

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207642

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 28 07 78

[21] [PV 5018-78]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 30 03 78
[25157A /78] Itálie

[40] Zveřejněno 15 09 83

[45] Vydáno 15 02 84

[51] Int. Cl.³

C 07 D 311/22

[72]

Autor vynálezu

DORIA GIANFEDERICO, MILÁN, ROMEO CIRIACO, SERINO, CORNO
MARIA LUISA, LAURIA FRANCESCO, MILÁN, SBERZE PIERO, VARESE a
TIBOLLA MARCELLINO, CANALE D'AGORDO (Itálie)

[73]

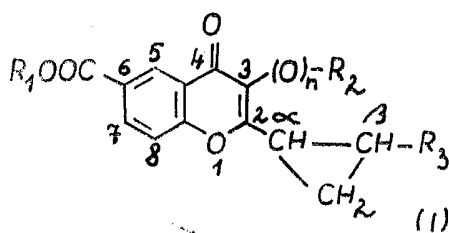
Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby substituovaných 2-cyklopropylchromonů

1

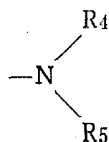
Vynález se týká způsobu výroby nových
substituovaných 2-cyklopropylchromonů
obecného vzorce I



ve kterém

n je nula nebo 1,

R1 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkanoyloxyskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku nebo skupinou obecného vzorce



ve kterém každý jednotlivý substituent R4

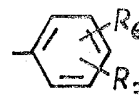
2

a R5 se nezávisle volí ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo ve kterém substituenty R4 a R5 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří N-pyrrolidinylový radikál,

R2 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R3 značí a) furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, popřípadě substituované methylovou skupinou, nebo

b) skupinu obecného vzorce



ve kterém každý jednotlivý substituent R6 a R7 se nezávisle volí ze skupiny zahrnující

a') atom vodíku,

b') atom halogenu a

c') skupinu obecného vzorce

—(O)_n—R8, ve kterém R1 znamená nulu nebo 1 a R8 značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován alkoxy skupinou s 1 až 12 atomy uhlíku a

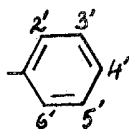
d') alkenyloxyskupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku.

Předmětem vynálezu je též způsob výroby farmaceuticky vhodných solí a všech možných isomerů sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí.

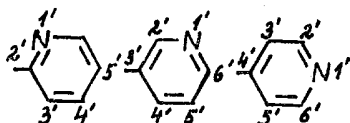
Sloučeniny podle vynálezu mohou být buď v cis- nebo v trans-konfiguraci. Jsou-li oba atomy vodíku vázané na α - a β -uhlíkových atomech obecného vzorce I na téže straně vzhledem k rovině cyklopentanového kruhu, jsou sloučeniny v cis-konfiguraci, a naopak, jsou-li na opačných stranách, jsou sloučeniny v trans-konfiguraci. V rozsahu vynálezu jsou rovněž zahrnuty směsi cis- a trans-isomerů. S výhodou jsou sloučeniny obecného vzorce I v trans-konfiguraci.

K označení místa substituce ve zbytku R_3 se používá obvyklého číslování, jak je uvedeno v následujících příkladech:

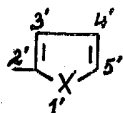
a) je-li R_3 fenylová skupina:



b) je-li R_3 pyridylová skupina:



c) je-li R_3 furylová nebo thienylová sku-



příčemž X značí atom kyslíku nebo síry.

Alkyl-, alkenyl-, alkoxy- a alkanoyloxy-skupiny mohou mít rozvětvený nebo rovně probíhající uhlíkatý řetězec.

Představuje-li substituent R_1 nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, je to výhodně alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, hlavně methylová, ethylová, isopropyllová, terc.butylová nebo hexylová skupina.

Představuje-li substituent R_1 alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou alkanoyloxyskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, je R_1 výhodně pivaloyloxymethylová skupina.

Představuje-li R_4 a/nebo R_5 alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, je to s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methylová, ethylová, isopropyllová nebo terc.butylová skupina.

Substituent R_2 představuje výhodně alky-

lovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku, hlavně alkylovou nebo propylovou skupinu, anebo alkenylovou skupinu s 3 atomy uhlíku, hlavně allylovou skupinu.

Představuje-li R_3 furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, je to s výhodou 2-furylová, 2-thienylová nebo 2-pyridylová skupina.

Představuje-li R_8 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je to s výhodou methylová, ethylová nebo isopropyllová skupina.

Zbytky R_6 a R_7 se nezávisle na sobě volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hlavně methoxy- a ethoxyskupinu, a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hlavně methylovou a ethylovou skupinu.

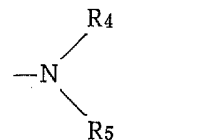
Jako příklad farmaceuticky vhodných solí lze uvést buď soli s anorganickými báze-mi, jako s hydroxidem sodným, draselným, vápenatým a hlinitým, nebo soli s organickými báze-mi, jako s

lysínem,
triethylaminem,
triethanolaminem,
dibenzylaminem,
methylbenzylaminem,
di-(2-ethylhexyl)aminem,
piperidinem,
N-ethylpiperidinem,
N,N-diethylaminoethylaminem,
N-ethylmorfolinem,
 β -fenethylaminem,
N-benzyl- β -fenethylaminem,
N-benzyl-N,N-dimethylaminem

a s dalšími vhodnými organickými aminy, a rovněž soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou a sírovou, a s organickými kyselinami, například s kyselinou citrónovou, vinnou, maleinovou, jablečnou, fumarovou, methansulfonovou a ethansulfonovou.

Výhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou sodné a draselné soli, a rovněž hydrochloridy bazických esterů, například diethylaminoethyl- a dimethylaminoethyl-esteru.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 značí a") atom vodíku, b") alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou skupinou obecného vzorce



ve kterém substituenty R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, c") 2-(N-pyrrolidinyl)ethylovou skupinu, d") pivaloyloxymethylovou skupinu, n je nula nebo 1, R_2 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hlavně ethylovou nebo pro-

pylovou skupinu, nebo alkenylovou skupinu se 3 atomy uhlíku, hlavně allylovou skupinu, R_3 značí a^{'''}) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště methylovou nebo ethylovou skupinou, nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště methoxy skupinou, nebo b^{'''}) 2-furylovou, 2-thienylovou nebo 2-pyridylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované methylovou skupinou, a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli.

Ve výhodných sloučeninách obecného vzorce I značí skupina $-\text{COOR}_1$ s výhodou volnou nebo na sůl převedenou karboxylovou skupinu.

Jako příklad zvláště výhodných sloučenin obecného vzorce I lze uvést následující konkrétní sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon,

trans-6-karboxy-3-allyl-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon,

trans-6-karboxy-3-butoxy-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-allyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-allyl-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-2-propyl-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-ethyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon,

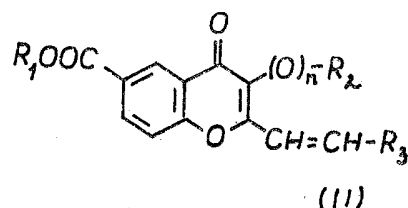
2-diethylaminoethylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu,

2-diethylaminoethylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu,

2-diethylaminoethylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromonu,

a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli, zvláště sodné soli a hydrochloridy bazických esterů (například esterů s 2-diethylaminoethanolem a 2-dimethylaminoethanolem) a jejich alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště methyl-, ethyl-, isopropyl-, terc.butyl- a hexylestery.

Substituované 2-cyklopropylchromony obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné soli, jakož i isomery se podle vynálezu vyrábějí tak, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde

n , R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, nebo v její soli, vytvoří cyklopropanový kruh, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede o sobě známým způsobem na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou farmaceuticky vhodnou sůl, a/nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu, a/nebo se získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

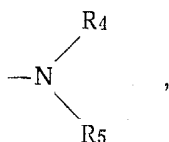
Vytvoření cyklopropanového kruhu se výhodně provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce II s dimethylsulfoxoniummethylidem (přípraveným například způsobem popsaným v J. Chem. Soc., 1967, 2495) v prostředí inertního organického rozpouštědla, například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, dioxanu nebo v jejich směsích, výhodně při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 50 °C.

Jak bylo uvedeno výše, lze získanou sloučeninu obecného vzorce I popřípadě převést známým způsobem na jinou sloučeninu obecného vzorce I. Tak například lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém substituent $-\text{COOR}_1$ představuje esterifikova-

nou karboxylovou skupinu, převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém $-\text{COOR}_1$ značí karboxylovou skupinu, hydrolýzou, například prováděnou za alkalických podmínek, působením například hydroxidu sodného nebo draselného, v prostředí vhodného rozpouštědla, například vody nebo nižšího alifatického alkoholu, při teplotě 150 °C; stejnou hydrolýzu lze rovněž provést například působením bromidu lithného v prostředí dimethylformamidu při teplotě nad 50 °C.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém substituent $-\text{COOR}_1$ představuje terc.butoxykarboxylovou skupinu, lze převést na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém $-\text{COOR}_1$ značí karboxylovou skupinu, například působením kyseliny trifluoroctové, buď v nepřítomnosti rozpouštědla, nebo v prostředí inertního organického rozpouštědla, například benzenu, toluenu nebo dioxanu, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 50 °C, nebo rovněž působením například trimethylsilyljodidu v prostředí inertního organického rozpouštědla, výhodně v tetrachlormethanu, způsobem popsaným v J. Am. Chem. Soc. 99, 968 (1977).

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém $-\text{COOR}_1$ představuje karboxylovou skupinu, lze na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém $-\text{COOR}_1$ značí esterifikovanou karboxylovou skupinu, například alkoxykarboxylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkanoyloxyskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku nebo skupinou obecného vzorce



ve kterém R_4 a R_5 mají shora uvedený význam, převádět obvyklými způsoby, například reakcí alkalické soli kyseliny, s vhodným alkyhalogenidem, v prostředí inertního rozpouštědla, jako například v acetonu, dioxanu, dimethylformamidu nebo hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 100 °C.

