



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.10. 78 (P. 210 173)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16. 12. 80

Opis patentowy opublikowano: 15. 03. 1983

Int. Cl.³ C07D 491/052

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Fisons Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piranochinolinonu

1

2

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piranochinolinonu o wzorze 1, w którym dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_5 , R_6 , R_7 i R_8 tworzą łańcuch $-\text{COCH}=\text{CE-O}-$, zaś pozostałe z podstawników R_5 , R_6 , R_7 i R_8 mogą być identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową, alkilową, atom chlorowca, grupę alkenylową, alkoksylową lub grupę o wzorze $-\text{NR}_1\text{R}_2$, w którym R_1 i R_2 mogą być identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową, R_9 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową lub fenylo-alkilową zaś E oznacza grupę karboksylową i dopuszczalnych farmaceutycznie pochodnych tych związków.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 lub ich dopuszczalnych farmaceutycznie pochodnych według wynalazku, polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_g ma wyżej podane znaczenie, R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} , oznaczają to samo co R_5 , R_6 , R_7 i R_8 wyżej, z tym, że dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} i R_{8a} oznaczają łańcuch o wzorze $-\text{COCH}=\text{C}(\text{D}_1)\text{O}-$, zaś jeden lub oba podstawniki D i D_1 oznaczają grupę zdolną do hydrolizy z wytworzeniem grupy karboksylowej, drugi natomiast z nich oznacza grupę karboksylową poddaje się selektywnej hydrolizie i ewentualnie przekształca otrzymany związek o wzorze 1 w farmaceutycznie dopuszczalną pochodną.

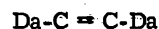
D może oznaczać na przykład grupę estrową, grupę halogenku kwasowego, grupę amidową lub ni-

trylową, które można poddać hydrolizie z wytworzeniem grupy karboksylowej.

Hydrolizę przeprowadza się znanymi metodami, na przykład w środowisku słabo zasadowym, np. przy użyciu węgla sodowego, wodorotlenku sodowego, kwaśnego węgla sodowego, lub też w środowisku kwaśnym, np. stosując mieszaninę wodnego roztworu dioksanu i kwasu solnego lub roztwór bromowodoru w kwasie octowym.

Hydrolizę prowadzi się w temperaturze od 25° do 120° w zależności od stosowanych środków.

Substraty wytwarza się poddając reakcji związek o wzorze 4, w którym R_g , R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} i R_{8b} określone są jak wyżej z tym, że dwa sąsiadujące podstawniki R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} i R_{8b} oznaczają atom wodoru lub grupę $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CH}-\text{COOH}$ ze związkiem o wzorze



w którym Da oznacza podstawnik estrowy, z uzyskaniem mieszaniny związków o wzorach 5 i 6, w których R_g , Da, R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} i R_{8b} mają wyżej podane znaczenie.

Podstawniki Da w związkach o wzorach 5 i 6 można znanymi metodami przekształcić w podstawniki D, a otrzymane związki poddać cyklizacji w znanych warunkach otrzymując związek o wzorze 2.

Korzystny sposób polega na cyklizacji związków

o wzorach 5 i 6, w wyniku czego otrzymuje się związek o wzorze 2, w którym D oznacza grupę estrówą, a otrzymany związek o wzorze 2 poddaje się bezpośrednio reakcji lub też przekształca się w znany sposób podstawnik D w grupę halogenku kwasowego, grupę amidową lub nitrylową.

Izomer fumaranu o wzorze 6 (lub odpowiedni związek, we wzorze którego Da przekształcone jest w D) jest jedynym izomerem ulegającym cyklizacji z wytworzeniem żadanego produktu o wzorze 2.

Ilościowy stosunek obu izomerów można łatwo określić metodą spektroskopii NMR i stwierdza się, że na ogół żądana pochodna kwasu fumarowego stanowi mniejszą część w mieszaninie izomerów otrzymanych w tej reakcji.

Związek o wzorze 3, w którym dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_5c , R_6c , R_7c i R_8c oznaczają grupę o wzorze $-COCH_2COCOR''$ i grupę o wzorze $-OM'$ lub atom chlorowca, otrzymuje się w reakcji związku o wzorze 7, w którym R_g jest określone wyżej, R_{5g} , R_{6g} , R_{7g} i R_{8g} oznaczają to samo, co R_5 , R_6 , R_7 i R_8 wyżej, z tym, że dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_{5g} , R_{6g} , R_{7g} i R_{8g} nie tworzą łańcucha o wzorze $-COCH=CH(COOH)-O-$ lecz oznaczają grupę acetylową $-COCH_3$ i grupę o wzorze $-OM'$ lub atom chlorowca, przy czym M ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze $R'CZ-CZR''$ w którym R'' określona jest jak wyżej, R' oznacza odpowiednią grupę blokującą zdolną do reakcji z karboanionem z grupy acetylowej związku o wzorze 7 jak grupę alkoksylową, atom chlorowca, grupę aminową, alkiloaminową, podstawioną grupę aminową (np. arysulfonyloaminową) lub podstawioną grupę alkiloaminową, zaś Z oznacza atom tlenu w grupie karbonylowej lub też jedno Z oznacza dwa atomy chlorowca, a drugie atom tlenu w grupie karbonylowej i w razie potrzeby otrzymany związek można poddać hydrolizie otrzymując związek o wzorze 3.

