



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202080

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 30 08 77
/21/ /PV 3852-78/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 31 08 76 /75 688/ Lucembursko

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

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

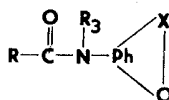
(72) Autor vynálezu FERRINI PIER GIORGIO dr., BINNINGEN /ŠVÝCARSKO/

(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 karboxylovou skupinu nebo hydroxymethylovou 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, alkoxy skupinou 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, alkoxykem 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, alkoxy skupinou 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

R₂ může znamenat také hydroxyskupinu, nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a

202080

R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

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

Skupinu $R-CO-NR_3$ obsahující 1,2-fenylenová 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, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako dále uvedená, například methoxy skupina, a halogeny, jako dále uvedená, například chlor.

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

3- až 5členný 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, methoxy skupinou nebo chlorem substituovaný fenyl nebo pyridyl.

Pro shora uvedené a dále uvedené platí:

Popřípadě, jak uvedeno, substituovaným fenylem, jakož i fenylem v případně substituované benzoylové skupině je například popřípadě jednou nebo několikrát, například jednou nebo dvakrát substituovaný fenyl, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu především alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogeny, například jak jsou uvedeny dále, jakož i hydroxy skupina, 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.

Alkoxy skupina s 1 až 7 atomy uhlíku obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a může být vázána v libovolné poloze, jako je methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina nebo amyloxy skupina.

Alkanoylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku 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 zemin, například soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, dále amoniové soli s amoniakem a s aminy, jako s nižšími alkylaminy nebo hydroxy(nižší)alkylaminy, například s trimethylaminem, triethylaminem nebo s di- nebo tri-(2-hydroxyethyl)aminem.

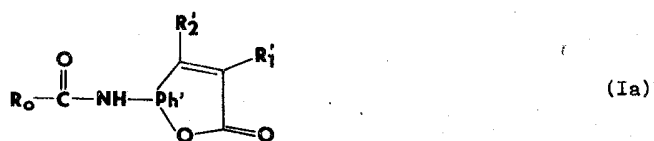
Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména vykazují antialergické účinky, které byly prokázány například na kryse v dávkách od asi 1 až do asi 100 mg/kg při orální aplikaci při testu na pasivní kožní anavylaxi (reakce PCA), který byl prováděn analogicky podle metody, kterou popsali 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 vrozené, 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 hydroxymethylovou skupinu,
- Ph znamená skupinu $R-CO-NR_3$ - obsahující, popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenyleneovou skupinu,
- X znamená skupinu $-CO-CR_1-CR_2-$, ve které
- R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako acetyl, alkylovou skupinu s 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-fenyleneové 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



a jednak sloučenin obecného vzorce Ib



v nichž

R znamená karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

Ph' znamená 1,2-fenyleneovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_O-CO-NH$ 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 alkoxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, přičemž jako substituenty pří-
davně substituované 1,2-fenyleneové skupiny Ph' a substituovaného fenylového a pyri-
dylového zbytku R_1' nebo/a R_2' přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uh-
líku, jako methylová skupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxysku-
pina, 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_O znamená karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

Ph' znamená 1,2-fenyleneovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_O-CO-NH-$ a která je v ně-
které 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 sku-
pinu nebo pyridylovou skupinu, a

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

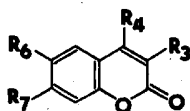
a jednak sloučenin obecného vzorce Ib, v němž

R_O 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

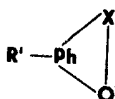
jeden ze zbytků R_6 a R_7 znamená skupinu vzorce $R'_0\text{-CO-NH-}$, ve které
 R'_0 znamená karboxyskupinu nebo v druhé řadě hydroxymethylovou skupinu,
 a druhý znamená vodík, a

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

Ph a X mají shora uvedené významy, a

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

hydrolyzuje R' na skupinu vzorce $\text{RCO-NR}_3\text{-}$, načež se popřípadě takto 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 nebo na jinou sůl.

Zbytkem, který je hydrolyticky převeditelný na skupinu vzorce $\text{RCO-NR}_3\text{-}$, je například funkčně obměněná oxaloskupina nebo esterifikovaná glykolylová skupina.

Funkčně obměněnými oxaloskupinami jsou výhodně esterifikované nebo amidované oxaloskupiny nebo takové, které obsahují jako funkčně obměněné alfa-karbonylové seskupení thioxomethylenové, iminomethylenové nebo esterifikované nebo/a etherifikované dihydroxymethylenové seskupení nebo/a jako funkčně obměněnou karboxylovou skupinu obsahují funkčně obměněnou karboxylovou skupinu rozdílnou od esterifikované nebo amidované karboxylové skupiny.