Alternativně lze esterifikaci sloučeniny obecného vzorce I provádět tak, že se a) sloučenina obecného vzorce I, ve kterém $-\text{COOR}_1$ představuje karboxylovou skupinu, převede na příslušný halogenkarbonyl-, výhodně chlorkarboxylderivát, reakcí například s vhodným acylhalogenidem, například oxalylchloridem, thionylchloridem, chloridem fosforitým, chloridem fosforečným nebo oxychloridem fosforečným, buď v nepřítomnosti rozpouštědel nebo v prostředí inertního organického rozpouštědla, jako například benzenu, toluenu, xylenu, dioxanu, dichlormethanu, methylenchloridu nebo tetrahydrofuranu, výhodně při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 120 °C, a pak se b) získaný halogenkarboxylderivát nechá

reagovat s vhodným alkoholem obecného vzorce R_1-OH , ve kterém R_1 má shora uvedený význam, v prostředí inertního organického rozpouštědla, například v benzenu, toluenu, xylenu, dioxanu, dichlormethanu, methylenchloridu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 120 °C, výhodně v přítomnosti báze, jako například triethylaminu nebo diethylaminu.

Rovněž případné převádění sloučenin obecného vzorce I na soli a též převádění solí na volné sloučeniny a rozdělování směsí isomerů na jednotlivé isomery lze provádět obvyklými způsoby.

Tak například rozdělení směsi optických antipodů na jednotlivé antipody se dá provádět tak, že se zmíněná směs převede na směs solí s opticky aktivní bází a tato směs solí se pak frakcionovaně krystalizuje. Rovněž rozdělení směsi geometrických cis- a trans-isomerů lze provést například frakcionovanou krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce II se dají připravit například způsoby popsanými v německém vykládacím spisu DOS 2 725 932, který odpovídá belgickému patentu čísla 855 657.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vykazují významnou antialergickou účinnost a lze jich proto používat k prevenci a léčení všech onemocnění alergického původu, například průduškového astmatu, alergického zánětu nosní sliznice, senné rýmy, kopřivky a dermatosy. Antialergická účinnost sloučenin podle vynálezu vyplývá například z toho, že jsou účinné v testu pasivní kožní anafylaxe (PCA) u krysu podle J. Goose a A. M. J. N. Blaira [Immunology 16, 749 (1969)]. Významnou předností sloučenin obecného vzorce I je, že vykazují vysokou úroveň antialergické účinnosti i po orálním podání.

V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty účinnosti nalezené při PCA testu u krysu po orálním podání řady sloučenin obecného vzorce I pod čísly K 13423, K 13262, K 13449, K 134456, ve srovnání s obecně známým antialergickým účinným preparátem — dvojsodnou solí kyseliny cromoglycinové (DSCG).

Účinnost látek je vyjádřena v hodnotách K_B , které jsou definovány jako dávky účinné sloučeniny schopné snížit aktivitu séra užitého pro vyvolání citlivosti na jednu polovinu:

$$K_B = \frac{B}{DR-1},$$

kde

B = dávka antagonistické sloučeniny, vyjádřená v mg/kg,
 DR = poměr dávek: antilogaritmus rozdílu mezi logaritmickými funkcemi účinné dávky séra s antagonistou a bez antagonisty

(viz J. H. Gaddum a spolupracovníci, Exp. Physiol. 1955, 40, str. 49).

Hodnoty K_B byly při hodnocení účinnosti zvoleny proto, že nejsou závislé na dávce zkoušené látky ani na koncentraci reagentu použitého k vyvolání senzibility. Čím nižší je hodnota K_B , tím je vyšší antialergická účinnost testované látky.

V následující tabulce představují použité kódy následující sloučeniny obecného vzorce I:

K 13423 =

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylyfenyl)cyklopropyl]chromon,

K 13262 =

trans-6-karboxy-3-propyl-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon,

K 13449 =

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon,

K 13456 =

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromon.

Tabulka

Sloučenina	Doba předšetření testovanou látkou	Antialergická účinnost K_B (mg/kg — per os)
K 13423	15'	0,48
K 13262	15'	4,3
K 13449	15'	4,56
K 13456	15'	5,62
dvojsodná sůl kyseliny cromoglycinové	15'	>200

Antialergická účinnost byla stanovována na základě inhibice anafylaxe (PCA) zprostředkované imunoglobulinem E (IgE), způsobem podle J. Goose a A. M. J. N. Blaira (viz výše uvedenou citaci), za použití tělu vlastních antilátek vypěstovaných u krys metodou, kterou popsal I. Mota v časopisu Immunology 7, 681 (1964).

Testované sloučeniny byly podávány per os (p. o.), 15 minut před aplikací antigenu; pro testování každé dávky bylo použito alespoň šesti krys.

U vybraných sloučenin obecného vzorce I byla stanovena orientačně sedmidenní akutní toxicita po orálním podání látek. Tak například sloučenina označená číslem K 13262 vykazovala u krys hodnotu $LD_{50} > 400$ mg/kg.

Substituované 2-cyklopropylchromony obecného vzorce I mají dále významnou protivředovou účinnost, jak vyplývá ze skutečnosti, že inhibují vznik stressem indukovaných vředů u krys, které byly podrobeny nucenému pobytu ve vodní lázni při 25 °C po dobu 40 minut; uvedená pracovní technika je modifikací způsobu, který popsali K. Takagi a S. Okabe v časopisu Jap. J. of Pharmac., 19, 9 (1968).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž účinnými bronchodilatátory, jak vyplývá z toho, že inhibují u morčat spasmy průdušek vyvolané histaminem, v testu podle metody popsané Kanzzettem a Rösslerem v časopisu Arch. Exp. Path. Pharmacol. 71, 195 (1940).

