

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7907916**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe heterocyclische stikstofderivaten en werkwijzen voor de bereiding daarvan.**

⑤1 Int. Cl.: C07D491/04, C07D495/04, C07D497/04, A61K31/395.

⑦1 Aanvrager: Fisons Limited te Londen.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 7907916.

②2 Ingediend 29 oktober 1979.

③2 Voorrang vanaf 31 oktober 1978, 14 juni 1979.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 42679/78, 7920760.

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 2 mei 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Fisons Limited, Londen, Groot Brittannië

Nieuwe heterocyclische stikstofderivaten en werkwijzen voor de bereiding daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe heterocyclische stikstofderivaten, preparaten die deze verbindingen bevatten alsmede werkwijzen voor de bereiding daarvan.

De uitvinding verschaft nieuwe verbindingen met formule

- 5 1, waarin een aangrenzend paar R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ vormt, R_4 , R_9 en de resterende groepen van R_5 , R_6 , R_7 en R_8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, ieder waterstof, halogeen, een alkyl, alkenyl, $-NO_2$, $-NR_1R_2$, $-OR_3$, $-S(O)_nR_3$ groep of een door alkyl gesubstitueerde hydroxy, amino, alkoxy of carbonyloxy-
- 10 groep zijn, n gelijk is aan 0, 1 of 2, R_1 en R_2 ieder onafhankelijk waterstof, een alkyl, $-CONHR_3$, fenyl of door een alkylgroep of halogeen gesubstitueerde fenylgroep zijn, of R_1 en R_2 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een heterocyclische 5- of 6-ring vormen, R_3 waterstof, een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, één
- 15 van de groepen G_1 en G_2 waterstof is en de andere een groep E is, iedere groep E onafhankelijk een groep $-COOH$, een tetrazol-5-ylgroep of een groep met formule 2 is, R_{10} en R_{11} ieder onafhankelijk waterstof, een alkyl, alkenyl, fenylalkyl, alkanoyl of alkoxy-carbonylgroep zijn en R_{10} waterstof is wanneer R_{11} waterstof is, iedere groep Z
- 20 onafhankelijk zuurstof of zwavel is en één of twee van de atomen a, b, c en d zijn stikstofatomen en de overigen zijn koolstofatomen, R_9 heeft geen betekenis wanneer twee van de atomen a, b, c en d stikstof zijn, vooropgesteld dat, wanneer (i) a, b en c koolstofatomen zijn en d een stikstofatoom is, (ii) E op een ortho-plaats staat ten
- 25 opzichte van het stikstofatoom en een groep $-COOH$, een tetrazol-5-ylgroep of een ongesubstitueerde (N-tetrazol-5-yl)carbonamidogroep is, (iii) R_9 waterstof is, (iv) G_1 waterstof is en G_2 een groep E is, (v) R_5 , R_6 , R_7 en R_8 waterstof, halogeen, een hydroxy, alkyl, alkenyl,

alkoxy of $-NR_1R_2$ groep is en (vi) iedere groep Z zuurstof is, dan R_4 geen $-OH$ groep is op de para-plaats ten opzichte van het stikstof-atoom, alsmede farmaceutisch aanvaardbare derivaten daarvan.

Volgens de uitvinding wordt ook een werkwijze ver-
 5 schaft voor de bereiding van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar derivaat daarvan, die er uit bestaat, dat men

(a) een verbinding met formule 1 bereidt waarin beide
 E-groepen een $-COOH$ zijn, door selectieve hydrolyse of oxydatie van
 10 een overeenkomstige verbinding met formule 3, waarin R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} en R_{8a} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van de groepen R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} en R_{8a} een keten kunnen vormen met de formule $-CZC(J_1)=C(J_2)Z-$, waarin één van de groepen J_1 en J_2 waterstof is en de andere een groep D_1
 15 is, en één of beide groepen D en D_1 een groep zijn die hydrolyseerbaar of oxydeerbaar is tot een $-COOH$ groep, en de andere een $-COOH$ groep kan zijn, en a, b, c, d, R_4 , R_9 , Z en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben,

(b) een verbinding met formule 1 bereidt waarin Z
 20 een carbonylgroep op de 4-plaats van de pyran of thiopyranring is, door insluiting van een overeenkomstige verbinding met formule 4 of een ester daarvan, waarin R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} en R_{8b} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van de groepen R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} en R_{8b} in plaats van een keten
 25 $-CZC(G_1)=C(G_2)Z-$ te vormen het paar groepen (i) $-COCH=CER$ of $-COCH(SOR_{13})CH(CH)-COR''$, en $-OM$ of halogeen vormen of

(ii) $-H$, en $-Z-C(COR'')=CH-COR''$ of $-Z-CH=C(COR'')_2$,
 R halogeen, een groep $-R''$, $-S(O)_nR_3$ of een aminogroep is, iedere groep R'' onafhankelijk een groep $-OM$ of een groep die daartoe gehydrolyseerd kan worden, is, M waterstof of een alkalimetaal is, R een alkyl of fenylgroep is, en a, b, c, d, R_4 , E, R_3 , R_9 , n en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, en zonodig of gewenst de groep $-COR''$ hydrolyseert tot een groep $-COOM$,

(c) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin ten-
 35 minste één E-groep een tetrazol-5-ylgroep is, door een overeenkomstige

verbinding met formule 1 waarin tenminste één groep E een groep -CN is, te laten reageren met een azide in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden,

(d) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één E-groep een groep is met formule 2 door een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één E-groep een groep -COOH is, of een zuurhalogenide, ester of gemengd zuuranhydride daarvan, te laten reageren met een verbinding met formule 5, waarin R_{10} en R_{11} de bovenstaande betekenis hebben,

(e) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 halogeen zijn, door selectief halogeneren van de verbinding met formule 6, of een ester of N-oxyde daarvan, waarin a, b, c, d en E de bovenstaande betekenis hebben en R_4q , R_9q , R_5q , R_6q , R_7q en R_8q dezelfde betekenis hebben als R_4 , R_9 , R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat tenminste één van de groepen R_4q , R_9q , R_5q , R_6q , R_7q en R_8q een groep Q is, die vervangen kan worden door halogeen,

(f) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin a, b en c koolstof zijn en d een stikstofatoom is, R_9 waterstof is, R_4 een hydroxygroep of halogeen is op de para-plaats ten opzichte van het stikstofatoom en E een groep -COOH, of een ester daarvan is, op de ortho-plaats ten opzichte van het stikstofatoom, of

een verbinding met formule 1 bereidt, waarin c en d stikstof zijn, E een groep -COOH of een ester daarvan is, die op de b-plaats gebonden is en R_4 een hydroxygroep of halogeen is die gebonden is op de a-plaats, door selectieve ringsluiting en, wanneer R_4 halogeen moet zijn, begeleidende halogenering van een overeenkomstige verbinding met formule 7, waarin V een groep $-C(COR)=CH(COR)$, $-CH=C(COR)_2$ of $-N=C(COR)_2$ is, en R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R'' en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben

(g) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de resterende groepen van R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een groep $-OR_3$ zijn, waarin R_3 een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, door een overeenkomstige verbinding met formule 1 of een ester daarvan, waarin R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7

en R_8 de bovenstaande betekenis hebben, behalve dat tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een groep $-OH$ is en de voorwaarde niet van toepassing is, laat reageren met een verbinding met formule 8, waarin R_3 de bovenstaande betekenis heeft en G een verwijderbare groep is,

(h) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R op de ortho- of para-plaats zit ten opzichte van een stikstofatoom en een groep $-OR_3$, $-SR_3$ of $-NR_1R_2$ is, door een overeenkomstige verbinding met formule 1 of een ester daarvan, waarin R_4 een verwijderbare groep is te laten reageren met een verbinding met formule 9 of formule 10, waarin Z , R_1 , R_2 en R_3 de bovenstaande betekenis hebben,

(i) de groepen A en B selectief verwijdert uit een verbinding met formule 11, waarin R_{5i} , R_{6i} , R_{7i} en R_{8i} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_{5i} , R_{6i} , R_{7i} en R_{8i} een keten met de formule $-CZCA(G_1)-CB(G_2)-Z-$ vormen, Z , G_1 , G_2 , a , b , c , d en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben en één of beide groepen A en B waterstof, halogeen, een hydroxy, alkoxy of acyloxygroep is,

(j) een verbinding met formule 1 bereidt waarin tenminste één van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een alkylgroep is, door