Do korzystnych związków o wzorze $R'CZ-CZR''$ zalicza się szczawiany alkilowe np. szczawian etylu.

Związki o wzorze 3 zawierające podstawnik o wzorze $-COCH=C(COOH)-NL_1L_2$ lub jego pochodne otrzymuje się ze znanych substratów sposobami opisanymi w literaturze.

Związki o wzorze 2 otrzymuje się w opisany wyżej sposób lub w sposób analogiczny do wytwarzania znanych związków.

Związki o wzorze 2, np. halogenki kwasowe, amidy lub nitryle, można też otrzymać w znany sposób ze związków o wzorze 1, np. na drodze reakcji estru związku o wzorze 1 z amoniakiem, w wyniku której otrzymuje się amid, który następnie poddaje się odwodnieniu otrzymując nitryl.

Związki o wzorze 4 są albo łatwo dostępne albo można je otrzymać w znany sposób ze znanych związków.

Opisany wyżej sposób pozwala na otrzymanie związku o wzorze ogólnym 1 lub jego pochodnej. Przedmiotem niniejszego wynalazku jest również sposób przekształcenia tak otrzymanej pochodnej w celu wyizolowania czystego związku o wzorze 1 lub przekształcenia jednej pochodnej w inną.

Tak więc związki o wzorze ogólnym 1 oraz pro-

dukty przejściowe można wydzielić z mieszanin reakcyjnych stosując znane sposoby.

Do farmaceutycznie dopuszczalnych pochodnych związków o ogólnym wzorze 1 należą dopuszczalne farmaceutycznie sole, a w przypadku, gdy E oznacza grupę karboksylową — estry i amidy kwasu dwukarboksylowego. Odpowiednimi solami są sole amonowe, metali alkalicznych (np. sodu, potasu i litu) oraz metali ziem alkalicznych (np. wapnia lub magnezu), oraz sole odpowiednich zasad organicznych, np. hydroksyloaminy, niższych alkiloamin jak metyloaminy lub etyloaminy, podstawionych niższych alkiloamin, np. hydroksyalkiloamin jak tris(hydroksymetylo)metyloamina lub prostych jednopięściennowych związków heterocyklicznych azotu, np. piperidyny lub morfoliny.

Do odpowiednich estrów zalicza się proste estry niskoalkilowe, np. estry etylowe, estry alkoholi zawierających podstawniki zasadowe, np. alkanole podstawione grupą aminową połączoną z dwoma niższymi grupami alkilowymi jak estry β -dwuetyloaminoetylowe, oraz estry acyloksyalkilowe, np. estry acyloksyalkilowe z niewielkimi grupami acyloksyloowymi i alkilowymi, takie jak ester 3,3-dwumetylobutyloksyloowy lub dwueter otrzymany z dwuhydroksyzwiązku, np. dwu(hydroksyalkilo)eteru, w którym grupy alkilowe z podstawionymi grupami hydroksyloowymi mają niewielką ilość atomów węgla w łańcuchu, takiego jak ester kwasu oksametanolu dwukarboksylowego.

Stosować też można farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne kwasów i estrów zasadowych jak również te związki, we wzorach których R_5 , R_6 , R_7 i R_8 oznaczają grupę o wzorze $-NR_1R_2$, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, szczawiany, maleiniany i fumarany. Estry te otrzymuje się znanymi metodami, np. przez estryfikację lub transestryfikację.

Stosowanymi amidami mogą być amidy niepodstawione lub podstawione jedną lub dwiema grupami alkilowymi o 1—6 atomach węgla w łańcuchu, które otrzymuje się znanymi sposobami, np. w reakcji estru odpowiedniego kwasu z amoniakiem lub odpowiednią aminą.