Esterifikovanými glykolylovými skupinami jsou například skupina chloracetylová nebo bromacetylová, nebo glykolylové skupiny esterifikované karboxylovou kyselinou, jako je například (nižší)alkanoyloxyacetylová skupina nebo popřípadě substituovaná benzoyloxyacetylová skupina.

Nižší alkanoyloxyacetylovou skupinou je například acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, isobutyryloxyskupina, valeroyloxyskupina, kaproyloxyskupina nebo pivaloyloxyskupina.

Jako substituenty substituovaných benzoyloxy skupin přicházejí v úvahu především nižší alkylový zbytek, jako methylový zbytek, nižší alkoxy skupina, jako methoxy skupina nebo/a halogen, jako chlor.

Esterifikovanými nebo/a etherifikovanými dihydroxymethylenovými skupinami jsou například dihydroxymethylenové skupiny esterifikované halogenovodíkovou kyselinou, jako chlorovodíkovou kyselinou, nebo/a etherifikované nižším alkanolem, jako methanolem nebo ethanolem. Jako příklady lze uvést především dihalogenmethylenové skupiny, jako dichlormethylenovou skupinu, (nižší)alkoxyhalogenmethylenové skupiny, jako methoxy- nebo ethoxychloromet-

hlyenové skupiny nebo di(nižší)alkoxymethylenové skupiny, jako dimethoxy- nebo diethoxy-methylenovou skupinu.

Esterifikovanými karboxylovými skupinami jsou například karboxylové skupiny esterifikované alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenyalkanoem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem, jako methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina a butoxykarbonylová skupina.

Funkčně obměněnými karboxylovými skupinami rozdílnými od esterifikovaných nebo amidovaných karboxylových skupin jsou například kyanoskupina, anhydridosované karboxyskupiny, jako halogen-, například chlorkarbonyl, iminoesterové, jako imidové popřípadě amidhalogenidové seskupení, například iminochlor- nebo aminodichlormethyl, iminoetherové seskupení, jako (nižší)alkyl- nebo (nižší)alkyleniminoetherové seskupení, například methoxy- nebo ethoxyiminomethylen, 4,4- nebo 5,5-dimethyloxazolin-2-yl nebo 4,6,6-trimethyldihydrooxazin-2-yl, amidinoskupiny, jako amidinoskupina nebo nižší alkyl-, například methylamidinoskupina, zbytky orthokyseliny esterifikované halogenovodíkovou kyselinou, jako chlorovodíkovou kyselinou nebo/a etherifikované nižším alkanolem, jako tri(nižší)alkoxy-, (nižší)alkoxyhalogen- nebo trihalogenmethylové skupiny, především trimethoxy- nebo triethoxymethyl, ethoxydichlormethyl nebo trichlormethyl, nebo popřípadě esterifikované thiokarboxylové skupiny, jako (nižší)alkylthiokarboxylové skupiny, například ethylthiokarbonyl. Takovéto skupiny X_1 se mohou převádět například hydrolyticky na oxaloskupinu. Skupiny X_1 obsahující jako funkčně obměněnou karboxylovou skupinu iminoetherové, orthoesterové nebo esterhalogenidové seskupení nebo/a jako funkčně obměněnou alfa-karbonylovou skupinu thioxoskupinu nebo iminomethylenovou skupinu nebo esterifikovanou nebo etherifikovanou dihydroxymethylenovou skupinu, se mohou dále hydrolyzovat na esterifikované oxaloskupiny. Rovněž tak se mohou skupiny X_1 , které obsahují jako funkčně obměněnou karboxylovou skupinu kyanoskupinu, amidino- nebo imid- popřípadě amidhalogenidové seskupení nebo/a jakožto funkčně obměněnou alfa-karbonylovou skupinu thioxoskupinu nebo iminomethylenovou skupinu nebo etherifikovanou nebo esterifikovanou dihydroxymethylenovou skupinu, hydrolyzovat na amidované karboxylové skupiny. Hydrolyza se může provádět obvyklým způsobem, popřípadě v přítomnosti zásaditého nebo výhodně kyselého hydrolyzačního činidla, jako hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo výhodně protonové kyseliny, výhodně minerální kyseliny, například kyseliny halogenovodíkové, jako kyseliny chlorovodíkové nebo organické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako například kyseliny octové nebo kyseliny p-toluensulfonové.