(i) selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met formule 1 waarin de overeenkomstige groep R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep is die gereduceerd kan worden tot een alkylgroep, of

(ii) door selectieve alkylering van een overeenkomstige verbinding met formule 1 waarin tenminste één van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 waterstof is,

(k) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een allylgroep of een door alkyl gesubstitueerde allylgroep is die op de ortho- of para-plaats staat ten opzichte van één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 , die een hydroxygroep is, door een overeenkomstige verbinding met formule 1 waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 waterstof is ortho- of para- ten opzichte van één van

de andere groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 , die een allylethergroep of een door alkyl gesubstitueerde allylethergroep is, bloot te stellen aan verhoogde temperatuur,

(l) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin ten-
 5 minste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-NH_2$ is, door selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-NO_2$ is,

(m) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin Z
 10 op de 4-plaats van de pyron of thiopyronring een carbonyloxygroep is, door een verbinding met formule 12, of een ester daarvan, waarin R_5^n , R_6^n , R_7^n en R_8^n dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar R_5^n , R_6^n , R_7^n en R_8^n een keten vormt met de formule $-C(R_{14}R_{15})C(G_1)=C(G_2)-Z-$, waarin R_{14} en
 15 R_{15} samen een groep $=S$ vormen of samen een keten $-Ta(CH_2)_xTa-$ vormen, waarin iedere groep Ta onafhankelijk een groep $-S$, $-O-$ of $-NH-$ is en x gelijk is aan 1, 2 of 3, of R_{14} en R_{15} tezamen een groep $=CR_{16}R_{17}$ vormen, waarin R_{16} en R_{17} onafhankelijk ieder waterstof, een alkyl, nitrile, carboxyester, cycloalkyl of fenylgroep vormen, waarbij de
 20 fenylgroep desgewenst gesubstitueerd kan zijn door halogeen, een hydroxy, alkyl, halogeenalkyl, hydroxyalkyl of alkoxyalkylgroep, of R_{16} en R_{17} tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een alicyclische ring vormen en a, b, c, d, R_4 , R_9 , G_1 , G_2 , Z en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, omzet in een overeen-
 25 komstige verbinding met formule 1,

(n) een verbinding met formule bereidt, waarin ten-
 minste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-H$ is, door (i) selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met
 formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en
 30 R_9 halogeen is of een groep $-SR_3$, of

(ii) selectieve verwijdering van een blokkerende groep uit een overeenkomstige verbinding met formule 1 of een ester daarvan waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een blokkerende groep is,

35 (o) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_4

en R_9 onafhankelijk ieder waterstof, een alkyl of alkenylgroep zijn, door selectieve verwijdering van de groepen A en B uit een verbinding met formule 26, waarin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , E, A en B de bovenstaande betekenis hebben, R_4O , en R_9O onafhankelijk waterstof, een alkyl of alkenylgroep zijn en een aangrenzend paar van a, b, c en d verbonden kunnen zijn door een dubbele binding.

(p) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_1 waterstof of een alkylgroep is en R_2 een groep $-CONHR_3$ is, door reactie van een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof of een allylgroep is en R_2 waterstof is, met een verbinding met de formule R_3NCO , of met fosgeen en een amine met de formule R_3NH_2 of door reactie van een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof is en R_2 een groep $-CONH_2$ is, met een amine R_3NH_2 , waarin R_3 de bovenstaande betekenis heeft,

(q) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin a en d beide stikstof zijn, E een groep $-COOH$, of een ester daarvan is, gebonden op de b-plaats en R_4 een groep $-OH$ is die op de c-plaats gebonden is, door reactie van een verbinding met formule 14, waarin R_5 , R_6 , R_7 en R_8 de bovenstaande betekenis hebben, met alloxan of mesoxaalzuur of een ester daarvan,

(r) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin b en d beide een stikstofatoom zijn, E een groep $-COOH$ of een ester daarvan is, gebonden op de c-plaats en R_4 een groep $-OH$ is die op de a-plaats gebonden is, door

(i) ringsluiting van een verbinding met formule 15, waarin één van de groepen R_s en R_t waterstof is en de andere een groep $-COCOR''$ is en R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R'' de bovenstaande betekenis hebben, of

(ii) reactie van een verbinding met formule 13, waarin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R'' de bovenstaande betekenis hebben, met een verbinding met formule 25, waarin R'' de bovenstaande betekenis heeft,

(s) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-S(O)_mR_3$ is waarin m gelijk is aan 1 of 2 en R_3 de bovenstaande betekenis heeft, door selectieve oxydatie van een overeenkomstige verbinding

met formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 de groep $-S(O)_p R_3$ is en p gelijk is aan 0 of 1, of

- (t) een farmaceutisch aanvaardbaar zout bereidt van een verbinding met formule 1 door een verbinding met formule 1a, waarin de groepen R_5p , R_6p , R_7p en R_8p dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_5p , R_6p , R_7p en R_8p een keten $-Z-C(X_1)=C(X_2)CZ-$ kunnen vormen, één van de groepen X_1 en X_2 waterstof is en de andere een X-groep is en X een groep E (of een ester daarvan, of een ander zout daarvan), een nitrilegroep, een zuurhalogenidegroep of een amidegroep is, en a, b, c, d, R_4 , R_9 , Z en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, met een verbinding die een beschikbaar farmaceutisch aanvaardbaar kation bevat en in staat is de groep X om te zetten in een farmaceutisch aanvaardbaar zout of een E-groep, en zonodig of desgewenst de verbinding met formule 1 omzet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of omgekeerd.

- In werkwijze (a) kunnen de groepen D en/of D_1 bijvoorbeeld een ester, zuurhalogenide, amide of een nitrilegroep zijn, die gehydrolyseerd kunnen worden tot een $-COOH$ groep. De hydrolyse kan worden uitgevoerd met behulp van gebruikelijke technieken, bijvoorbeeld onder zwak basische omstandigheden, bijvoorbeeld met gebruikmaking van natriumcarbonaat, natriumhydroxyde, natriumbicarbonaat of onder zure omstandigheden, bijvoorbeeld broomwaterstofzuur in azijnzuur.

- Wanneer de groep D en/of D_1 een estergroep is, wordt er de voorkeur aan gegeven de hydrolyse onder basische omstandigheden uit te voeren, bijvoorbeeld met gebruikmaking van natriumhydroxyde in een alkanol, bijvoorbeeld methanol. De hydrolyse kan worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van $-5^\circ C$ tot $+120^\circ C$ afhankelijk van de verbindingen die gebruikt worden. In plaats daarvan kan de groep D een alkylgroep, bijvoorbeeld een korte keten alkylgroep, zoals methyl; een hydroxymethylgroep of een aralkenylgroep, bijvoorbeeld styryl; een acylgroep, bijvoorbeeld een korte keten alkanoyl-groep, zoals acetyl; of een formylgroep zijn. De oxydatie kan worden uitgevoerd met behulp van gebruikelijke technieken, die het molecuul

niet op andere wijze modificeert in zodanige mate dat de opbrengst van het gewenste product oneconomisch is, bijvoorbeeld een alkyl, of een hydroxymethylgroep kan worden geoxydeerd met behulp van seleendioxyde, bijvoorbeeld onder verwarmen onder terugvloeien in waterig dioxan; of chroomzuur, bijvoorbeeld onder verwarmen onder terugvloeien in waterig azijnzuur. Aralkenylgroepen die geoxydeerd kunnen worden met behulp van bijvoorbeeld ozon of neutraal of alkalisch kaliumpermanganaat in waterige ethanol en acylgroepen kunnen worden geoxydeerd met behulp van bijvoorbeeld chroomzuur of een waterig hypochloriet, bijvoorbeeld natriumhypochloriet. De formylgroep kan worden geoxydeerd met behulp van bijvoorbeeld chroomzuur of zilveroxyde.