Sposób wytwarzania dopuszczalnej farmaceutycznie soli związku o wzorze 1 według wynalazku polega na poddaniu związku o wzorze 8, w którym R_g jest określone powyżej, R_{5g} , R_{6g} , R_{7g} i R_{8g} oznaczają to samo, co R_5 , R_6 , R_7 i R_8 podane powyżej, z tym, że dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_{5g} , R_{6g} , R_{7g} i R_{8g} mogą tworzyć łańcuch o wzorze $-O-C(X)=CHCO-$, a X oznacza grupę karboksylową (lub estrówą albo sól kwasu karboksylowego), nitrylową, grupę halogenku kwasowego lub amidową, reakcji ze związkiem umożliwiającym wprowadzenie dopuszczalnego farmaceutycznie kationu lub zdolnym do przekształcenia grupy X w dopuszczalną farmaceutycznie sól grupy E.

Do związków umożliwiających przekształcenie grupy X w farmaceutycznie dopuszczalną sól grupy E należą zasady i jonity zawierające dopuszczalne farmaceutycznie kationy, takie jak sodowy, potasowy, wapniowy, amonowy oraz odpowiednie organiczne kationy zawierające azot. Na ogół korzystnie, farmaceutycznie dopuszczalną sól wytwarza się przez działanie na wolny kwas o wzorze 1 odpowiednią

zasadą, np. roztworem wodnym wodorotlenku, węglanu lub kwaśnego węglanu metalu ziem alkalicznych lub metalu alkalicznego, lub w reakcji podwójnej wymiany z odpowiednią solą.

W przypadku użycia substancji silnie zasadowej należy zabezpieczyć się przed hydrolizą lub innego rodzaju rozkładem związku o wzorze 1, utrzymując na przykład temperaturę na odpowiednio niskim poziomie. Otrzymaną dopuszczalną farmaceutycznie sól można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej, np. przez wytrącenie z roztworu i/lub odparowanie rozpuszczalnika, np. liofilizację.

Zastosowanie związków o wzorze 1 oraz ich dopuszczalnych farmaceutycznie pochodnych związane jest z oddziaływaniem farmakologicznym na organizmy zwierząt; w szczególności zastosowanie ich jest związane z inhibitującym wpływem na wydzielanie i/lub działanie mediatorów farmakologicznych spowodowanym połączeniem w organizmie żywym pewnego typu przeciwciał i specyficznych antygenów, np. połączeniem przeciwciał ze specyficznymi antygenami (patrz: przykład 27 brytyjskiego opisu patentowego nr 1292601).

Stwierdzono również, że związki te oddziałują na drogi odruchowe u zwierząt laboratoryjnych i człowieka, szczególnie na odruchy związane z funkcją płuc. Zarówno subiektywnie jak i obiektywnie zmiany spowodowane wdychaniem specyficznych antygenów przez człowieka uczulonego są inhibitowane dzięki wcześniejszemu zażyciu tych związków. Z tego powodu związki te wskazane są przy leczeniu odwracalnego zablokowania dróg oddechowych i/lub przeciwdziałaniu nadmiernemu wydzielaniu śluzu. Tak więc związki te zalecane są w leczeniu astmy uczuleniowej, tzw. astmy „właściwej” (przy której nie występuje uczulenie na zewnętrzny antygen), zapalenia oskrzeli, kaszlu oraz zablokowania dróg nosowych i oskrzelowych towarzyszącego zwykłym katarom.

Związki te mogą być też pożyteczne w leczeniu innych schorzeń spowodowanych lub związanych z reakcją antygen — przeciwciała lub nadmiernym wydzielaniem śluzu, np. kataru siennego; pewnych schorzeń oczu jak jaglica; alergii pokarmowej, np. pokrzywki i wyprysku alergicznego; schorzeń żołądkowo-jelitowych, np. uczulenia żołądkowo-jelitowego, szczególnie u dzieci, np. uczulenia na mleko lub wrzodziejącego zapalenia okrężnicy.

Dawki stosowane przy powyższych schorzeniach zależne będą oczywiście od konkretnego związku, sposobu podawania oraz leczenia. Na ogół uzyskuje się zadowalające wyniki stosując dawki od 0,001 do 50 mg na kg ciała zwierząt w sposób opisany w doświadczeniu podanym w przykładzie 27 brytyjskiego opisu patentowego nr 1292601.

Wskazana dzienna dawka dla ludzi wynosi od 0,01 mg do 1000 mg, korzystnie od 0,01 mg do 200 mg, najkorzystniej od 1 mg do 60 mg i może być podzielona i przyjmowana w 1—6 porcjach w ciągu dnia lub też podawana w formie leku o przedłużonym działaniu. Tak więc odpowiednie do podawania (wdychania lub doustnie), dawki jednostkowe wynoszą od 0,01 mg do 50 mg, korzystnie od 0,01 mg do 20 mg, jeszcze korzystniej od 0,01 mg do 10 mg związku, korzystnie zmieszanego ze stałym

lub ciekłym farmaceutycznie dopuszczalnym rozcieńczalnikiem, nośnikiem lub środkiem pomocniczym.