Hydrolyza uvedených skupin X_1 na volnou oxaloskupinu se provádí obvyklým způsobem, například v přítomnosti kyselého nebo zásaditého činidla, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, při hydrolyze kyanokarbonylové nebo thiooxaloskupiny na oxaloskupinu výhodně za kyselých podmínek nebo/a v přítomnosti oxidačního činidla, například peroxidu vodíku. Přitom se pracuje podle potřeby v polárním rozpouštědle, jako v nižším alkanolu, ketonu nebo etheru, například v ethanolu, acetonu nebo dioxanu, nebo/a za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotách od asi 0 do asi 100 °C.

Sloučeninu obecného vzorce I získanou podle vynálezu lze o sobě známým způsobem přeměnit na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Tak lze například ve sloučenině získané podle vynálezu dále navzájem přeměnit hydroxyskupinu a alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R_2 .

Tak například lze volnou hydroxylovou skupinu R_2 etherifikovat reakcí s alkylačním činidlem s 1 až 7 atomy uhlíku, na alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku ve významu R_1 nebo/a

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 kyselinou jodovodíkovou, kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou nebo kyselinou sírovou, nebo organickou sulfonovou kyselinou, například kyselinou p-toluensulfonovou, p-brombenzensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, ethansulfonovou nebo ethansulfonovou, nebo kyselinou fluorsulfonovou, jakož i diazoalkany s 1 až 7 atomy uhlíku. Jako etherifikační činidla nutno uvést zejména alkylchloridy s 1 až 7 atomy uhlíku, alkyljodidy s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylbromidy s 1 až 7 atomy uhlíku, například methyljodid, dialkylsulfáty s 1 až 7 atomy uhlíku, například dimethylsulfát nebo diethylsulfát nebo methylfluorsulfonát, alkylsulfonáty s 1 až 7 atomy uhlíku, jako alkylsulfonát s 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl-, p-toluen-, p-brombenzen-, methan- nebo ethansulfonáty, dále také diazomethan.

Reakce se mohou provádět obvyklým způsobem. Tak se při reakci s diazoalkanem s 1 až 7 atomy uhlíku pracuje například v inertním rozpouštědle, jako v etheru, například tetrahydrofuranu, nebo při použití reaktivně esterifikovaných alkanolů s 1 až 7 atomy uhlíku, například v přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla, jako anorganické báze, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo terciární nebo kvartérní dusíkaté báze, například pyridinu, alfa-pikolinu, chinolinu, triethylaminu, nebo tetraethyl- nebo benzyltriethylamoniumhydroxidu, nebo/a rozpouštědla, které je pro dotyčnou reakci obvyklé, a které může sestávat také z nadbytku pro etherifikaci například používaného alkylhalogenidu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo odpovídajícího alkylsulfátu, nebo/a z terciární dusíkaté báze, která se používá jako kondenzační činidlo, například triethylaminu nebo pyridinu, popřípadě při zvýšené teplotě. Lze doporučit zejména metylaci pomocí methyljodidu ve směsi amylalkoholu a uhličitanu draselného při teplotě varu, tj. 50 až 150 °C.

Obráceně lze také alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku ve významu R_2 přeměnit obvyklým způsobem na hydroxyskupinu, například v přítomnosti kyselého činidla, kyseliny halogenovodíkové, například kyseliny jodovodíkové, v inertním rozpouštědle, například v ethanolu nebo v kyselině octové.

Dále je možno ve sloučenině získané podle vynálezu nahradit alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu R_2 nebo/a především R_1 vodíkem.

Tak je možno alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu odštěpit obvyklým způsobem, jako působením zásaditých činidel, jako alkálií, například zředěného hydroxidu sodného nebo především roztoku uhličitanu sodného, výhodně asi 5% roztoku uhličitanu sodného.

Dále je možno redukovat karboxylovou skupinu R přítomnou popřípadě ve formě soli na hydroxymethylovou skupinu. Oxaloskupina $R-C(=O)-$ přítomná ve formě soli se redukuje výhodně boranem, jako diboranem nebo boran-etherátem, například boranem v tetrahydrofuranu.

Oxidace se může provádět obvyklým způsobem reakcí vhodného oxidačního činidla. Vhodnými oxidačními činidly jsou zejména oxidačně účinné sloučeniny těžkých kovů, jako sloučeniny stříbra, například dusičnan stříbrný nebo stříbrná sůl kyseliny pikolinové, kyslíkaté kyseliny těžkých kovů, jako například čtyřmocného manganu, sedmimocného manganu, šestimocného chromu a šestimocného železa, nebo halogenů popřípadě jejich anhydridů nebo solí, jako je 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 ve směsi, výhodně vodné, inertních rozpouštědel.