Wanneer één van de groepen een groep -OM is, kan de ringsluiting van werkwijze (b) (i) worden uitgevoerd door verwarmen of onder basische of neutrale omstandigheden. Het verdient echter de voorkeur om de ringsluiting uit te voeren in aanwezigheid van een zuur, bijvoorbeeld gasvormig of waterig HCl, en in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld ethanol of dioxan. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 20-150° C. De groep -COR" is bij voorkeur een ester-groep, bijvoorbeeld R" kan een korte keten alkoxygroep zijn. Wanneer één van de groepen halogeen is, kan de ringsluiting worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld een hoogkokend polair oplosmiddel, bijvoorbeeld pyridine, dimethylformamide of hexamethylfosforamide. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd met behulp van een sterke base, bijvoorbeeld een alkalimetaalhydride, bijvoorbeeld natriumhydride. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 80-200° C onder uitsluiting van vrije zuurstof, bijvoorbeeld onder een inerte gasdeken, zoals bijvoorbeeld stikstof. R kan ongesubstitueerde of een mono- of di-gesubstitueerde alkyl met 1-6 koolstofatomen of een arylgroep zijn, bijvoorbeeld een fenylgroep, aminogroep of een aminogroep die deel uitmaakt van een heterocyclische ring, bijvoorbeeld een piperidinerings. R₁₃ bevat bij voorkeur 1-6 koolstofatomen. We geven er de voorkeur aan dat E een groep -COOH of een ester daarvan is. In het bijzonder geven wij er de voorkeur aan dat de groep

-COCH=CER een groep -COCH=C(OH)-COR" is.

De ringsluiting van de werkwijze (b) (ii) kan worden uitgevoerd door verwarmen of door behandelen van de verbinding met formule 3 met een ringsluitingsmiddel, bijvoorbeeld een natron-trek-
 5 kend middel, zoals natriumbisulfaat of chloorsulfonzuur, polyfosforzuur of zwavelzuur. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd onder waternvrije omstandigheden en kan worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van -30°C tot $+100^{\circ}\text{C}$. In plaats daarvan kan ringsluiting worden bewerkstelligd door de vrije carboxygroepen (dat
 10 wil zeggen wanneer R" een hydroxygroep is) van de verbinding met formule 3 om te zetten in zuurhalogenidegroepen en het verkregen zuurhalogenide te onderwerpen aan een intramoleculaire Friedel-Crafts reactie. Bij deze reactie kunnen de twee groepen R" verschillend zijn, maar bij voorkeur hebben ze dezelfde betekenis.

15 De werkwijzen (b) (i) en (b) (ii) leveren gewoonlijk het vrije zuur met formule 1 of een ester daarvan.

Geschikte oplosmiddelen die inert zijn onder de reactie-omstandigheden van werkwijze (c) zijn de oplosmiddelen waarin de beide reactiedeelnemers oplosbaar zijn, bijvoorbeeld N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxyde, tetrahydrofuran, diethylglycol en ethyl-
 20 methylglycol. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van $20-130^{\circ}\text{C}$ gedurende 1-20 uur. Het azide dat bij de reactie wordt gebruikt is bij voorkeur ammonium of een alkalimetaalazide, bijvoorbeeld natrium of lithiumazide. Wanneer een
 25 ander azide wordt gebruikt dan dat van alkalimetaal, kan dit azide worden bereid in het reactiemengsel door dubbele ontleding. De reactie kan desgewenst worden uitgevoerd in aanwezigheid van een elektron-acceptor, bijvoorbeeld aluminiumchloride, boortrifluoride, ethylsulfonzuur of benzeensulfonzuur. In plaats van de hierboven beschreven
 30 reactie-omstandigheden kan de reactie ook worden uitgevoerd met behulp van waterstofazide bij een temperatuur van $20-150^{\circ}\text{C}$ in een geschikt oplosmiddel onder verhoogde druk. Wanneer een ander azide dan waterstofazide gebruikt wordt, bijvoorbeeld natriumazide, is het reactieproduct het overeenkomstige tetrazolzout. Dit zout kan gemak-
 35 kelijk worden omgezet in het vrije zuur door behandeling met een sterk

zuur, bijvoorbeeld zoutzuur.

In werkwijze (d) is het zuuranhydride bij voorkeur een gemengd zuuranhydride van zodanig type, dat het bij voorkeur splitst onder vorming van het gewenste carbonamidotetrazool als het
 5 hoofdproduct. Geschikte zuren waaruit het gemengde zuuranhydride kan worden verkregen zijn sulfonzuren, bijvoorbeeld benzeensulfonzuur, sterisch gehinderde carbonzuren, bijvoorbeeld pivalinezuur en korte keten alkoxymierezuren, bijvoorbeeld ethoxy of isobutoxymierezuur of ethylchlorformiaat. Wanneer een zuurhalogenide wordt gebruikt kan
 10 dit geschikt een zuurchloride zijn. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd onder watervrije omstandigheden in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld pyridine of dimethylformamide. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een zuuracceptor, bijvoorbeeld triethylamine. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een tempe-
 15 ratuur in het traject van 0-60° C. Wanneer een ester wordt gebruikt geven we er de voorkeur aan een korte keten alkylester of een nitrofenylester te gebruiken, bijvoorbeeld een p-nitrofenylester, en de reactie uit te voeren in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld dimethylformamide of ijsazijn, bij
 20 een temperatuur van 20-150° C. Wanneer een verbinding met formule 1, waarin E een groep -COOH is, gebruikt wordt als uitgangsmateriaal, kan de reactie worden uitgevoerd in aanwezigheid van een condensatiemiddel, bijvoorbeeld N,N'-carbonyldiimidazool of dicyclohexylcarbodiimide, in een aprotisch oplosmiddel, bijvoorbeeld dimethylformamide,
 25 bij een temperatuur in het traject van 10-40° C. We geven er de voorkeur aan dat de verbinding met formule 5 5-aminotetrazool is.

In werkwijze (e) kan de groep Q een groep -OR₃ of -SR₃ (of een sulfonyl of sulfinylderivaat daarvan), een nitrogroep of waterstof (wanneer een N-oxyde wordt gebruikt), een ander halogeen-
 30 atoom, bijvoorbeeld een fluoratoom, of een diazoniumgroep zijn. We geven er de voorkeur aan dat de groep Q een -OH groep is. De selectieve halogenering kan worden uitgevoerd met als halogeenbron bijvoorbeeld chloor of een fosforoxyhalogenide, bijvoorbeeld fosforoxychloride of fosforoxybromide of een fosfortri of pentahalogenide,
 35 bijvoorbeeld PCl₃ of PCl₅ of thionylchloride. Wanneer W een diazogroep

is, kan de halogeenbron bijvoorbeeld koper(I)halogenide zijn, bijvoorbeeld koper(I)chloride. De reactie kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld benzeen, decalien of een gechloreerd koolwaterstof oplosmiddel; de reactie wordt ook bij voorkeur uitgevoerd onder watervrije omstandigheden. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 25-200° C. We geven er de voorkeur aan om een verbinding met formule 6 of een ester daarvan te gebruiken. Ook geven we er de voorkeur aan dat slechts één van de groepen R₄ en R₉ Q is en dat die groep op de ortho- of para-plaats staat ten opzichte van een stikstofatoom.

Werkwijze (f) kan, wanneer daarmee halogenering gepaard gaat, worden uitgevoerd onder vrijwel dezelfde reactie-omstandigheden als werkwijze (e), bij voorkeur met gebruikmaking van een fosfortrichloride of een fosforoxychloride als een gecombineerd en gelijktijdig wateronttrekkend en halogeneringsmiddel. Wanneer geen halogenering plaatsvindt kan een wateronttrekkend middel zoals chloorsulfonzuur, zwavelzuur of polyfosforzuur worden gebruikt of de ringsluiting kan worden tot stand gebracht door het verwarmen, bijvoorbeeld in een geschikt hoogkokend oplosmiddel.

In werkwijze (g) is de vervangbare groep bij voorkeur een anion vormende groep, bijvoorbeeld een chloor, broom of joodatoom of methaansulfonaat of p-tolueensulfonaatgroep. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een sterke base, bijvoorbeeld natriumhydride, en in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld dimethylformamide. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd onder watervrije omstandigheden in afwezigheid van zuurstof, bijvoorbeeld onder een droge stikstofdeken. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 0-50° C. We geven er de voorkeur aan werkwijze (g) niet te gebruiken voor de bereiding van verbindingen waarin de groep E op de meta-plaats ten opzichte van het stikstofatoom staat.

In werkwijze (h) kan de reactie worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld dimethylformamide of ethanol, bij verhoogde temperatuur,

bijvoorbeeld 25-200° C. De verwijderbare groep kan zijn zoals beschreven in verband met werkwijze (g), bijvoorbeeld halogeen, fenoxo of alkylsulfonyl.