Zaleta związków o wzorze 1 i ich farmaceutycznie dopuszczalnych pochodnych nad związkami o podobnej budowie związana jest z ich większą wydajnością lub dłuższym czasem działania.

Ponadto, związki o wzorze 1 i ich dopuszczalne farmaceutycznie pochodne mają tę przewagę, że z większą wydajnością oddziałują na drogi odruchowe i inhibitują wydzielanie śluzu niż związki o podobnej budowie.

Korzystnie jest, by każdy z podstawników R_g , R_6 , R_7 i R_8 , o ile zawiera atomy węgla, zawierał ich nie więcej niż 8, zwłaszcza nie więcej niż 4. Szczególnie korzystnie R_5 , R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atom wodoru, grupę metoksyłową, propylową, allylową, metylową, etylową, atom chloru, bromu lub grupę hydroksylową. Łańcuch o wzorze $-COCH=CE-O-$, przyłączony może być do pierścienia benzenowego w dowolnym miejscu, w którychkolwiek sąsiadujących pozycjach R_5 , R_6 , R_7 i R_8 .

Korzystne jest jednak, gdy łańcuch ten jest przyłączony w pozycjach R_6 i R_7 , przy czym w pozycji R_7 znajduje się część $-O-$ łańcucha.

Wynalazek dotyczy również kompozycji farmaceutycznej, zawierającej korzystnie mniej niż 80%, a zwłaszcza mniej niż 50% wag. związku o wzorze 1 lub jego dopuszczalnej farmaceutycznie pochodnej, zmieszanego z dopuszczalnym farmaceutycznie środkiem pomocniczym, rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Odpowiednimi środkami pomocniczymi, rozcieńczalnikami i nośnikami, stosowanymi do wytwarzania tabletek, kapsulek i drażetek są celuloza mikrokryształiczna, fosforan wapniowy, ziemia okrzemkowa, cukry takie jak laktoza, dekstroza lub mannit, talk, kwas stearynowy, skrobia, kwaśny siarczan sodowy i/lub żelatyna; a do wytwarzania czopków są oleje w stanie naturalnym lub utwardzone i woski; zaś do wytwarzania kompozycji do inhalacji — cukier mlekowy techniczny.

Związek o wzorze 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalna pochodna powinien być w postaci cząstek o przeciętnej średnicy od 0,01 do 10 mikronów. Kompozycje te mogą też zawierać środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie jak również środki dosładzające, barwiące i zapachowe. W razie potrzeby kompozycje te mogą być w postaci umożliwiającej przedłużenie działania.

Korzystnie wytwarza się kompozycje przeznaczone do przyjmowania doustnego i uwalniające swe składniki w przewodzie żołądkowo-jelitowym.

Przedmiot wynalazku ilustrują, chociaż nie ograniczają poniższe przykłady.

Przykład I. Kwas 4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]chinolinodwukarboksylowy-2,8.

a) 4-Acetamido-2-allyloksyacetofenon
19,3 g 4-acetamido-2-hydroksyacetofenonu miesza się przez 24 godziny w temperaturze pokojowej z 12,1 ml bromku alkilu i 21,5g bezwodnego węglanu potasowego w 250 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody a otrzymany produkt poddaje ekstrakcji oc-

tanem etylowym. Warstwę organiczną przemywa się starannie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 20,5 g związku o nazwie podanej w podtytule w postaci płowóżółtej substancji stałej. Budowę chemiczną produktu potwierdzają analizy NMR i spektroskopii masowej.

b) 4-Acetamido-3-allilo-2-hydroksyacetofofenon

18,4 g powyższego eteru allilowego ogrzewa się przez 4 godziny w temperaturze 200–210°C. Otrzymuje się 17,1 g termicznie przekształconego związku o nazwie podanej w podtytule w postaci brązowej substancji stałej. Budowę chemiczną produktu potwierdzają analizy NMR i spektroskopii masowej.

c) 4-Acetamido-2-hydroksy-3-propyloacetofenon

17 g produktu z etapu (b) rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym i uwodarnia w obecności katalizatora Adamsa tak długo, aż ubytek wodoru maleje do zera. Katalizator odsąca się na ziemi okrzemkowej a przesącz odparowuje uzyskując 13,0 g prawie bezbarwnej substancji stałej. Budowę chemiczną produktu potwierdzają widma masowe i NMR.

d) 7-acetamido-4-keto-8-propylo-4H-1-benzopirano-karboksylan-2 etylu

Do roztworu etanolanu sodowego w etanolu (otrzymanego przez rozpuszczenie 6,1 g sodu w 200 ml bezwodnego etanolu) dodaje się, podczas mieszania roztwór 19,3 g tj. 17,9 ml szczawianu etylowego i 12,4 g produktu otrzymanego w powyższym etapie (c) w 100 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym wlewa do rozcieńczonego kwasu solnego i chloroformu. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa wodą i suszy.

Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskany brązowy osad rozpuszcza się w 300 ml etanolu zawierającego 3 ml stężonego kwasu solnego i utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i produkt poddaje się ekstrakcji octanem etylu, który następnie przemywa się wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 10 g lepkiego osadu, którego widma masowe i NMR zgodne są z oczekiwanymi dla żadanego produktu.

e) 7-amino-4-keto-8-propylo-4H-1-benzopirano-karboksylan-2 etylu

Roztwór 10 g amidu otrzymanego w etapie (d) w 300 ml etanolu zawierający 5 ml stężonego kwasu solnego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się następnie wodą i poddaje ekstrakcji octanem etylu. Esktrakt przemywa się wodą, suszy i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się ciemnobrunatną substancję półpłynną.

Po chromatograficznym oczyszczeniu na kolumnie z żelalem krzemionkowym z użyciem eteru jako eluentu uzyskuje się 4,8 g żadanego produktu o temperaturze topnienia 84–87°C, którego budowę potwierdzają widma masowe i NMR.

f) 8-Etoksykarbonylo-2-metoksykarbonylo-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]chinolina

Mieszaninę 2,0 g aminobenzopiranu otrzymanego w etapie (e) i 1,24 g tj. 1,01 ml etynodwukarboksy-

lanu dwumetylu w 30 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 26 godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 0°C i wydzielony żółtobrazowy osad odsąca, przemywa niewielką ilością etanolu i suszy uzyskując 2,0 g produktu stanowiącego mieszaninę estrów maleinowego i fumarowego otrzymanych w wyniku addycji Michaela aminy do acetyleny.

2,0 g tej mieszaniny estrów poddaje się reakcji z 30 ml kwasu polifosforowego i ogrzewa mieszając na łaźni parowej w ciągu 20 minut.

Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i miesza z octanem etylu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1,6 g żółtopomarańczowego osadu.

Osad ten po rekrystalizacji z octanu etylu ma postać puszystych igieł barwy pomarańczowej o temperaturze topnienia 187–188°C i jest oczekiwanym produktem reakcji.

Analiza:

znaleziono: 62,0% C, 5,1% H, 3,7% N;

obliczono dla $C_{20}H_{19}NO_7$: 62,3% C, 4,9% H, 3,6% N.

g) Kwas 4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]chinolinodwukarboksylowego-2,8

2,5 g powyższego dwuestru miesza się z 1,64 g kwaśnego węglanu sodowego w 100 ml etanolu oraz 50 ml wody i utrzymuje się przez 1,5 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość wlewa się do wody i zakwasza w celu wytrącenia żelatynowego osadu, który odsąca się, miesza z etanolem i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a otrzymany produkt odwirowuje uzyskując 1,4 g substancji o temperaturze topnienia 303–304°C (rozkład). Budowę chemiczną produktu potwierdzają analizy masowe i NMR.

h) 4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]chinolinodwukarboksylan-2,8 dwusodowy.

1,35 g kwasu dwukarboksylowego otrzymanego według etapu (g) ogrzewa się mieszając z 0,661 g kwaśnego węglanu sodowego w 150 ml wody aż do uzyskania przeźroczystego roztworu. Roztwór ten sący się i przesącz liofilizuje otrzymując 1,43 g żadanej soli dwusodowej.

Analiza:

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

Znaleziono dla $C_{17}H_{11}NO_7Na_2$ 12,5% H_2O : 46,1% C, 3,8% H, 3,15% N.

Przykład II. Kwas 4,6-dwuketo-1-etylo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]-chinolinodwukarboksylowy-2,8

a) 4-(N-acetylo-N-etylo)amino-2-alkiloksyacetofenon

Mieszaninę 92,6 g 4-(N-acetylo-N-etylo)amino-2-hydroksyacetofofenonu, 51 ml bromku allilu i 90,4 g bezwodnego węglanu potasowego w 500 ml bezwodnego dwumetyloformamidu miesza się przez 17 godzin.