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 antipódy 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 fyzikálně chemických 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 antipódy, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů, nebo reakcí kyselého reakčního produktu s opticky aktivní bází, která tvoří s racemickou kyselinou soli s rozdělením tímto způsobem získaných solí, například na základě jejich rozdílné rozpustnosti, na diastereoisomery, ze kterých se mohou působením vhodných činidel uvolnit antipódy. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipódů.

Získané volné sloučeniny vzorce I, například takové, ve kterých R znamená karboxylovou kyselinu, 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 rozumějí 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 sloučenina obecného vzorce III



nebo adiční sůl této sloučeniny s kyselinou uvádějí v reakci s příslušnou kyselinou, například s kyselinou vzorce IV



nebo s jejich funkčním derivátem.

Funkčními deriváty kyselin vzorce IV jsou především esterifikované, amidované nebo anhydridisované karboxylové skupiny, jako nižší alkoxykarbonyl, popřípadě substituovaný karba-

moyl, například karbamoyl nebo imidazolyl-1-karbonyl, nebo halogenkarbonyl, například chlor-, nebo bromkarbonyl, nebo deriváty kyseliny obsahující skupinu vzorce $-\text{CON}_2$ nebo CON_2Hal . Jako příklady kyselin vzorce IV a jejich funkčních derivátů lze zejména uvést: oxalyhalogenidy, jako oxalylchlorid nebo oxalylbromid, (nižší)alkylesterchloridy a (nižší)alkylestery oxalové kyseliny, nižší alkylester tri(nižší)alkoxy- a dihalogen(nižší)alkoxyoctové kyseliny, jako tetraethylester oxalové kyseliny nebo diethylester dichloroxalové kyseliny, iminodialkylester oxalové kyseliny, jako mono- nebo diiminodiethylester oxalové kyseliny, amidiny oxalové kyseliny, jako esteramidiny N-(nižší)alkyloxalové kyseliny, dithio(nižší)alkylester oxalové kyseliny, jako dithiodimethylester oxalové kyseliny, kyanoformylchlorid nebo kyanogen a dále nižší alkylestery, jako ethylestery mono(nižší)alkoxyoctové kyseliny, například ethylester ethoxyoctové kyseliny nebo halogenacetanhydridy, jako chloracetanhydrid nebo chloracetylchlorid.

Reakce sloučenin vzorce III s kyselinami vzorce IV 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 asi 100 °C, v uzavřené nádobě nebo/a pod inertním plynem, například dusíkem.

Funkčně obměněné oxaloskupiny obsahující jako funkčně obměněnou karboxyskupinu iminoetherové seskupení, se mohou získat z příslušného kyanokarbonylderivátu reakcí s odpovídajícím alkoholem, například amino(nižší)alkanolem.

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 použitým 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 vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísících, granulačních, 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 fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo střední fosforečnan vápenatý, dále pojídla, jako zmazovatělý

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 shore uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesíťovaný 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 resistantní 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 resistantních 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 změkčovačů, jako je glycerin nebo sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojivky, 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 vodě 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 vhodné suspenze vhodné pro injekční aplikaci, které obsahují 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, s mastmi (přičemž tyto masti obsahují výhodně konzervační čini-

dlo), pro léčbu očí jsou představovány očními kapkami, které obsahují účinnou látku ve vodném nebo olejovitém roztoku s očními mastmi, které se výhodně připravují ve sterilní formě, pro ošetřování nosu pudry, aerosoly a sprayi (podobně shora popsaným 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 gummy nebo tragantu, a ke které se mohou přidávat chuťové přísady, jakož i pastilkami, které obsahují účinnou látku v inertní hmotě, například ze želatiny a glycerinu nebo cukru a arabské gummy.

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 popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuje. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

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 okyslí 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.

Výchozí látka se může získat následovně:

35 g 7-amino-4-methylkumarinu a 24,5 g triethylaminu se předloží do 400 ml dimethylformamidu. Potom se přikape během 15 minut roztok 29,5 g monomethylesterchloridu kyseliny oxalové ve 100 ml dimethylformamidu. Reakční směs se vnějším chlazením udržuje pod 35 °C. Žlutá, hustá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se vylije na 2 litry ledové vody. Suspenze se zfiltruje a sraženina se překrystaluje z acetonu. Takto se získá 7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarin o t. t. 248 až 251 °C.