Substituované 2-cyklopropylchromony obecného vzorce I lze podávat obvyklými způsoby, například orálně nebo parenterálně,

v denních dávkách výhodně 0,5 až 15 mg/kg, nebo inhalačně, v denních dávkách 0,5 až 100 mg, výhodně 0,5 až 25 mg, anebo lokálně, například ve formě krému obsahujícího asi 0,5 až 5 mg, výhodně 1 až 2 mg, účinné látky na 100 mg krému. Povaha farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly, záleží samozřejmě na zamýšleném způsobu aplikace.

Farmaceutické přípravky lze formulovat běžnými způsoby a za použití obvyklých přísad. Sloučeniny podle vynálezu lze podávat například ve formě vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí, aerosolů, prášků, tablet, pilulek, želatinových tobolek, sirupů, kapek, čípků nebo ve formě krémů a omyvadel pro lokální použití.

Pro orální podávání se používá farmaceutických přípravků obsahujících sloučeniny obecného vzorce I výhodně ve formě tablet, pilulek nebo želatinových tobolek, které obsahují účinnou látku ve směsi s ředidly, jako například s laktosou, glukosou, sacharosou, mannitem, sorbitem nebo celulosou; dále s kluznými látkami, jako například kysličníkem křemičitým, talkem, kyselinou stearovou, stearanem hořečnatým, nebo vápenatým a/nebo polyethylenglykoly, anebo rovněž ve směsi s pojivy, jako například se škroby, želatinou, methylcelulosou, arabskou gumou, tragantem nebo polyvinylpyrrolidonem; s kypřicími látkami, jako například se škroby, kyselinou alginovou, algináty nebo sodnou solí glykolovaného škrobu; se šumivými směsmi; s barvivy; se sladidly; se smáčecími prostředky, jako například s

lecithinem, s polysorbáty nebo s laurylsulfátem; a obecně s dalšími netoxickými a farmakologicky inaktivními pomocnými látkami používanými při výrobě aplikačních forem ve farmaceutickém průmyslu. Uvedené farmaceutické přípravky se dají vyrábět známými způsoby, například mícháním, granulováním, tabletováním, potahováním vrstvou cukru nebo filmem dalších látek.

Při léčení alergického astmatu lze sloučeniny obecného vzorce I podávat rovněž inhalačně. Pro uvedený způsob aplikace lze v případě užití běžných inhalačních přístrojů používat přípravků, které obsahují suspenzi nebo roztok účinné látky, výhodně ve formě soli, jako například sodné soli, ve vodě. Alternativně, k aplikaci z tlakových nádob, například z aerosolových rozprašovačů, se může použít přípravků, které obsahují suspenzi nebo roztok účinné látky v běžném zkapalněném hnacím plynu, jako v dichlordifluormethanu nebo dichlortetrafluorethanu. Když není účinná látka v hnacím plynu rozpustná, může se ke směsi přidat spolurozpouštědlo, jako ethanol, dipropylenglykol, isopropyl-myristát a/nebo za účelem suspendování účinné látky v prostředí hnacího plynu, povrchově účinná látka; jako vhodných povrchově účinných látek lze použít kterýchkoliv látek běžně užívaných pro tento účel, jako například neionogenních povrchově aktivních látek, například lecithinu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat rovněž ve formě prášků pomocí vhodných inhalačních přístrojů, a pro tento způsob aplikace se účinná látka, rozpráškovaná na jemné částice, smísí s vhodným pevným ředidlem, jako s laktosou.

Sloučeniny obecného vzorce I lze dále podávat obvyklými způsoby ve formě intradermálních nebo intravenosních injekcí.

Kromě vnitřní aplikace lze sloučeniny obecného vzorce I podávat rovněž ve formě přípravků určených k lokální aplikaci, například ve formě krémů, lotionů nebo past určených k použití pro dermatologické ošetření. Vhodné přípravky pro uvedený druh použití lze připravovat smícháním účinné látky s běžnými olejovitými nebo emulgujícími excipienty.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

Suspenze 0,86 g 50% natriumhydridu v 40 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 3,96 g trimethylsulfoxoniumjodidu (viz J. Chem. Soc. 1967, 2495) za míchání 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se přidá roztok 5 g trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-(2'-methylstyryl)chromonu v 50 ml dimethylformamidu a směs se míchá dalších 90 minut při teplotě místnosti. Reakční

směs se zředí ledovou vodou, produkt se 90 minut při teplotě místnosti. Reakční promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou do neutrální reakce a rozpuštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytne po překrystalisování z methanolu 2,4 g trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 137 až 138 st. Celsia. Získaný ester se zahřívá s 1 % roztokem hydroxidu draselného ve 40 ml 95% ethanolu 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs okyslí 23% kyselinou chlorovodíkovou, ethanol se oddestiluje za sníženého tlaku a odpařená směs se zředí vodou. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a překrystalizuje z methanolu. Získá se 1,8 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 206 až 207 st. Celsia. Infračervené spektrum: ν (C=O) kyselina 1710, 1690 cm^{-1} , ν (C=O) chromon 1645 cm^{-1} .