Następnie, mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody, a wydzielony produkt poddaje ekstrakcji eterem. Warstwę organiczną przemywa się starannie wodą, odwadnia nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 102,5 g pro-

duktu w postaci substancji oleistej. Jego budowę chemiczną potwierdzają wyniki spektroskopii NMR i masowej.

b) 4-(N-acetylo-N-etylo)amino-3-propylo-2-hydroksyacetofoenon

100,5 g otrzymanego w stadium (a) eteru allilowego w 300 ml dwuetyloaminy utrzymuje się przez 3 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, wlewa do rozcieńczonego kwasu solnego i poddaje ekstrakcji eterem. Warstwę eterową przemywa się najpierw rozcieńczonym kwasem solnym, a następnie wodą. Roztwór organiczny ekstrahuje się 10% roztworem zasady sodowej, po czym roztwór zasady zakwasza się. Wytrącony osad ekstrahuje się eterem i warstwę eterową suszy nad siarczanem magnezowym, po czym odparowuje ją do sucha otrzymując 78,7 g żółtobrazowej substancji oleistej. Substancja ta stanowi mieszaninę 4-(N-acetylo-N-etylo)amino-3-allilo-2-hydroksyacetofoenu i 6-(N-acetylo-N-etylo)amino-3-allilo-2-hydroksyacetofoenu.

Mieszaninę tę rozpuszcza się w mieszaninie 500 ml etanolu i 200 ml kwasu octowego lodowatego i uwodarnia w obecności katalizatora Adamsa tak długo, aż ubytek wodoru jest zerowy. Katalizator odsąca się na ziemi okrzemkowej, a przesącz odparowuje otrzymując 79,9 g brązowej substancji oleistej. Substancja ta jest mieszaniną i rozdziela się ją metodą chromatografii cieczowej pod zwiększonym ciśnieniem stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę eteru etylowego i eteru naftowego (1:1), otrzymując 44,2 g związku o nazwie podanej w tytule oraz 23,8 g 6-(N-acetylo-N-etylo)amino-3-propylo-2-hydroksyacetofoenu.

c) 4-N-Etyloamino-3-propylo-2-hydroksyacetofoenon

44 g 4-(N-acetylo-N-etylo)amino-3-propylo-2-hydroksyacetofoenu utrzymuje się przez 6 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 100 ml 48% roztworu bromowodoru w kwasie octowym lodowatym zmieszanych z 500 ml kwasu octowego lodowatego i 20 ml wody.

Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny wody z lodem, po czym ekstrahuje się ją octanem etylu, który dalej przemywa się wodą, roztworem kwaśnego węglanu sodowego i znowu wodą, a wreszcie suszy nad siarczanem magnezowym.

Następnie rozpuszczalnik organiczny odparowuje się do sucha, otrzymując 34 g związku o nazwie podanej w podtytule w postaci czerwonej substancji oleistej. Jego budowę chemiczną potwierdza spektroskopia NMR i masowa.

d) 6-acetylo-1-etylo-7-hydroksy-4-keto-8-propylo-4H-chinolinokarboksylan-2 metylu

17 g aminy otrzymanej w stadium (c) ogrzewa się z 11,3 ml etynodwukarboksylanu dwumetylu w 300 ml etanolu i utrzymuje przez 17 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha otrzymując substancję oleistą barwy ciemnoczerwonej. Substancję tę poddaje się chromatograficznemu oczyszczaniu na kolumnie z żelalem krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę eteru etylowego i eteru naftowego (1:1). Otrzymuje się 19,1 g 1-(4-acetylo-3-hydroksy-2-propylofenylo)-N-etyloa-

minomaleinianu dwumetylowego o temperaturze topnienia 83–87°C.

5 g tego estru kwasu maleinowego ogrzewa się na łaźni parowej przez 10 minut, mieszając, w 100 ml kwasu polifosforowego. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i wlewa do mieszaniny wody z lodem i octanem etylu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezowym.

Następnie rozpuszczalnik odparowuje się do sucha otrzymując białozółty osad, który dalej oczyszcza się metodą chromatografii cieczowej pod zwiększonym ciśnieniem otrzymując 2,6 g związku o temperaturze topnienia 121–123°C o nazwie podanej w tytule.

Analiza:

znaleziono: 65,5% C, 6,6% H, 4,2% N,

Obliczono dla $C_{18}H_{21}NO_5$: 65,3% C, 6,34% H, 4,23% N.

W wyniku oczyszczania otrzymuje się 100 mg 6-acetylo-1-etylo-5-hydroksy-4-keto-4H-chinolinokarboksylanu-2 metylu w postaci białozółtego osadu.

e) 4,6-dwuketo-1-etylo-10-propylo-4H-6H-pirano [3,2-g]-chinolinodwukarboksylan-2,8 dwuetylu

Roztwór 1,0 g hydroksyketonu otrzymanego w części (d) oraz 3,3 ml szczawianu etylu w 25 ml dwumetyloformamidu dodaje się do eteru etylowego, przemytego roztworem 0,581 g 50% wodoru sodowego w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i mieszaninę reakcyjną miesza się przez 4 godziny.