P ř í k l a d 2

Za použití 14 g N-ethyl-7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu jako výchozí látky se získá analogicky jako je popsáno v příkladu 1 N-ethyl-7-oxaloamino-4-methylkumarin o t. t. 142 °C.

Výchozí látka se získá z 50 g 3-ethylaminofenolu 12hodinovým zahříváním s 55,5 g esteru octové kyseliny a 39,7 g chloridu zinečnatého ve 190 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem. Za účelem zpracování se reakční směs vylije do 3 000 ml vody, míchá se 2 hodiny a 7-ethylamino-4-methylkumarin se odfiltruje. Po překrystalování z ethanolu taje produkt při 154 až 155 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 lze z 25,2 g 7-ethylamino-4-methylkumarinu vyrobit N-ethyl-7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarin o t. t. 136 až 138 °C.

P ř í k l a d 3

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 1, se z 13,5 g N-methyl-7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarinu jako výchozí látky získá N-methyl-7-oxaloamino-4-methylkumarin o t. t. 162 až 164 °C.

Výchozí látka se získá z 67,4 g 3-methylaminofenolu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 pro 7-ethylamino-4-methylkumarin. 7-methylamino-4-methylkumarin taje při 193 až 194 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 a 2 se získá z 10,6 g 7-methylamino-4-methylkumarinu jako výchozí látky N-methyl-7-methoxyoxalylamino-4-methylkumarin o t. t. 164 až 165 °C.

P ř í k l a d 4

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 3 se může dále vyrobit 4,6-dimethyl-7-oxaloaminokumarin, t. t. 250 až 251 °C (rozklad) a 7-oxaloamino-3,4-tetramethylenkumarin-monohydrát, t. t. 235 °C (rozklad).

P ř í k l a d 5

7,4 g 2,3-dimethyl-6-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu se zahřívá 5 minut při teplotě 70 °C s 26,9 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného ve 100 ml vody. Dojde k rozpuštění. Po 90 minutách míchání při teplotě místnosti se vyloučená krystalická sodná sůl 2,3-dimethyl-6-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu o t. t. nad 265 °C odfiltruje.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

Ke 100 g ethylesteru 2-methylacetocetové kyseliny a 100 g fenolu v 300 ml toluenu se za míchání přidá 150 g kysličníku fosforečného. Po krátkém zahřívání na 40 °C dojde k exotermní reakci a vnitřní teplota vystoupí až na 40 °C. Reakční směs se potom zahřívá 2 hodiny na teplotu asi 100 °C (vnitřní teplota), směs se poněkud ochladí (asi na 80 °C) a po přidání dalších 100 g fenolu a 100 g kysličníku fosforečného se směs znovu zahřívá na 100 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se zředí 300 ml toluenu a ještě horká se vylije na 1 500 ml ledové vody. Směs se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným a nasytí se chloridem sodným. Potom se reakční směs 45 minut energicky míchá, organická fáze se oddělí, promyje se 400 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a potom 600 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, směs se vysuší a odpaří se k suchu. Zbylý olej se ve vakuu podrobí frakční destilaci, přičemž se jímá frakce přecházející při 170 °C/1 730 Pa a nechá se vykristalovat ze směsi isopropanolu a petroletheru. Získaný 2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 91 až 93 °C se nitruje v 70 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě pod 5 °C pomocí 6,9 ml dýmavé kyseliny dusičné a takto získaný 6-nitro-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran se redukuje v dimethylformamidu v přítomnosti Raneyova niklu vodíkem. Takto získaný 6-amino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran taje při 202 až 204 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 3 lze vyrobit za použití 12 g 2,3-dimethyl-6-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu jako výchozí látky 2,3-dimethyl-6-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 242 až 244 °C.

P ř í k l a d 6

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se může z 9 g 7-methoxyoxalylamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu jako výchozí látky 7-oxaloamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 234 až 240 °C.

Výchozí látku je možno vyrobit následujícím způsobem:

30 g 2-hydroxy-4-acetylaminopropiofenonu se zahřívá s 14,3 g bezvodého octanu sodného ve 25,5 ml acetanhydridu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem, horká suspenze se vylije na ledovou vodu, směs se míchá 30 minut a potom se zfiltruje. 7-acetylamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran taje při 259 až 261 °C. Zmýdelnění na 7-amino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-

-benzopyran (t. t. 224 až 226 °C) se provádí 90minutovým zahříváním k varu pod zpětným chladičem v koncentrované kyselině chlorovodíkové.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 a 2 se může z 17,2 g 7-amino-2,3-dimethyl-4-oxo-1-benzopyranu jako výchozí látky vyrobit 7-methoxyoxalylamino-2,3-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 228 až 229 °C.