Analogickým způsobem se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon, teplota tání 195 až 196 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 177 až 178 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 215 až 216 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 161 až 163 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 158 až 160 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 211 až 212 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-ethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 208 až 209 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2',5'-dimethylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 161 až 163 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2',3'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 184 až 186 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2',5'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 180 až 181 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxy-3'-ethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 205 až 207 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxy-3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 219 až 220 °C,

trans-6-karboxy-3-allyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 189 až 190 °C,

trans-6-karboxy-3-ethyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 226 až 228 °C,
 trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 115 až 117 °C,
 trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 125 až 127 °C,
 trans-6-karboxy-3-ethyl-2-[2-fenylcyklopropyl]chromon, teplota tání 217 až 218 st. Celsia,
 trans-6-karboxy-3-butyl-2-[2-fenylcyklopropyl]chromon, teplota tání 193 až 199 st. Celsia,
 trans-6-karboxy-3-methyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 251 až 252 °C.

Příklad 2

Suspenze 0,62 g 50% natriumhydridu v 30 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 2,86 g trimethylsulfoxoniumjodidu za míchání 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se přidá roztok 3,52 g trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)-vinyl]chromonu ve 30 ml dimethylformamidu a směs se míchá dalších 90 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou, roztok se okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vytřepe ethylacetátem. Organický extrakt se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou do neutrální reakce a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytné po překrystalizování z methanolu 2,2 g trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 138 až 139 °C. Získaný ester se zahřívá s 1% roztokem hydroxidu draselného ve 40 ml 95% ethanolu 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs okyselí 10% roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného, ethanol se oddestiluje za sníženého tlaku a odpařená směs se zředí vodou. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 1,5 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 166 až 169 °C.

Analogickým způsobem se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 151 až 153 °C,
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 179 až 181 °C,
 trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 159 až 161 °C,
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 196 až 197 °C,

trans-6-methoxykarbonyl-3-propyl-2-[2-(2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 180 až 182 °C a
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 209 až 210 °C.

Příklad 3

Suspenze 0,62 g 50% natriumhydridu v 50 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 2,86 g trimethylsulfoxoniumjodidu za míchání 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se přidá roztok 3,7 g sodné soli 6-karboxy-3-propyl-2-[2'-methylstyryl]chromonu v 50 ml dimethylformamidu a směs se míchá dalších 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou, roztok se okyselí 23% kyselinou chlorovodíkovou a vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Po překrystalizování surového produktu z methanolu se získá 1,85 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 206 až 207 °C.

Analogickým způsobem se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 177 až 178 °C,
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 161 až 163 °C a
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 158 až 160 °C.

Příklad 4

Způsobem popsaným v příkladu 3 se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-3'-furyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 166 až 169 °C a
 trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 179 až 181 °C.

Příklad 5

Způsobem popsaným v příkladech 1 a 2 za použití vhodných terc.butylesterů 2-substituovaných trans-6-karboxy-3-propylchromonů jako výchozích látek, se připraví tyto sloučeniny:

terc.butylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu, olejovitá kapalina; IČ spektrum: ν (C=O) ester 1710 cm^{-1} ; ν (C=) chromon 1640 cm^{-1} a
 terc.butylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu, olejovitá kapalina; IČ spektrum:

ν (C=O) ester 1720 cm^{-1} , ν (C=O) chromon 1645 cm^{-1} .

Příklad 6

4,3 g terc.-butylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 30,2 g kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Kyselina trifluoroctová se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se zředí ledovou vodou a vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Po překrystalisování produktu z ethanolu se získá 3,2 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 206 až 207 °C.

Analogickým způsobem se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 158 až 160 °C a
trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 161 až 163 °C.

Příklad 7

2 g, tj. 1,42 ml trimethylsilyljodidu v 50 mililitrech tetrachlormethanu se nechá reagovat s 4,25 g terc.-butylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu za míchání v atmosféře dusíku, 2 hodiny při teplotě místnosti a pak 2 hodiny při 50 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí ethyletherem a produkt se vytřepe do 2% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Vodný podíl se oddělí, okyslí 23% kyselinou chlorovodíkovou, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Surový produkt poskytne po překrystalisování z isopropylalkoholu 2,35 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 166 až 169 °C.

Analogickým způsobem se získá tato sloučenina:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 179 až 181 °C.

Příklad 8

Způsobem popsaným v příkladech 1, 3, 5 a 6, za použití vhodných trans-6-karboxy- a trans-6-alkoxykarbonyl-3-alkoxy-2-styrylchromonů jako výchozích látek, se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-fenylcyklopropyl]chromon, teplota tání 178 až 180 °C,
trans-6-karboxy-3-butoxy-2-[2-

-fenylcyklopropyl]chromon, teplota tání 138 až 139 °C,
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 207 až 208 °C,
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 114 až 115 °C,
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(4'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 206 až 207 °C,
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 181 až 182 °C a
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 175 až 177 °C.

Příklad 9

Způsobem popsaným v příkladech 2, 4, 5 a 7, za použití vhodných trans-6-karboxy- a trans-6-alkoxykarbonyl-3-alkoxy-2-(2-heteroarylvinyl)chromonů jako výchozích látek, se připraví tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 145 až 146 °C,
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-thienyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 190 až 193 °C a
trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 248 až 250 °C.