Następnie wlewa się ją do wody, zakwasza i ekstrahuje octanem etylu, który dalej przemywa się wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik odparowuje się do sucha otrzymując substancję oleistą, którą dalej rozpuszcza się w 100 ml etanolu i wreszcie dodaje się do tego roztworu kilka kropeł stężonego kwasu solnego.

Otrzymany roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 0,5 godziny, oziębia, wlewa do wody i ekstrahuje octanem etylu, który dalej przemywa się wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik odparowuje się do sucha otrzymując substancję oleistą, która została się podczas rozcierania z 1,2 g eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 40–60°C. Budowę chemiczną związku potwierdza analiza NMR.

f) Kwas 4,6-dwuketo-1-etylo-10-propylo-4H, 6H-pirano[3,2-g]chinolinodwukarboksylowy-2,8

1,0 g powyższego dwuestru i 0,787 g kwaśnego węglanu sodowego w 85 ml etanolu i 32 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny.

Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody, zakwasza a wytrącony osad odsąca i suszy. Otrzymany produkt oczyszcza się rozcierając najpierw z wrzącym etanolem, potem dwukrotnie z wrzącym acetonem. Po każdym rozcieraniu mieszaninę odwirowuje się, a znajdującą się na powierzchni ciecz usuwa przez dekantację. Pozostały osad suszy się otrzymując 0,547 g oczekiwanego kwasu dwukarboksylowego w postaci żółtego proszku o temperaturze topnienia 290–300°C (rozkład).

Analiza:

znaleziono: 61,3% C, 5,0% H, 3,6%

Obliczono dla $C_{15}H_{17}NO_7$: 61,5% C, 4,6% H, 3,49% N.

g) 4,6-Dwuketo-1-etylo-10-propylo-4H, 6H-pirano [3,2-g] chinolinodwukarboksylan-2,8 dwusodowy

Zawiesinę 4,098 g powyższego kwasu dwukarboksylowego w 100 ml wody poddaje się reakcji z 1,82 g kwaśnego węgla sodowego. Otrzymany roztwór sący się, a do przesącza dodaje się acetonu aż do całkowitego wytrącenia produktu. Żadana sól sodową odsąca się i suszy otrzymując 3,39 g białego proszku.

Analiza:

znaleziono: 51,1% C, 4,3% H, 3,0% N

Obliczono dla $C_{20}H_{15}NNa_2O_7$ (6,9% wody): 51,1% C, 4,1% H, 3,1% N.

Przykład III. W opisany wyżej sposób wytwarza się:

kwas 5-etylo-4,8-dwuketo-10-propylo-4H, 8H-pirano-[2,3-h] chinolinodwukarboksylowy-2,6;

kwas 4,10-dwuketo-4H, 10H-pirano 2,3-f chinolinodwukarboksylowy-2,8;

kwas 10-bromo-4,6-dwuketo-4H, 6H-pirano [3,2-g] chinolinodwukarboksylowy-2,8;

kwas 5-hydroksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-pirano-[3,2-g] chinolinodwukarboksylowy-2,8;

kwas 4,9-dwuketo-4H, 9H-pirano [2,3-g] chinolinodwukarboksylowy-2,7;

kwas 7-(3-metylobutylo)-4,10-dwuketo-4H,10-pirano [2,3-f] chinolino-2,8-dwukarboksylowy o temperaturze topnienia 246—248°C (rozkład);

kwas 9-(3-metylobutylo)-4,6-dwuketo-4H, 6H-pirano [3,2-g] chinolino-dwukarboksylowy-2,8 o temperaturze topnienia 302—304°C (rozkład);

sól sodowa kwasu 7-etylo-4, 10-dwuketo-4H, 10H-pirano [2,3-f]-chinolino-dwukarboksylowego-2,8.

Analiza:

znaleziono: 44,1% C; 3,5% H; 3,3% N;

obliczono dla $C_{16}H_9NNaO_7$ (14,4% wody); 44,1% C; 3,7% H; 3,2% N.

kwas 5-metoksy-4,7-dwuketo-4H, 7H-pirano [3,2-h] chinolinodwukarboksylowy-2,8 o temperaturze topnienia 294—296°C (rozkład),

kwas 4,6-dwuketo-10-(propenylo-2)-4H, 6H-pirano [3,2-g] chinolinodwukarboksylowy-2,8, którego budowę potwierdzają dane NMR.

kwas 4,10-dwuketo-4H, 10H-pirano [2,3-h]-chinolinodwukarboksylowy-2,8 o temperaturze topnienia 200°C,

sól dwusodową kwasu 10-hydroksy-1-keto-14-pirano [3,2-f] chinolinodwukarboksylowego-3,8

Analiza:

znaleziono: 45,74% C; 2,1% H; 3,8% N,

Obliczono dla $C_{14}H_5NNQ_2O_2 \cdot 2H_2O$: 44,1% C; 3,38% H; 3,67% N.

kwas 10-metylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-pirano [3,2-g] chinolinodwukarboksylowy-2,8 o temperaturze topnienia 302°C.