Wanneer zowel A als B waterstof zijn is werkwijze (i) een dehydrogenering en kan deze katalytisch worden uitgevoerd, bijvoorbeeld met gebruikmaking van Pd/C bij verhoogde temperatuur, of door oxydatie met behulp van een zwak oxyderend middel, bijvoorbeeld seleendioxyde, palladium zwart, chlooranil, loodtetraacetaat, zwavel of trifenylmethylperchloraat. In plaats daarvan kan de dehydrogenering indirect worden uitgevoerd door halogenering gevolgd door de hydrohalogenering, bijvoorbeeld door behandeling met N-broomsuccinimide of pyridiniumbromide-perbromide, waardoor een verbinding met formule 11 wordt verkregen waarin A halogeen is en B waterstof is, die daarna gedehydrohalogeneerd wordt. Wanneer één van de beide groepen A en B een hydroxygroep is, kan de dehydratering worden gekatalyseerd door een zuur, bijvoorbeeld zwavelzuur of oxaalzuur, een base, bijvoorbeeld kaliumhydroxyde, of een zout, bijvoorbeeld kaliumwaterstofsulfaat; of N-broomsuccinimide. De reactie kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof, xyleen of ijsazijn. De reactie kan worden uitgevoerd bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld 20-150° C.

In werkwijze (j) (i) kan de reductie bestaan uit hydrogenering, bijvoorbeeld katalytische hydrogenering, bijvoorbeeld met gebruikmaking van een palladium op houtskool of een Raney-nikkel katalysator in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, wanneer de te reduceren groep, zoals onze voorkeur is, een alkenylgroep of een oxo-gesubstitueerde alkylgroep is. De reactie kan geschikt worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 20-80° C en bij voorkeur bij verhoogde druk. In plaats daarvan kan, wanneer de te reduceren groepen oxo-gesubstitueerde alkylgroep, bijvoorbeeld een propionylgroep is, de reductie worden uitgevoerd met gebruik van standaard selectieve reductietechnieken, die geen nadelige invloed hebben op andere delen van het molecuul. Andere groepen die gereduceerd kunnen worden tot een alkylgroep zijn een alkylgroep die

gesubstitueerd is door een amino, hydroxy of alkoxygroep.

In werkwijze (j) (ii) kan de alkylering geschieden door een directe alkylering in de benzeen of de N-bevattende ring en kan deze tot stand worden gebracht door een overeenkomstig lithium-alkylverbinding in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld diethylether, en bij een temperatuur in het traject van 0-75° C. In plaats daarvan kan de reactie in de vorm van een Friedel-Crafts alkylering zijn met gebruikmaking van een alkylhalogenide en een Lewiszuur katalysator, bijvoorbeeld AlCl₃ of ZnCl₂ en een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld nitrobenzeen, bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld in het traject van 50-150° C. Wanneer een verbinding met formule 1, waarin één of beide groepen R₁ en R₂ een alkylgroep zijn, gewenst wordt, kan de werkwijze worden uitgevoerd met behulp van een geschikt alkylhalogenide, bijvoorbeeld een alkyljodide, zoals methyljodide; een alkylsulfaat, bijvoorbeeld dimethylsulfaat; een trialkoxoniumboorfluoride, bijvoorbeeld triethyloxoniumboorfluoride; of een alkokysulfonylchloride, bijvoorbeeld methoxysulfonylfluoride. De reactie kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld aceton of methyleenchloride. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur van -20° C tot het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel. Wanneer de gewenste alkylgroep een methylgroep is, kan de reactie worden uitgevoerd met behulp van formaldehyde en mierzuur met verwarmen onder terugvloeiing. De bepaalde reactiedeelneemers en omstandigheden die gebruikt worden om de alkylering tot stand te brengen hangen af van het uitgangsmateriaal en de plaats waarin de alkylering gewenst wordt.

In werkwijze (k) kan de reactie worden uitgevoerd onder omstandigheden die geschikt zijn voor een Claisen hergroepering, bijvoorbeeld bij een temperatuur van 170-250° C, desgewenst in een hoogkokend oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld tetrahydronaftaleen, sulfolan, N-methylpyrrolidon of een dialkylaniline.

De reductie van werkwijze (l) kan worden uitgevoerd door katalytische hydrogenering, bijvoorbeeld met behulp van een

palladium op houtskool (5 % Pd) katalysator. De hydrogenering kan des-
gewenst worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 10-
50° C bij een verhoogde druk, bijvoorbeeld tot omstreeks 50 atm. De
hydrogenering kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is
5 onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld ethanol, azijnzuur of
een mengsel daarvan. De reductie kan ook worden uitgevoerd door middel
van een chemisch reductiemiddel, bijvoorbeeld tin(II)chloride in
azijnzuur en zwavelzuur, bij een temperatuur in het traject van 20-
100° C.

10 In werkwijze (m) geven we er de voorkeur aan dat de
beide groepen Ta aan elkaar gelijk zijn. Wanneer R_{14} en R_{15} samen een
keten $-S-(CH_2)_x-S-$ vormen, kan de omzetting bestaan uit een oxydatieve
hydrolyse en kan deze worden uitgevoerd in een waterig polair orga-
nisch oplosmiddel, bijvoorbeeld waterige ethanol, aceton of tetrahydro-
15 furan. De oxydatieve hydrolyse kan worden uitgevoerd in aanwezigheid
van een oxydatiemiddel, bijvoorbeeld kwik(II) chloride, een N-halogeensuccinimide, zoals N-broomsuccinimide of N-chloorsuccinimide, een
perzuur, zoals perjoodzuur; of p-tolueensulfonchlooramide of een zout
daarvan. Wanneer kwik(II)chloride gebruikt wordt, kan de reactie
20 worden uitgevoerd in aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld kwik(II)-
oxyde, cadmiumcarbonaat of calciumcarbonaat. N-halogeensuccinimiden
kunnen alleen gebruikt worden of in aanwezigheid van een zilverzout,
bijvoorbeeld zilverperchloraat of zilvernitraat. De reactie kan ge-
schikt worden uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van 15-
25 100° C.

Wanneer R_{14} en R_{15} samen een groep =S vormen of één
van de groepen R_{14} en R_{15} waterstof is en de andere groep $-SR_3$ is,
kan de omzetting bestaan uit "oxydatieve" hydrolyse en kan deze
worden uitgevoerd in aanwezigheid van een zware metaalverbinding, bij-
30 voorbeeld van een verbinding van een metaal uit groep Ib, IIb of IIIb
van het Periodiek Systeem van Mendeleef, als katalysator. Geschikte
verbindingen zijn kwik, tallium en zilververbindingen, bijvoorbeeld
kwik(II)acetaat of chloride, tallium(III)trifluoracetaat of zilver-
oxyde. De reactie kan worden uitgevoerd in aanwezigheid van water en
35 een organisch oplosmiddelsysteem, zoals aceton-azijnzuur, alkanolen,

tetrahydrofuran/methanol of tetrahydrofuran. In plaats daarvan kan de reactie worden uitgevoerd door alkyleren, gevolgd door hydrolyse. In dergelijke gevallen kan de reactie worden uitgevoerd met (i) een alkylhalogenide of sulfonaat (bijvoorbeeld methyljodide), in een vochtig oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton, (ii) een alkylfluorsulfo-
 5 naat en water in zwaveldioxyde of (iii) een trialkyloxoniumfluor-
 boraat gevolgd door waterig natriumhydroxyde.

Wanneer R_{14} en R_{15} samen een groep $-\text{NH}(\text{CH}_2)_x\text{NH}-$ of een groep $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{O}-$ vormen, of wanneer één van de groepen R_{14} en
 10 R_{15} waterstof is en de andere een groep $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{Cl}$ of $-\text{OR}_3$ is, kan de reactie bestaan uit hydrolyse of oxydatieve hydrolyse en kan deze worden uitgevoerd onder zure of basische omstandigheden. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een polair oplosmiddel, bijvoorbeeld een alkanol of water, of in een ether.

Wanneer R_{14} en R_{15} samen een groep $=\text{CR}_{16}\text{R}_{17}$ vormen, of wanneer één van de groepen R_{14} en R_{15} waterstof is en de andere een hydroxygroep, bestaat de reactie uit een oxydatie en kan deze worden uitgevoerd met een geschikt oxydatiemiddel, bijvoorbeeld een permanganaat, ozon of natriumchromaat. De reactie wordt bij voorkeur
 15 uitgevoerd in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton, een ether of een aromatische koolwaterstof. We geven er de voorkeur aan dat R_{16} en R_{17} samen ten hoogste 10 koolstofatomen en liefst ten hoogste 8 koolstofatomen bevatten.