P ř í k l a d 7

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 je možno z 7,5 g 7-methoxyoxalylamino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu vyrobit 7-oxaloamino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 243 °C.

Výchozí látku lze vyrobit následujícím způsobem:

35 g 2-hydroxy-4-acetylaminopropiofenonu, 23,8 g benzylchloridu a 169,1 g uhlíčitanu draselného se zahřívá v 3 800 ml acetonu 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Aceton se ve vakuu oddestiluje a ke zbytku se přidá 1 200 ml vody. Směs se dobře promíchá, nerozpustěné podíly se odfiltrují, postupně se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou a vysuší se ve vakuu. Získaný materiál se potom zahřívá se 420 ml nasyceného methanolickeho chlorovodíku k varu pod zpětným chladičem. Methanol se ve vakuu oddestiluje a ke zbytku se přidá koncentrovaný roztok amoniaku. Vyloučený produkt se odfiltruje a digeruje se s toluenem a nerozpustěný zbylý 7-amino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 204 až 206 °C se odfiltruje.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se může z 11 g 7-amino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu vyrobit 7-methoxyoxalylamino-2-fenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o t. t. 239 °C.

P ř í k l a d 8

1 g 4-methyl-7-trichloracetamidokumarinu se ve 100 ml ethanolu a 10 ml 25% hydroxidu sodného vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Ethanol se potom odpaří ve vakuu, vodný zbytek se okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vyloučený 4-methyl-7-oxaloaminokumarin o t. t. 236 až 238 °C (rozklad) se odfiltruje.

Výchozí látku lze vyrobit analogickým způsobem jako v příkladu 1 reakcí 7-amino-4-methylkumarinu a trichloracetylchloridu.

P ř í k l a d 9

0,3 g 4-methyl-7-acetoxycetylaminokumarinu se suspenduje v 10 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a suspenze se míchá 3 hodiny při 40 °C. Potom se nechá ochladit na 20 °C, okyslí se 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vzniklý 4-methyl-7-hydroxyacetylaminokumarin o t. t. 252 až 254 °C se odfiltruje.

Výchozí látka se může vyrobit například následujícím způsobem:

0,5 g 4-methyl-7-chloracetylaminokumarinu, získaného reakcí 4-methyl-7-aminokumarinu s chloroctovou kyselinou, se zahřívá s 0,55 g octanu vápenatého ve 20 ml ethanolu přes noc k varu pod zpětným chladičem. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, vylijí se do 200 g ledové vody, směs se okyslí 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 6 a zfiltruje se. Získaný surový 4-methyl-7-acetoxycetylaminokumarin se překrystaluje ze směsi dimethylformamidu a ethanolu. Tato látka taje pak při 264 až 266 °C.

P ř í k l a d 1 0

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 1 až 9, lze vyrobit následující sloučeniny:

7-oxaloamino-3,4-dimethylkumarin, t. t. 233 °C,
 6-oxaloamino-4-methyl-7-hydroxykumarin, t. t. nad 270 °C,
 7-oxaloamino-4,6-dimethylkumarin, t. t. 250 až 251 °C (rozklad),
 6-oxaloamino-3-(2-pyridyl)kumarin, t. t. 240 °C (dihydrát, rozklad),
 8-oxaloamino-4-methyl-7-methoxykumarin, t. t. 221 až 222 °C,
 6-oxaloaminokumarin.

P ř í k l a d 1 1

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 a směs se proseje sítem. Další díl pšeničného škrobu se zmazovává pomocí pětinasobného množství vody na vodní lázni a shora uvedená prášková směs se prohněte s tímto zmazovatěným škrobem až vznikne slabě plastická hmota. Plastická hmota se protlačí sítem o velikosti otvorů asi 3 mm, vysuší se a získaný suchý granulát se znovu protluče sítem. 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 až 7, 9 a 10.

P ř í k l a d 1 2

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:

účinná látka, například 4-methyl-7-oxaloaminokumarin	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 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.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také 2% inhalační roztoky obsahující účinnou látku z příkladů 1 až 7, 9 a 10.

P ř í k l a d 13

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:

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

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také 2% roztoky pro inhalaci, které obsahují jako účinnou látku reakční produkt z příkladů 1 až 7, 9 a 10.