Příklad 10

8 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 5,4 g ethyljodidu v přítomnosti 6,3 g bezvodého uhlčitanu draselného v prostředí 70 ml dimethylformamidu za míchání po dobu 4 hodin. Reakční směs se zředí ledovou vodou, vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystalisuje z isopropyletheru. Získá se 7,8 g ethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 118 až 120 °C.

Analogickým způsobem se připraví tato sloučenina:

ethylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromonu, teplota tání 76 až 78 °C.

Příklad 11

5 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 5 ml chlormethylpivalátu a 2 ml triethylaminu v 40 ml dimethylformamidu při zahřívání 2 hodiny na 70 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou, roztok se vytřepe ethylacetátem a organo-

ký podíl se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se překrystaluje z isopropyletheru. Získá se 3,65 g pivaloyloxymethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu, IČ spektrum: ν (C=O) ester 1735 cm^{-1} , ν (C=O) chromon 1640 cm^{-1} .

Příklad 12

3,6 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 2,7 g 1-chlor-2-diethylaminoethanu a 2,8 g bezvodého uhlčitanu draselného za míchání 8 hodin v prostředí 40 ml dimethylformamidu při 20°C . Reakční směs se zředí vodou, sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Po překrystalování z isopropyletheru se získá 2,2 g 2-diethylaminoethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 89 až 90°C .

Příklad 13

12 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 6 ml thionylchloridu ve 120 mililitrech dioxanu 3 hodiny při teplotě místnosti. Těkavé podíly se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v 80 mililitrech dioxanu, k roztoku se přidají 2 mililitry triethylaminu, potom 4 ml 2-diethylaminoethanolu a směs se nechá reagovat 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou, vyloučená sraženina se odfiltruje, rozpustí v 100 ml ethyletheru a k roztoku se přidá stechiometrické množství roztoku chlorovodíku v etheru. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje etherem a rozpustí ve vodě. Roztok se zalkalizuje uhlčitanem draselným a vyloučený produkt se odfiltruje. Získá se 7,8 g 2-diethylaminoethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 89 až 90°C ; IČ spektrum: ν (C=O) ester 1720 cm^{-1} , ν (C=O) chromon 1640 – 1610 cm^{-1} .

Příklad 14

0,5 g 50% natriumhydridu v 30 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 2,3 g trimethylsulfoxoniumjodidu za míchání 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se přidá roztok 3,5 g 2-dimethylaminoethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-styrylchromonu ve 20 ml dimethylformamidu a směs se za míchání nechá reagovat 90 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou, roztok se vytřepe ethylacetátem, organický podíl se promyje vodou a rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek o hmotnosti 2,9 g se čistí sloupcovou

chromatografií na silikagelu, za použití směsi benzenu s ethylacetátem a triethylaminem v poměru 90:10:0,2 jako elučního činidla. Získá se 1,7 g 2-diethylaminoethylesteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-(2-fenylcyklopropyl)chromonu o teplotě tání 92 až 94°C .

Analogickým způsobem se připraví tato sloučenina:

2-diethylaminoethylester trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromonu, teplota tání 89 až 90°C .

Příklad 15

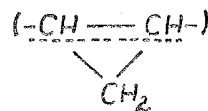
1,1 g trimethylsulfoxoniumjodidu se nechá reagovat s 0,24 g 50 % natriumhydridu ve 20 ml dimethylformamidu za míchání při teplotě místnosti 1 hodinu a potom se přidá roztok 1,55 g trans-6-karbomethoxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxyfenyl)ethenyl]chromonu, o teplotě tání 179 až 181°C , ve 20 ml dimethylformamidu. Směs se nechá reagovat za míchání při teplotě místnosti 6 hodin a potom zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a promývá vodou, dokud nemá neutrální reakci. 1,1 g takto získaného trans-6-karbomethoxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 115 až 117°C se nechá reagovat s 29 ml 1 % roztoku hydroxidu draselného v 95 % ethanolu při teplotě zpětného toku 10 minut. Reakční směs se potom ochladí a okyselí 37 % kyselinou chlorovodíkovou, odpaří za sníženého tlaku a zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a krystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 0,6 g trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 166 až 168°C ;

IČ (nujol):

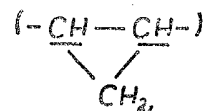
ν (C=O) kyselina 1730 cm^{-1}
 ν (C=O) chromon 1645 , 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO d_6) δ :

1,23 (t) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 1,58–2,10 (m)



2,65 (m) a 2,97 (m)



3,76 (s) ($-\text{OCH}_3$)
 3,86 (s) ($-\text{OCH}_3$)
 4,14 (q) ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 6,66–7,20 (m) (fenylové protony)
 7,82 (d) (C-8 chromonylový proton)
 8,34 (d,d) (C-7 chromonylový proton)
 8,70 (d) (C-5 chromonylový proton).