In werkwijze (n) (i) kan de reductie ofwel chemisch of katalytisch geschieden. Zo kan, wanneer één van de groepen R_4 en R_9 een halogeen is, de reductie worden bewerkstelligd met een tri-alkyltinhydride of een cyaanboorhydride of door katalytisch gebruik van bijvoorbeeld een Pd/C katalysator bij verhoogde druk en in een oplosmiddel van geringe polariteit, dat inert is onder de reactie-
 25 omstandigheden, bijvoorbeeld ethanol of tetrahydrofuran. Wanneer één van de groepen R_4 en R_9 een groep $-\text{SR}_3$ is, kan de reductie katalytisch tot stand worden gebracht, bijvoorbeeld met behulp van Raney-nikkel.

In werkwijze (n) (ii) kan de blokkerende groep bijvoorbeeld een carbonzuurgroep, een tert.butylgroep, een diazonium-
 35

groep of een hydroxygroep zijn. De carbonzuurgroep kan worden verwijderd door verwarmen, bij voorkeur in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld chinoline en desgewenst in aanwezigheid van een koperzout. De diazoniumgroep kan worden verwijderd door reductie, bijvoorbeeld met behulp van waterig fosforzuur of koper(I)oxyde in ethanol. De hydroxygroep kan worden verwijderd door omzetting in een O-fenyl-tetrazolylgroep en katalytische reductie daarvan. De tert.butylgroep kan worden verwijderd door verwarmen met een Lewiszuur, bijvoorbeeld trifluorazijnzuur, HF, aluminiumchloride of siliciumdioxide, desgewenst in een geschikt oplosmiddel, dat ook kan werken als een acceptor, bijvoorbeeld xyleen.

Werkwijze (o) kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als en desgewenst gelijktijdig met de hierboven beschreven werkwijze (i).

Werkwijze (p) kan worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld toluen, bij een temperatuur van 20-100° C, wanneer bij de reactie fosgeen of een verbinding R_3NCO wordt gebruikt. Wanneer fosgeen wordt gebruikt kan de reactie geschikt worden uitgevoerd in een afgesloten vat. Wanneer bij de werkwijze een uitgangsmateriaal met formule 1 wordt gebruikt, waarin R_1 waterstof is en R_2 een groep $-CONH_2$ is, kan de reactie worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld water, bij een temperatuur van bijvoorbeeld 50-150° C.

Werkwijze (q) kan worden uitgevoerd in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden, bijvoorbeeld water of ethanol. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur van 20-100° C en kan desgewenst worden uitgevoerd in een inerte atmosfeer.

Werkwijze (r) (i) kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als, en desgewenst tegelijkertijd met, werkwijze (b) (i) als hierboven beschreven. Wanneer R_s waterstof is, gaat de reactie gepaard met een hergroepering tot een verbinding waarin R_s een groep $-COCOR$ is, alvorens ringsluiting optreedt. Een dergelijke gecombineerde hergroepering en een ringsluiting wordt bij voorkeur uitgevoerd door verwarmen.

Werkwijze (r) (ii) kan worden uitgevoerd in een zuur

medium, bijvoorbeeld een mengsel van zoutzuur en azijnzuur, bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld tenhoogste 150° C.

Werkwijze (s) kan worden uitgevoerd met behulp van een geschikt oxydatiemiddel, bijvoorbeeld een perzuur, zoals m-chloorperbenzoëzuur, in een oplosmiddel, dat inert is onder de reactieomstandigheden, bijvoorbeeld dichloormethaan. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur van $10-60^{\circ}$ C.

In werkwijze (t) behoren tot de verbindingen die in staat zijn de groep X om te zetten in een farmaceutisch aanvaardbaar zout van een E-groep verbindingen zoals bijvoorbeeld basen en ionenuitwisselingsharsen, die farmaceutisch aanvaardbare kationen bevatten, bijvoorbeeld natrium, kalium, calcium, ammonium en geschikte stikstof bevattende organische kationen. In het algemeen geven we er de voorkeur aan om het farmaceutisch aanvaardbare zout te vormen door het vrije zuur met formule 1 of een ester daarvan, bijvoorbeeld een korte keten alkylester, te behandelen met een geschikte base, bijvoorbeeld met een aardalkali of alkalimetalaalhydroxyde, carbonaat of bicarbonaat in een waterige oplossing of door een metathetisch proces met een geschikt zout. Wanneer een sterk basische verbinding gebruikt wordt moet men er voor zorgen, bijvoorbeeld door de temperatuur voldoende laag te houden, dat de verbinding met formule 1 niet gehydrolyseerd of op andere wijze afgebroken wordt. Het farmaceutisch aanvaardbare zout kan worden teruggewonnen uit het reactiemengsel, bijvoorbeeld door neerslaan met een oplosmiddel en/of verwijdering van het oplosmiddel door verdampen, bijvoorbeeld door vriesdrogen.

De uitgangsmaterialen voor de werkwijzen (a) t/m (t) zijn ofwel bekend of zijn zelf andere verbindingen met formule 1 of ze kunnen worden bereid uit bekende verbindingen met gebruikmaking van op zichzelf bekende methoden. De bereiding van een aantal uitgangsmaterialen wordt beschreven in de voorbeelden en andere uitgangsmaterialen kunnen worden bereid met overeenkomstige werkwijzen als beschreven in de voorbeelden of overeenkomstig de werkwijzen (a) t/m (t) als hierboven beschreven. Technieken voor de bereiding van bepaalde uitgangsmaterialen worden hieronder beschreven.

Verbindingen met formule 3 kunnen worden bereid met werkwijzen die overeenkomen met de werkwijzen (b) en (e) t/m (s). Zo kunnen verbindingen met formule 3 worden bereid met een werkwijze overeenkomstig met de werkwijze (b) uit verbindingen met formule 4 of

5 hun overeenkomstige verbindingen, waarin de -COOH groep vervangen wordt door een groep B. Verbindingen met formule 3 kunnen ook, bijvoorbeeld in het geval van het zuurhalogenide, het amide en het nitrile, worden bereid uit verbindingen met formule 1 met behulp van gebruikelijke technieken, bijvoorbeeld reactie van een ester van de

10 verbinding met formule 1, met ammoniak teneinde het amide te vormen, gevolgd door dehydrateren van het amide teneinde het nitrile te vormen. Sommige van de verbindingen met formule 3 kunnen ook worden bereid, bijvoorbeeld wanneer R_4 halogeen is, met een werkwijze die overeenkomt met de werkwijze (e) of (f); wanneer R_4 een groep $-OR_3$ is

15 met een werkwijze die overeenkomt met de werkwijze (g) en wanneer R_4 een groep $-SR_3$ of $-NR_1R_2$ is, met een werkwijze die overeenkomt met de werkwijze (h).

Verbindingen met de formule 3, waarin Z op de 4-plaats van de pyran of thiopyranring zwavel is, kunnen worden bereid door

20 een overeenkomstige verbinding, bijvoorbeeld de ester, met formule 3, waarin Z zuurstof is, te laten reageren met fosforpentasulfide.

De verbindingen met formule 4, waarin een aangrenzend paar R_5b , R_6b , R_7b en R_8b een groep $COCH_2COCOR''$ en -OM of halogeen is, kunnen worden bereid door een verbinding met formule 16 of een

25 ester daarvan, waarin a, b, c, d, R_4 , E, R_9 en de voorwaarde zoals hierboven beschreven zijn, en R_5c , R_6c , R_7c en R_8c dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 als hierboven beschreven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_5c , R_6c , R_7c en R_8c in plaats van een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ een groep -OM of halogeen en $-COCH_3$ is, te

30 laten reageren met een verbinding met formule 17, waarin R'' de bovenstaande betekenis heeft, R' een geschikte verwijderbare groep is, bijvoorbeeld een alkoxy, halogeen, amino, alkylamino, gesubstitueerde amino (bijvoorbeeld een arylsulfonylaminogroep) of gesubstitueerde alkylaminogroep is, die reactief is met het carbanion van de

35 $-COCH_3$ groep van de verbinding met formule 16, en iedere groep L een

carbonylzuurstofatoom is of één L twee halogeenatomen voorstelt en de andere een carbonylzuurstofatoom is, en zonodig de verkregen verbinding hydrolyseert tot een verbinding met formule 4. De voorkeursverbinding met formule 17 zijn dialkyloxalaten, bijvoorbeeld diethyloxalaat.

