získaná solitvorná sloučenina se převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená skupinu vzorce IIa



(IIa),

kde R_A znamená popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaným fenylalkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části etherifikovanou hydroxyskupinu a R_B znamená vodík, nebo R_A a R_B představují popřípadě etherifikovanou hydroxyskupinu nebo společně alkylendioxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo oxoskupinu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se ve výchozí látce oxiduje skupina vzorce IIa, v němž R_A znamená hydroxyskupinu a R_B znamená vodík nebo hydroxyskupinu nebo R_A a R_B znamenají etherifikovanou hydroxyskupinu nebo společně alkylendioxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo oxoskupinu, na skupinu vzorce $\text{HOOC-C}(=\text{O})-\text{NR}_3-$.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se ve výchozí látce oxiduje skupina vzorce IIa, v němž R_A znamená popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovaným fenylalkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části etherifikovanou hydroxyskupinu s R_B znamená vodík, na skupinu vzorce $R_A-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_3-$.

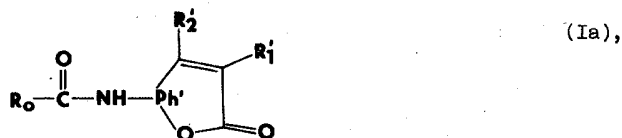
5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se oxidace provádí reakcí se sloučeninou čtyřmocného nebo sedmimocného manganu.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se oxidace provádí reakcí se sloučeninou sedmimocného manganu, jako s manganistanem draselným, v organickém rozpouštědle obsahujícím vodu, například ve vodném acetonu nebo ve vodném pyridinu.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, Ph znamená 1,2-fenylovou skupinu, která obsahuje skupinu R-CO-NR_3- a která je popřípadě jak uvedeno dále, substituována, X znamená skupinu $-\text{CO-CR}_1=\text{CR}_2-$, ve které R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo popřípadě jak uvedeno dále substituovaný fenylový nebo pyridylový zbytek nebo společně představují tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu a R_2 může znamenat také hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu

s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty fenylového zbytku, 1,2-fenyletové skupiny Ph a pyridylového zbytku, přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen a hydroxyskupina.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ia

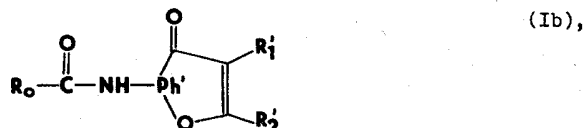


v němž R_0 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxy skupině, Ph' znamená skupinu 1,2-fenyletovou, která obsahuje skupinu $R_0-CO-NH-$ a navíc je popřípadě, jak uvedeno dále, substituována, R_1 znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu a R_2 má význam uvedený pro R_1 nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty přidavně substituované 1,2-fenyletové skupiny Ph' a substituovaného fenylového a pyridylového zbytku R_1 nebo/a R_2 přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogen, ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin vzorce IIa

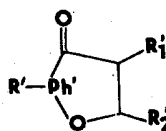


v němž Ph' , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, nebo jejich solí.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ib



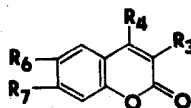
v němž R_0 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem až 5 atomy uhlíku, Ph' znamená 1,2-fenyletovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_0-CO-NH-$ a která je v jedné z volných poloh popřípadě substituována alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem, R_1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu vždy s až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, a R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IIb



(IIb),

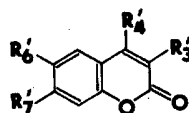
v němž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2 a Ph' , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo její soli.

10. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ic,



(Ic),

v němž jeden ze zbytků R_6 a R_7 znamená skupinu vzorce $R_0-CO-NH-$, v němž R_0 znamená karboxy-skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s celkem až 5 atomy uhlíku, a druhý znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_3 a R_4 znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IIc



(IIc),

v němž R_3' má význam symbolu R_3 nebo znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4' má význam symbolu R_4 nebo znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jeden ze zbytků R_6' a R_7' má význam symbolu R' , přičemž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a druhý znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její soli.

11. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, k výrobě 7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu, 3,4-dimethyl-7-methoxyoxalylaminokumarinu, 6-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu, 2,3-dimethyl-6-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 7-methoxyoxalylamino-3-methyl-2-fenyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu nebo 3-acetyl-4-hydroxy-7-methoxy-oxalylaminokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 7- R' -4-methylkumarinu, 7- R' -3,4-dimethylkumarinu, 6- R' -4-methylkumarinu, 6- R' -2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 7- R' -3-methyl-2-fenyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu nebo 3-acetyl-7- R' -4-hydroxykumarinu, v nichž R' má význam uvedený v bodě 1, 2 nebo 3, nebo jejich soli.

12. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 7-hydroxy-4-methyl-6-oxaloaminokumarinu, 2,3-dimethyl-7-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 3-methyl-7-oxaloamino-2-fenyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 7-oxaloamino-3-(2-pyridyl)kumarinu, 7-methoxy-4-methyl-8-oxaloaminokumarinu nebo 6-oxaloaminokumarinu nebo solí uvedených sloučenin, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 6- R' -4-methyl-7-hydroxykumarinu, 7- R' -2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 7- R' -3-methyl-2-fenyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 7- R' -3-(2-pyridyl)kumarinu, 8- R' -7-methoxy-4-methylkumarinu nebo 6- R' -kumarinu nebo jejich soli, přičemž R' má význam uvedený v bodě 1, 2 nebo 3.

13. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 7-methoxy-8-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu, 7-hydroxy-6-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu, 2,3-dimethyl-7-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, 6-methoxyoxalylamino-3-(2-pyridyl)kumarinu nebo 8-methoxyoxalylaminokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 8-R'-7-methoxy-4-methylkumarinu, 6-R'-7-hydroxy-4-methylkumarinu, 7-R'-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu nebo 6-R'-3-(2-pyridyl)kumarinu nebo 7-amino-4-methylkumarinu nebo soli uvedených sloučenin, přičemž R' má význam uvedený v bodě 1, 2 nebo 3.

14. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 4-methyl-7-methoxyoxalylaminokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 4-methyl-7-methoxyacetylaminokumarinu.

15. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 4,6-dimethyl-7-methoxyoxalylaminokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 4,6-dimethyl-7-methoxyacetylaminokumarinu.

16. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 3,4-tetramethylen-7-methoxyoxalylaminokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 3,4-tetramethylen-7-methoxyacetylaminokumarinu.

17. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 4-methyl-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 4-methyl-7-glyoxyloylaminokumarinu, popřípadě 4-methyl-7-hydroxyacetylaminokumarinu.

18. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 4,6-dimethyl-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 4,6-dimethyl-7-glyoxyloylaminokumarinu, popřípadě 4,6-dimethyl-7-hydroxyacetylaminokumarinu.

19. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, k výrobě 3,4-tetramethylen-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 7-glyoxyloylamino-, popřípadě 7-hydroxyacetyl-amino-3,4-tetramethylenkumarinu.