Analogickým způsobem se vyrobí tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2',3'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 164 až 165 °C;

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2'-methoxy-3'-ethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 203 až 204 °C;
 trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',5'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 190 až 192 °C,

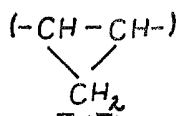
trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-ethoxy-5'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 156 až 157 °C,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(2',5'-dimethyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 187 až 188 °C,

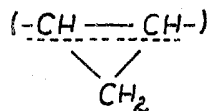
trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2',5'-dimethylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 160 až 161 °C,

NMR (DMSO- d_6) δ :

0,94 (t)
 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,71 (m)
 ($-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,83 (m)



2,32 (s)
 (6 p, $-\text{CH}_3$)
 2,4–2,9 (m)



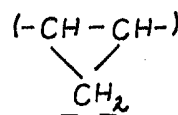
4,08 (t)
 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 7,05 (m)
 (fenylové protony)
 7,77 (d)
 (C-8 chromonylový proton)
 8,32 (d, d)
 (C-7 chromonylový proton)

8,72 (d)
 (C-5 chromonylový proton),

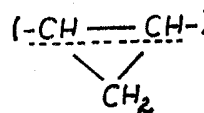
trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2',5'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 164 až 165 °C,

NMR (DMSO- d_6) δ :

0,91 (t)
 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,69 (m)
 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,89 (m)



2,6–3,05 (m)



3,80 (s)
 (6 p, $-\text{OCH}_3$)
 4,05 (m)
 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 6,7–7,06 (m)
 (fenylové protony)
 7,73 (d)
 (C-8 chromonylový proton)
 8,30 (d, d)
 (C-7 chromonylový proton)
 8,72 (d)
 (C-5 chromonylový proton)

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(3'-ethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 169 až 171 °C,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(4'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 220 až 221 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 178 až 180 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(3'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 162 až 163 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(4'-methylfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 197 až 198 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 154 až 156 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(3'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 159 až 162 °C,

trans-6-karboxy-3-methoxy-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon, teplota tání 178 až 182 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon, teplota tání 154 až 155 st. Celsia,
trans-6-karboxy-3-allyloxy-2-(2-fenylcyklopropyl)chromon, teplota tání 156 až 157 °C.

Příklad 16

Postupuje-li se podle příkladu 15 a vychází-li se z vhodně substituovaných trans-6-karbomethoxy-3-propyl-2-(fenylethenyl)-chromonů, vyrobí se tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 209 až 210 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 185 až 187 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2'-ethoxy-5'-methoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 164 až 167 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(3',5'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 162 až 163 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2',4'-dimethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 233 až 234 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(2',3'-diethoxyfenyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 180 až 182 °C.

Příklad 17

3,46 g trimethylsulfoximiumjodidu se nechá reagovat s 0,76 g (50 %) natriumhydridu v 50 ml dimethylformamidu za míchání při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Potom se přidá roztok 3,8 g trans-6-karbomethoxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)ethenyl]chromonu, o teplotě tání 161 až 164 °C, v 50 ml dimethylformamidu. Směs se nechá reagovat při míchání za teploty místnosti 6 hodin a potom se zředí ledovou vodou. Sraženina se extrahuje ethylacetátem a roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získá se tak 3,9 g trans-6-karbomethoxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu, který se nechá reagovat s 67,6 ml 1% roztoku hydroxidu draselného v 95 % ethanolu při teplotě zpětného toku po dobu 10 minut. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou, neutralizuje hydrogenfosforečnanem

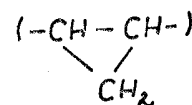
sodným, sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Krystalizací z 2-butanonu se dostane 1,4 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 216 až 217 °C.

IČ (KBr):

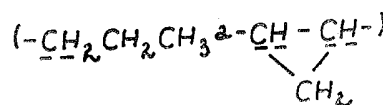
ν (C=O) kyselina 1710 cm⁻¹
ν (C=O) chromon, 1640, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ:

0,82 (t)
(—CH₂CH₂CH₃)
1,44 (m)
(—CH₂CH₂CH₃)
1,85 (m)



2,47 (s)
(—CH₃)
2,40—3,04 (m)



7,07—7,78 (m)
(pyridylové protony)
7,69 (d)
(C-8 chromonylový proton)
8,28 (d, d)
(C-7 chromonylový proton)
8,64 (d)
(C-5 chromonylový proton).

Postupuje-li se analogickým způsobem, vyrobí se tyto sloučeniny:

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 229 až 230 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 199 až 200 °C,

trans-6-karboxy-3-allyloxy-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 180 až 181 °C,

trans-6-karboxy-3-ethyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 291 až 292 °C,

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 206 až 207 °C,

trans-6-karboxy-3-ethoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 207 až 208 °C,

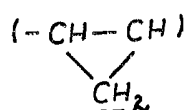
trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 201 až 202 °C,

NMR (DMSO-d₆) δ:

0,84 (t)
(—OCH₂CH₂CH₃)

1,60 (m)
(—OCH₂CH₂CH₃)

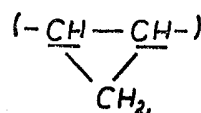
1,88 (m)



2,30 (s)

(—CH₃)

2,95 (m)



4,00 (m)

(—OCH₂CH₂CH₃)

7,41 (d)

(C-3 pyridylový proton)

7,61 (d, d)

(C-4 pyridylový proton)

7,73 (d)

(C-8 chromonylový proton)

8,30 (d, d)

(C-7 chromonylový proton)

8,42 (d)

(C-6 pyridylový proton)

8,66 (d)

(C-5 chromonylový proton),

trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(4'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 229 až 232 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(2'-pyridyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 200 až 201 °C,

trans-6-karboxy-3-propoxy-2-[2-(5'-methyl-2'-furyl)cyklopropyl]chromon, teplota tání 146 až 147 °C.