Verbindingen met formule 4, waarin een aangrenzend paar van R_5b , R_6b , R_7b en R_8b de groep $-H$ of $-Z-C(COR'')=CH-COR''$ is, kunnen worden bereid door een verbinding met formule 18, of een ester daarvan, waarin a, b, c, d, R_4 , E, R_9 en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben en R_5d , R_6d , R_7d en R_8d dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 , behoudens dat een aangrenzend paar van R_5d , R_6d , R_7d en R_8d in plaats van een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ een $-H$ of $-ZM$ groep voorstelt, te laten reageren met een verbinding met formule 19, waarin R'' de bovenstaande betekenis heeft.

Verbindingen met formule 4, waarin een aangrenzend paar van R_5b , R_6b , R_7b en R_8b $-H$ of $-S-CH=C(COR'')_2$ is, kunnen worden bereid door een verbinding met formule 18 te laten reageren met bijvoorbeeld een dialkylalkoxymethyleenmalonaat, bijvoorbeeld diethylethoxymethyleenmalonaat.

Verbindingen met formule 16 en formule 18, waarin R_4 geen hydroxygroep is, kunnen bijvoorbeeld worden bereid met de werkwijzen die overeenkomen met de werkwijze (e), (g) en (h) als hierboven beschreven uit overeenkomstige verbindingen met formule 16 en formule 18, waarin R_4 een hydroxygroep is, of, wanneer een werkwijze overeenkomstig de werkwijze (h) wordt gebruikt, R_4 halogeen is. De verbindingen met formule 16 en formule 18, waarin a, b en c koolstof zijn, d stikstof is, R_4 een hydroxygroep is die para staat ten opzichte van het stikstofatoom en E een groep $-COOH$ is die ortho of meta staat ten opzichte van het stikstofatoom, zijn ofwel bekend of ze kunnen worden bereid met de werkwijzen volgens de uitvinding of ze kunnen worden bereid uit bekende verbindingen met behulp van gebruikelijke, op zichzelf bekende technieken. Verbindingen met formule 16 en formule 18, waarin a, b en c koolstof zijn, d stikstof is, E een groep $-COOH$ op de para-plaats ten opzichte van het stikstofatoom en R_4 een groep $-OH$ op de ortho-plaats ten opzichte van het stikstof-

atoom zijn, kunnen worden bereid door een verbinding met formule 20, waarin R_5e , R_6e , R_7e en R_8e dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 als hierboven beschreven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_5e , R_6e , R_7e en R_8e in plaats van een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ een groep $-H$ en $-ZM$ of $COCH_3$ en $-OM$ zijn, laat reageren met een verbinding met formule 21, waarin R_9 en R'' de bovenstaande betekenis hebben onder vorming van een verbinding met formule 22, waarin R_9 , R_5e , R_6e , R_7e en R_8e de bovenstaande betekenis hebben (een Conrad-Limpach reactie), gevolgd door oxydatie van de $-CH_3$ groep tot een $-COOH$ groep.

Verbindingen met formule 16 en formule 18, waarin a, b en c koolstof zijn, d stikstof is, E een groep $-COOH$ meta ten opzichte van het stikstofatoom is en R_4 een groep $-OH$ ortho ten opzichte van het stikstofatoom is, kunnen worden bereid met de reactie volgens schema A, waarin R_5e , R_6e , R_7e en R_8e de bovenstaande betekenis hebben.

Verbindingen met formule 16 en formule 18 waarin a, b en c koolstof zijn, d stikstof is, R_4 een groep $-OH$ meta ten opzichte van het stikstofatoom en E een groep $-COOH$ ortho ten opzichte van het stikstofatoom is kunnen bijvoorbeeld worden bereid met de reactie volgens schema B, waarin R_5e , R_6e , R_7e en R_8e de bovenstaande betekenis hebben.

Andere verbindingen met formule 16 en formule 18 kunnen worden bereid met de werkwijzen die overeenkomen met de werkwijzen (q) en (r) als hierboven beschreven.

Verbindingen met formule 6 zijn ofwel bekend of ze kunnen worden bereid met werkwijzen die overeenkomen met de werkwijze (b) als hierboven beschreven met gebruikmaking van uitgangsmaterialen met formule 16 of formule 18, waarin bijvoorbeeld R_4 een groep $-Q$ (bijvoorbeeld $-OH$) is, waarvoor de methoden voor de bereiding daarvan hierboven beschreven zijn.

De verbindingen met formule 1, waarin E een groep $-CN$ is, kunnen worden bereid door dehydrateren van het overeenkomstige amide of oxime op een op zichzelf bekende wijze, met gebruikmaking van bijvoorbeeld fosforoxychloride als dehydraterend middel.

Het amide uitgangsmateriaal kan worden bereid door een overeenkomstige ester te laten reageren met ammoniak met gebruikmaking van technieken die gebruikelijk zijn voor de bereiding van amiden uit esters, bijvoorbeeld met behulp van een alkanol als oplosmiddel bij een temperatuur van 0-120° C.

Tussenproducten, bijvoorbeeld met formule 6, formule 16 en formule 18 waarin E een tetrazol-5-ylgroep of een groep met formule 2 is kunnen worden bereid uit de overeenkomstige verbindingen waarin E een groep -COOH is, met methoden die overeenkomen met de werkwijzen (c) en (d) als hierboven beschreven. In het geval van werkwijzen die overeenkomen met werkwijze (c) kunnen de verbindingen, waarin E een groep -CN is, worden bereid op dezelfde wijze als onmiddellijk hieraan voorafgaand beschreven.

Verbindingen met formule 7 kunnen worden bereid uit de verbinding met formule 23, waarin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en de voorwaarde als hierboven beschreven zijn, met een werkwijze die overeenkomt met de hierboven beschreven werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 4 uit verbindingen met formule 18 en formule 19.

Verbindingen met formule 3, formule 6, formule 16 en formule 18 die een -OH groep bevatten op de ortho- of para-plaats ten opzichte van een allyl of alkyl-gesubstitueerde allylgroep kunnen worden bereid door alkenyl-oxylering van een overeenkomstige -OH gesubstitueerde verbinding gevolgd door Claisen hergroepering van de verkregen alkenyloxy gesubstitueerde verbinding (zie werkwijze (k) hierboven). De allyl of alkyl-gesubstitueerde allylverbindingen kunnen worden gereduceerd waardoor de overeenkomstige alkyl-gesubstitueerde verbindingen worden verkregen.

Tussenproductverbindingen waarin R_4 waterstof is, kunnen worden bereid door reductie, bijvoorbeeld katalytisch of chemisch, van een overeenkomstige verbinding waarin R_4 halogeen of een alkylthiogroep is. Verbindingen met formule 11 kunnen worden bereid volgens op zichzelf bekende methoden voor de bereiding van chromanonen, bijvoorbeeld door selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met formule 1.

Verbindingen met formule 12 kunnen worden bereid door

invoeren van de $-C(R_{14}R_{15})$ -groep in een vroeg stadium van de synthese met gebruikmaking van op zichzelf bekende technieken, en daarna door de geschikte werkwijzen te volgen die overeenkomt met de werkwijze (a), (c) t/m (l) of (n) t/m (r) als hierboven beschreven.

5 Verbindingen met formule 14 kunnen worden bereid door nitreren van een overeenkomstige beschermde mono-aminoverbinding, verwijdering van de beschermings^sgroep en reductie van de nitrogroep.

Verbindingen met formule 15 kunnen worden bereid met een werkwijze die overeenkomt met de hierboven beschreven werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 4 uit verbindingen met formule 16 en formule 18.

Verbindingen met formule 5, formule 9, formule 13, formule 17, formule 19, formule 20, formule 21 en formule 25 zijn ofwel bekend of ze kunnen worden bereid uit bekende verbindingen met gebruikmaking van op zichzelf bekende gebruikelijke technieken.

De hierboven beschreven werkwijzen kunnen leiden tot de verbinding met formule 1 of een derivaat daarvan. Het valt ook binnen het kader van de uitvinding om ieder aldus verkregen derivaat zodanig te behandelen dat de vrije verbinding met formule 1 wordt vrijgemaakt of dat het ene derivaat in een ander derivaat wordt omgezet.