P ř í k l a d 14

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

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

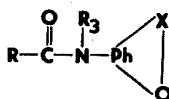
Výroba:

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

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také kapsle pro insulfaci obsahující vždy některý jiný reakční produkt z příkladů 1 až 7, 9 a 10 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 karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

Ph znamená 1,2-fenylenovou skupinu, 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 $-CO-CR_1=CR_2-$, ve které

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykem 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, alkoxykupinou 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, alkanoyloxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoyloxyskupinu nebo alkoxykupinu 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



ve kterém

Ph, R_3 a X mají shora uvedené významy, a

R' znamená zbytek, který je hydrolyticky převeditelný na žádanou skupinu $\text{RCO}-$,

nebo v její soli hydrolyzuje R' na skupinu vzorce $\text{R-CO}-$, načež se popřípadě takto 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, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž

R znamená karboxyskupinu,

Ph a X mají významy uvedené v bodě 1,

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo/a halogenem substituovanou pyridylovou nebo fenylovou skupinu a

R_2 může znamenat také hydroxyskupinu,

R_3 znamená vodík,

ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, v němž

R' znamená funkčně obměněnou oxaloskupinu, a

Ph a X mají význam uvedený v bodě 1 a

R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedené významy,

hydrolyzuje skupina R' na oxaloskupinu, načež se popřípadě získaná sloučenina přemění na jinou sloučeninu vzorce I nebo/a získaná kyselina se převede na sůl nebo se získaná sůl převede na kyselinu nebo na jinou sůl.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve výchozí látce vzorce II, v němž R' znamená esterifikovanou hydroxyacetylovou skupinu, hydrolyzuje skupina R' na hydroxyacetylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená esterifikovanou nebo amidovanou oxaloskupinu, trihalogenacetylovou skupinu, kyanoacetylovou skupinu, trialkoxyacetylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylových částech nebo halogenoxalylovou skupinu.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se ve výchozí látce vzorce II, v němž

R' má význam uvedený v bodě 1 až 4,

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 s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu nebo společně představují tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu a

R_2 může znamenat také hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

příčemž jako substituenty fenylové skupiny, 1,2-fenylenové skupiny ve významu Ph a pyridylové skupiny přicházejí v úvahu alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen a hydroxyskupina, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla, na oxaloskupinu nebo hydroxyacetylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 2 nebo 4, vyznačující se tím, že se ve výchozí látce vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 2 nebo 4,

Ph znamená skupinu $-R-CO-NH-$, obsahující popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu a

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, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu a

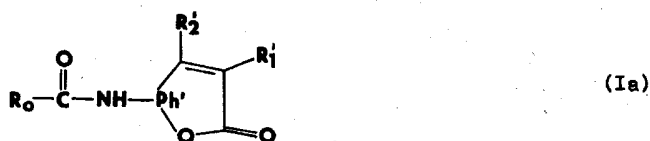
R_2 může znamenat také hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 znamená vodík,

a jako substituenty fenylové, 1,2-fenylenové skupiny Ph a pyridylové skupiny přicházejí v úvahu alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen,

hydrolyzuje v přítomnosti zásaditého nebo kyselého hydrolyzačního činidla, skupina R' na oxaloskupinu.

7. Způsob podle bodu 2 nebo 4, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ia,



v němž

R_O znamená karboxyskupinu,

Ph' znamená skupinu $R_O-CO-NH-$ obsahující, navíc popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu,

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

R_2 má význam uvedený pro symbol R_1 nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty přidavně 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, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogen,

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se ve sloučenině vzorce IIa



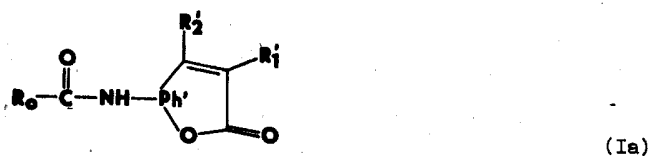
v němž

Ph' , R_1 a R_2 mají shora uvedené významy, a

R' má význam jako v bodě 2 nebo 4,

nebo její soli, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti zásadického nebo kyselého hydrolyzačního činidla, na oxaloskupinu.

8. Způsob podle bodů 1 a 3, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ia



v němž

R_O znamená hydroxymethylovou skupinu,

Ph' znamená skupinu $R_O-CO-NH-$ obsahující, navíc popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu,

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

R_2' má význam uvedený pro symbol R_1' nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty substituované fenylní (nižší) alkoxykarbonylové skupiny R_0 , přidavně 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, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen nebo/a hydroxyskupina,

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce IIa

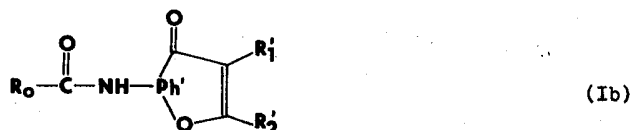


v němž

Ph' , R_1' a R_2' mají shora uvedený význam a
 R' má význam uvedený v bodě 3,

nebo v její soli hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla na hydroxyacetylovou skupinu.