Příklad 18

0,6 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 0,54 g ethyljodidu a 0,63 g bezvodého uhlíčitanu draselného v 7 ml dimethylformamidu za míchání při tep-

lotě místnosti po dobu 6 hodin. Směs se zředí ledovou vodou, sraženina se odfiltruje a krystaluje z n-hexanu. Výtěžek činí 0,4 gramu trans-6-karbethoxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu o teplotě tání 95 až 97 °C.

Příklad 19

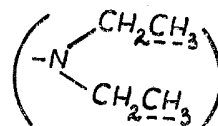
1,3 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu se nechá reagovat s 0,6 ml SOCl₂ ve 30 ml dioxanu za teploty zpětného toku po dobu 1 hodiny. Reakční směs se pak odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se potom rozpustí v 30 ml bezvodého dioxanu obsahujícího 0,5 ml triethylaminu a nechá reagovat s 1 ml 2-ethylaminoethanolu za teploty místnosti 24 hodiny. Po zředění vodou se sraženina extrahuje ethylacetátem a roztok odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se čistí na sloupci silikagelu se směsí benzenu a ethylacetátu jako elučním činidlem. Získá se 0,4 g 2-diethylaminethyl-esteru trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu, ve formě oleje.

NMR (CDCl₃) δ:

0,90 (t)

(—CH₂CH₂CH₃)

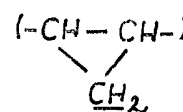
1,10 (t)



1,55 (m)

(—CH₂CH₂CH₃)

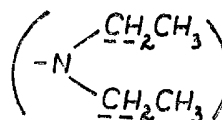
1,87 (m)



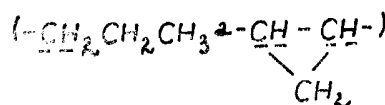
2,52 (s)

(—CH₃)

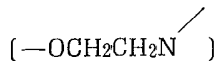
2,71 (q)



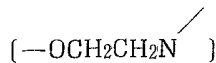
2,50—2,90 (m)



2,95 (t)



4,49 (t)



6,96—7,64 (m)

(pyridylové protony)

7,47 (d)

(C-8 chromonylový proton)

8,32 (d, d)

(C-7 chromonylový proton)

8,93 (d)

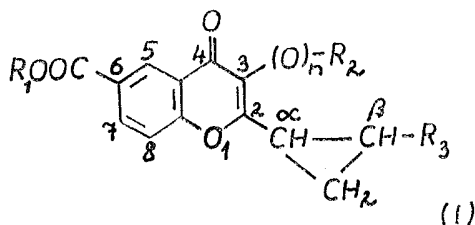
(C-5 chromonylový proton).

Příklad 20

1,6 g trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu se rozpustí ve stechiometrickém množství 2 N hydroxidu sodného. Roztok se potom odpaří za sníženého tlaku a zředí acetonem. Sraženina se odfiltruje a promyje acetonem. Dostane se sodná sůl trans-6-karboxy-3-propyl-2-[2-(6'-methyl-2'-pyridyl)cyklopropyl]chromonu, o teplotě tání vyšší než 300 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

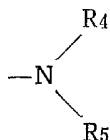
1. Způsob výroby substituovaných 2-cyklopropylchromonů obecného vzorce I



kde

n znamená nulu nebo 1,

R₁ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkanoyloxyskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku nebo skupinou obecného vzorce

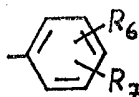


ve kterém každý jednotlivý substituent R₄ a R₅ se nezávisle volí ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo ve kterém substituenty R₄ a R₅ spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří N-pyrrolidinylový radikál.

R₂ značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku a

R₃ značí

a) furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované methylovou skupinou, nebo
b) skupinu obecného vzorce



ve kterém každý jednotlivý substituent R₆ a R₇ se nezávisle volí ze skupiny zahrnující

a') atom vodíku

b') atom halogenu a

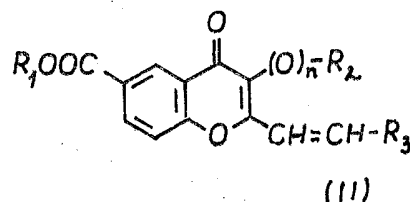
c') skupinu obecného vzorce

---(O)_{n1}---R₈,

ve kterém n₁ znamená nulu nebo 1 a R₈ značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován alkoxy skupinou s 1 až 12 atomy uhlíku a

d') alkenyloxyskupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky vhodných solí a jejich isomerů, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde

n, R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, nebo v její soli, působením dimethylsulfoxoniummethyldu vytvoří cyklopropanový kruh, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se sloučenina obecného vzorce I převede na příslušnou farmaceuticky vhodnou sůl, a/nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu, a/nebo se získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním organickém rozpouštědle vybraném ze souboru zahrnujícího dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan a jejich směsi za teploty mezi 0 a 50 °C.