Zastrzeżenia patentowe

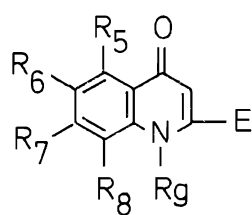
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piranochindinonu, o wzorze 1, w którym dwa sąsiadujące ze sobą podstawniki R_5 , R_6 , R_7 i R_8 tworzą łańcuch o wzorze $-COCH=CE-O-$, zaś pozostałe z podstawników R_5 , R_6 , R_7 i R_8 są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę alkilową, atom chlorowca, grupę alkenylową, alkoksylową lub grupę o wzorze $-NR_1R_2$, w którym R_1 i R_2 są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową, R_g oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową lub fenyloalkilową zaś E oznacza grupę karboksylową bądź też dopuszczalnej farmaceutycznie pochodnej tego związku, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_g określone jest jak wyżej, R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} , R_{8a} , oznaczają to samo co R_5 , R_6 , R_7 i R_8 wyżej, z tym, że dwa sąsiadujące podstawniki R_{6a} , R_{7a} i R_{8a} oznaczają łańcuch o wzorze $-COCH=C(D_1)O-$ a jeden lub oba podstawniki D i D_1 oznaczają grupy ulegające hydrolizie z wytworzeniem grupy karboksylowej, a drugi oznacza grupę karboksylową, poddaje się selektywnej hydrolizie i ewentualnie przekształca związek o wzorze 1 w farmaceutycznie dopuszczalną pochodną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym D oznacza grupę estrową, amidową lub nitylową a hydrolizę prowadzi się w środowisku lekko zasadowym lub kwaśnym.

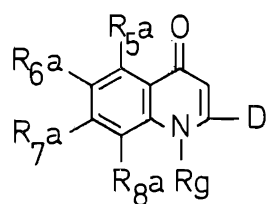
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym gdy każdy z podstawników R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} i R_{8a} zawiera atomy węgla wówczas podstawniki te zawierają do 8 atomów węgla.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym gdy każdy z podstawników R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} i R_{8a} zawiera atomy węgla, wówczas podstawniki te zawierają do 4 atomów węgla.

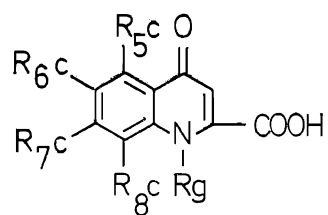
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} i R_{8a} oznaczają atom wodoru, grupę metoksylową, propylową, allylową, metylową, etylową, atom chloru lub bromu.



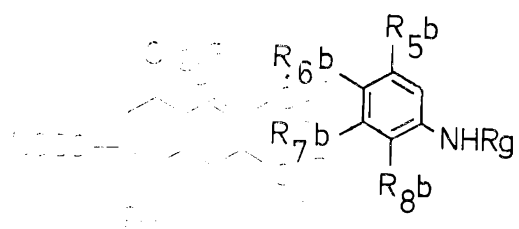
WZOR 1



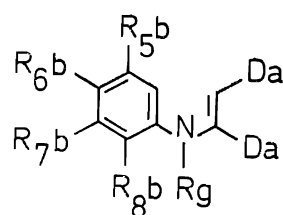
WZOR 2



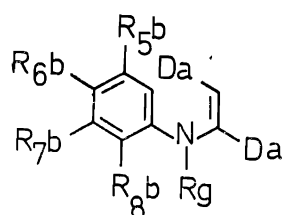
WZOR 3



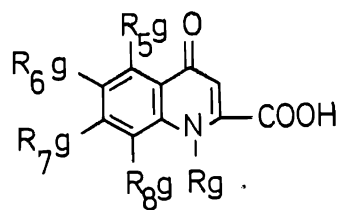
WZOR 4



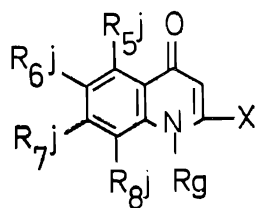
WZOR 5



WZOR 6



WZÓR 7



WZÓR 8