9. Způsob podle bodu 2 nebo 4, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ib



v němž

R_0 znamená karboxyskupinu,

Ph' znamená skupinu $R_0-CO-NH-$ obsahující v některé z volných poloh popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou 1,2-fenylovou skupinu,

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

R_1' a R_2' znamenají nezávisle na sobě vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce IIb

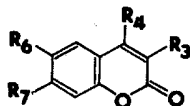


v němž

R' má význam uvedený v bodě 2 nebo 4,
 Ph' , R'_1 a R'_2 mají shora uvedený význam,

nebo v soli této sloučeniny, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti báze nebo kyselého hydrolyzačního činidla na oxaloskupinu.

10. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ic



(Ic)

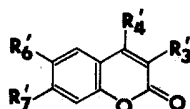
v němž

jeden ze zbytků R_6 a R_7 znamená skupinu vzorce $R_0-CO-NH-$, ve které
 R_0 znamená hydroxyacetylovou skupinu,

a druhý znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

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

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se ve sloučenině 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

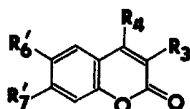
jeden ze zbytků R'_6 a R'_7 znamená skupinu $R'-NH-$ a

druhý znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R' má význam uvedený v bodě 3,

nebo v její soli, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla, na hydroxyacetylovou skupinu.

11. Způsob podle bodu 2 nebo 4, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ic



(Ic)

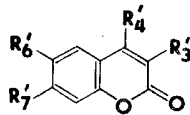
v němž

jeden ze zbytků R'_6 a R'_7 znamená skupinu vzorce $R'_0\text{-CO-NH-}$, ve které
 R'_0 znamená karboxyskupinu a

druhý z těchto zbytků znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_3 a R_4 znamenají vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce IIc



(IIc)

nebo v její soli, přičemž

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,

R_3 a R_4 mají shora uvedené významy a

jeden ze zbytků R'_6 a R'_7 znamená skupinu $R'\text{-NH-}$ s významem R' uvedeným v bodě 2 nebo 4, a

druhý z těchto zbytků znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti zásaditého nebo kyselého hydrolyzačního činidla na oxaloskupinu.

12. Způsob podle bodu 2 nebo 4, k výrobě 4-methyl-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 2 nebo 4, R_3 znamená vodík, skupina $R'\text{-NH-}$ je vázána v p-poloze ke skupině X a Ph není navíc substituován, R_1 znamená vodík a R_2 znamená methylovou skupinu, nebo v soli této sloučeniny hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla na oxaloskupinu, načež se popřípadě získaná kyselina převede na sůl nebo se získaná sůl převede na kyselinu nebo na jinou sůl.

13. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě 4,6-dimethyl-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 3, R_3 znamená vodík, skupina $R'\text{-NH-}$ je vázána v p-poloze k oxoskupině a Ph je navíc v p-poloze ke skupině X substituován methylovou skupinou, R_1 znamená vodík a R_2 znamená methylovou skupinu, nebo v soli této sloučeniny, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla na oxaloskupinu, načež se popřípadě získaná kyselina převede na sůl nebo se získaná sůl převede na kyselinu nebo na jinou sůl.

14. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě 3,4-tetramethylen-7-oxaloaminokumarinu a jeho solí, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 3, R_3 znamená vodík, skupina $R'\text{-NH-}$ je vázána v p-poloze ke skupině X a Ph není navíc substituován, R_1 a R_2 znamenají společně tetramethylenovou skupinu, nebo v soli této sloučeniny, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla na oxaloskupinu, načež se popřípadě získaná kyselina převede na sůl nebo se získaná sůl převede na kyselinu nebo na jinou sůl.

15. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě 4-methyl-7-hydroxyacetylamino-kumarinu, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 3, R_3 znamená vodík, skupina $R'-NH-$ je vázána v p-poloze ke skupině X a Ph není navíc substituován, R_1 znamená vodík a R_2 znamená methylovou skupinu, nebo v soli této sloučeniny, hydrolyzuje skupina R' v přítomnosti kyselého nebo zásaditého hydrolyzačního činidla na hydroxyacetylovou skupinu.