De verbindingen met formule 1 en de tussenproducten daarvoor kunnen worden geïsoleerd uit hun reactiemengsels met behulp van gebruikelijke technieken.

25 Farmaceutisch aanvaardbare derivaten van de verbinding met formule 1 zijn farmaceutisch aanvaardbare zouten en wanneer E een $-COOH$ groep is, esters en amiden van de 2-carbonzuurgroep. Geschikte zouten zijn ammonium, alkalimetaal (bijvoorbeeld natrium, kalium of lithium) en aardalkalimetaal (bijvoorbeeld calcium of magnesium) zouten en zouten met geschikte organische basen, bijvoorbeeld zouten met hydroxylamine, korte keten alkylaminen, zoals methylamine of ethylamine, met gesubstitueerde korte keten alkylaminen, bijvoorbeeld hydroxy-gesubstitueerde alkylaminen, zoals tri(hydroxymethyl)-methylamine, met eenvoudige monocyclische heterocyclische stikstof-
35 verbindingen, bijvoorbeeld piperidine of morfoline, met een aminozuur,

bijvoorbeeld lysine, ornithine, arginine of een N-alkyl, in het bijzonder een N-methyl derivaat van één daarvan, of met een aminosuiker, bijvoorbeeld glucamine, N-methylglucamine of glucosamine. Hieronder zijn in het bijzonder begrepen verbindingen waarin slechts één E-
 5 groep in zoutvorm is. Geschikte esters zijn eenvoudige korte keten alkylesters, bijvoorbeeld de ethylester, esters afgeleid van alcoholen die basische groepen bevatten, bijvoorbeeld di-korte keten alkylamino gesubstitueerde alkanolen, zoals de 2-(diethylamino)ethylester, en acyloxyalkylesters, bijvoorbeeld een korte keten acyloxy-korte keten
 10 alkylester, zoals de pivaloyloxymethylester. De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten van de basische esters en ook van die verbindingen, waarin één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-NR_1R_2$ is, bijvoorbeeld het hydrochloride, het hydrobromide, het oxalaat, het maleaat of de fumaratzouten, kunnen eveneens worden ge-
 15 bruikt. De esters kunnen volgens gebruikelijke technieken worden bereid, bijvoorbeeld door verestering of overestering. De amiden kunnen bijvoorbeeld ongesubstitueerd zijn of mono- of di-alkyl (met 1-6 koolstofatomen) of fenylamiden en kunnen worden bereid met gebruikelijke technieken, bijvoorbeeld door reactie van een ester van het overeen-
 20 komstige zuur met ammoniak of een geschikt amine. Andere farmaceutisch aanvaardbare derivaten zijn verbindingen die geschikte biovoorlopers (prodrugs) zijn van de verbindingen met formule 1 en die voor de vakman duidelijk zullen zijn en die bereid kunnen worden uit de verbindingen met formule 1 met behulp van op zichzelf bekende gebruikelijke
 25 processen of met processen die overeenkomen met de hierin beschrevenen. De verbindingen met formule 1 zijn grotendeels sterk polair en worden in het algemeen snel door het lichaam uitgescheiden. Onder bepaalde omstandigheden kunnen ze echter in het lichaam worden gemetaboliseerd onder vorming van nieuwe verbindingen. Deze nieuwe metabolieten vallen
 30 binnen het kader van de uitvinding.

We geven er de voorkeur aan dat ieder van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} en R_{11} , wanneer deze koolstof bevatten, ten hoogste 8 koolstofatomen en bij voorkeur niet meer dan 4 koolstofatomen bevatten. In het bijzonder geven we er de voorkeur
 35 aan dat de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 die geen deel uitmaken

van de keten, bestaan uit waterstof, chloor, broom, een methoxy, propyl, allyl, methyl, ethyl, amino, methylamino, thioethyl, propenyloxy, allyl, fenoxo, ureide of hydroxygroep. Ook geven we er de voorkeur aan dat R_3 waterstof of een alkylgroep is. De $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ keten kan
 5 aan de benzeenkern gebonden zijn aan beide kanten en op één van de aangrenzende posities R_5 , R_6 , R_7 , R_8 . We geven echter de voorkeur er aan dat de keten op de plaatsen R_6 en R_7 geboden zit, met het $-Z$ -deel van de keten op de R_7 -plaats. Een voorkeursketen is $-COCH=C(COOH)Z-$, in het bijzonder wanneer Z zuurstof is. Ook geven we er de voorkeur
 10 aan dat G_1 waterstof is en G_2 een groep E is. In het bijzonder geven we er de voorkeur aan dat R_5 waterstof is en R_8 een alkylgroep, bijvoorbeeld een propylgroep is. Verbindingen waarin a en d stikstof zijn, waarin c en d stikstof zijn of waarin b en d stikstof zijn worden specifiek verschaft. We geven echter de voorkeur er aan dat alleen
 15 één van de groepen a , b , c en d stikstof is liever nog dat d stikstof is. We geven er de voorkeur aan dat de E -groep op de plaats staat aangrenzend aan een stikstofatoom uit de ring. Ook geven we er de voorkeur aan dat de beide E -groepen aan elkaar gelijk zijn en een $-COOH$ groep zijn. R_9 is bij voorkeur waterstof, een alkenyl of alkylgroep, bijvoorbeeld propyl. Wanneer E een groep is met formule 2
 20 geven we er de voorkeur aan dat R_{10} en R_{11} beide waterstof zijn. We geven er de voorkeur aan dat beide Z -groepen zuurstof zijn.

We geven er de voorkeur aan dat de groep R_4 op de para-plaats staat ten opzichte van een enkel stikstofatoom op plaats
 25 d . Ook geven we er de voorkeur aan dat R_4 waterstof, halogeen, een groep $-OR_3$, $-SR_3$ of $-NR_1R_2$ is. We geven er in het bijzonder de voorkeur aan dat R_4 geen $-OH$ groep is. Wanneer R_4 halogeen is, kan dit broom zijn of bij voorkeur chloor; wanneer R_4 een alkoxygroep is, geven we er de voorkeur aan dat deze een methoxy of ethoxygroep is;
 30 wanneer R_4 een thioalkoxygroep is, geven we er de voorkeur dat het een ethylthiogroep is; en wanneer R_4 een groep $-NR_1R_2$ is geven we er de voorkeur aan dat dit een alkylamino, bijvoorbeeld ethylamino of methylaminogroep is. Wanneer R_1 en R_2 samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een heterocyclische ring vormen, kan de ring
 35 bijvoorbeeld een morfoline, piperidine of pyrrolidinerings zijn.

Wanneer R_1 of R_2 een door halogeen gesubstitueerde fenylgroep is, geven we er de voorkeur aan dat het halogeen chloor is, en wanneer R_1 of R_2 een door alkyl gesubstitueerde fenylgroep is, geven we er de voorkeur aan dat de alkylgroep 1-6 koolstofatomen bevat. De
 5 verbindingen uit de voorbeelden I, III en IV verdienen de voorkeur, met in het bijzonder een voorkeur voor de verbinding uit voorbeeld I.

De tetrazol-5-ylgroep heeft de formule 24.

De groepen met formule 24 en formule 2 kunnen in tauto-
 mere vormen voorkomen net als bepaalde verbindingen met formule 1 en
 10 tussenproducten daarvoor, bijvoorbeeld de verbindingen waarin R_4 een groep -OH of -SH is, die ook kunnen voorkomen in de keto of thioketo-vorm. Dergelijke tautomere vormen zijn inbegrepen in de definitie van de verbindingen met formule 1.

De verbindingen met formule 1 en farmaceutisch aan-
 15 vaardbare derivaten daarvan zijn bruikbaar omdat ze farmacologische werking vertonen in dieren, in het bijzonder zijn ze bruikbaar omdat ze de afgifte en/of werking van farmacologische mediators afremmen, hetgeen het gevolg is van de in vivo combinatie van bepaalde typen anti-lichaam en specifiek antigeen, bijvoorbeeld de combinatie van
 20 reagine anti-lichaam met specifiek antigeen (zie voorbeeld 27 van Brits octrooischrift 1.292.601). De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding blijken ook de degranulering van mastcellen of te remmen en de reflex-reacties bij proefdieren en de mens te storen, in het bijzonder de reflexen die gepaard gaan met de longfunctie. Bij de
 25 mens worden zowel subjectieve als objectieve veranderingen die het gevolg zijn van het inademen van specifiek antigeen door gevoelig gemaakte individuen, afgeremd door voorafgaande toediening van de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding. Derhalve zijn de nieuwe verbindingen bruikbaar bij de behandeling van reversibele luchtweg-
 30 obstructie en/of voor het voorkomen van de afscheiding van overmaat slijm. De nieuwe verbindingen zijn derhalve bruikbaar voor de behandeling van allergische astma, zogenaamde "intrinsieke" astma, (waarbij geen gevoeligheid voor extrinsiek antigeen kan worden aangetoond, bijvoorbeeld door inspanning en dergelijke veroorzaakte astma), boere-
 35 long, vogelfokkersziekte, bronchitis, hoesten (met inbegrip van

kinkhoest) en neus en bronchi-obstructies die gepaard gaan met gewone kou. De nieuwe verbindingen zijn ook van belang voor de behandeling van andere aandoeningen waarbij antigeen-antilichaam reacties of overmaat slijmafscheiding verantwoordelijk zijn voor of gepaard gaan met ziekte.

Derhalve zijn de nieuwe verbindingen bruikbaar bij de hieronder opgesomde omstandigheden bij de mens (en overeenkomstige omstandigheden, waar die zich voordoen, bij andere dieren, zoals vee, paarden, varkens, katten of honden):

aandoeningen van het buitenoog, met inbegrip van voorjaars catarrh, voorjaars conjunctivitis, voorjaars kerato-conjunctivitis, blepharitis, rand hoornvlies verzwering of infiltratie, de oog effecten van hooikoorts, "allergische ogen" waarvan het allergeen bekend of onbekend is en lente/zomer conjunctivitis (deze laatste uitdrukking wordt gebruikt met betrekking tot allergische afwijkingen van de ogen die voorkomen in de lente en de zomer, waarbij een uitwendig allergeen een rol speelt bij de aandoening) "geïrriteerd oog" of "niet-specifieke conjunctivitis", herpes simplex keratitis en conjunctivitis, herpes zoster keratitis en conjunctivitis, adenovirus infecties, flyctenulaire conjunctivitis, hoornvlies homotransplantatie afstoting, trachoma, voorste uveitis en geneesmiddel gevoeligheid.

Aandoeningen van de neus met inbegrip van seizoen rhinitis, bijvoorbeeld hooikoorts; onafgebroken rhinitis, neuspoliepen en allergische aandoeningen van de nasopharynx.

Aandoeningen van het oor met inbegrip van otitis media (lijmoor).

Aandoeningen die betrekking op huidmastcellen hebben, basofielen en/of vertraagde (cel) hypergevoeligheidsreacties, met inbegrip van contactdermatitis voor een specifiek allergeen, bijvoorbeeld nikkel, chromaten, synthetische harsen, toegepaste geneesmiddelen en andere chemicaliën (A. Rook, D.S. Wilkinson en F.J.S. Ebling, 1972, Textbook of Dermatology, tweede ed. Blackwell, Oxford, hoofdstukken 14 en 15). Andere aandoeningen met als een component een vertraagde (cel) hypergevoeligheid, bijvoorbeeld autoallergische

aandoeningen, in het bijzonder thyroiditis, glomerulaire nephritis, nephrotische droom, adrenalitis, encefalomyelitis (post rabies vaccinatie), systemische lupus erythematosus, reumatoïde arthritis, psoriatische arthritis, de ziekte van Still, ankylose spondylitis, myasthenia gravis, polymyositis, osteoarthritis, pemphigus, homo-transplantatie afstoting na de transplantatie van weefsels en organen; bepaalde infectieziekten, in het bijzonder tuberculosis, brucellosis, staphylococceen ziekte, streptococceen ziekte en vertraagde allergie tegen toxinen en vaccines. (Clinical Aspects of Immunology, (3e ed. 1975), P.G.H. Gell, P.R.A. Coombs, P.J. Lachmann, hoofdstukken 25, 28 en 35).

Dermatoses die behandeld kunnen worden zijn onder meer contactgevoeligheid, bijvoorbeeld voor chroom, nikkel of een antibioticum, eczemasen, geneesmiddel irrupties, psoriasis, dermatitis herpetiformis, atopische dermatitis, afteuze zweren, syndroom van Behçet, pemphigus, urticaria, urticaria pigmentosa, de zweren van de ziekte van Crohn, pyoderma gangrenosum en chronische huidzweren, in het bijzonder die de mens aantasten in tropisch klimaat en been en spataderzweren. Wanneer pemphigus, afteuze zweren of het syndroom van Behçet behandeld moeten worden, kan het actieve middel worden aangebracht op het slijmvlies.

Psychiatrische aandoeningen met inbegrip van de aandoeningen waarbij allergie of immunoreacties (in het bijzonder van het MD kanaal) een bijdragende rol spelen en in het bijzonder alcoholisme, depressie, angsttoestanden, mania, gedachtestoornissen, hallucinaties, schizophrenia, manische depressie en gedragsproblemen bij kinderen, bijvoorbeeld hyperactiviteit.

Aandoeningen van het maagdarmkanaal, met inbegrip van afteuze zweren, gingivitis, ziekte van Crohn (een aandoening van de dunne darm en soms ook de dikke darm), atrofische gastritis en gastritis variolaforme (aandoeningen van de maag) zwerende colitis (een aandoening van de dikke darm en soms de kleine darm) proctitis, met inbegrip van chronische (dat wil zeggen zwerende) en niet-specifieke proctitis (aandoeningen van het rectum en de onderste dikke darm), coeliac ziekte (een aandoening van de dunne darm), plaatselijke

ileitis (een plaatselijke ontstekingsstoestand van het laatste deel van het ileum), maagzweren (een aandoening van de maag en de twaalfvingerige darm), maagdarmallergie (bijvoorbeeld melk, in het bijzonder koeiemelk, gluten en andere voedallergie), gefirriteerd stoelgangsyndroom, en maagdarmbloedingen veroorzaakt door de toediening van een anti-inflammatoir middel, bijvoorbeeld zoals hieronder vermeld met betrekking tot mengsels.

Andere aandoeningen zijn brandwonden, systemische mastocytosis, aandoening van centrale zenuwstelsel, met inbegrip van multiple sclerosis, migraine en stekende hoofdpijn, jicht en de daarmee gepaard gaande afwijkingen, de vermindering van maagzuurafscheiding met inbegrip van maagzweren, zweren van de twaalfvingerige darm en anastomotische zweren, verhoging van de productie en/of het galzuurgehalte van de gal met inbegrip van cholelithiasis en de daarbij behorende afwijkingen, galstagnatie en onregelmatigheden in de galvorming, en aandoeningen, zoals de Mazotti reactie, die optreedt na de dood van parasieten na gebruik van een wormmiddel.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding zijn ook bruikbaar voor profylactische of genezende behandeling van een ziekelijke aandoening met een allergische basis bij vee, paarden, varkens, katten of honden.

Specifieke aandoeningen bij deze dieren zijn bijvoorbeeld de aandoeningen waarbij allergie of immune reacties een bijdragende rol spelen, bijvoorbeeld bepaalde ademhalings of longaandoeningen, in het bijzonder aandoeningen, waarbij antigenen een rol spelen en waarbij er een shock-reactie optreedt en mediators van anafylaxis vrij worden gemaakt. Specifieke aandoeningen zijn amechtigheid, hijgen, chronische belemmerende longziekten, laminitis en zweetjeuk bij paarden; en mistkoorts, "husk", acute runderlong emphysema, runderboere-long en ademhalingsziekten die het gevolg zijn, tenminste ten dele, van ademhalings syncytiaalrundervirus (RSB) bij vee. Deze laatste aandoening neemt de vorm aan van een influenza-achtige ziekte met dyspnoea, emfyseem en schuimen rond de bek.

Bij katten en honden kunnen de verbindingen, in het bijzonder bij orale of plaatselijke toediening, worden gebruikt voor

het behandelen van allergische aandoeningen die veroorzaakt worden als respons op allergenen die aanwezig zijn in levensmiddelen en levensmiddeltoevoegsels, in therapeutische middelen, in parasietische fungi, veroorzaakt door bacteriën of fungus infectie, of als een respons op geïnhaleerd of contactantigeen. Specifieke symptomen die vermeld kunnen worden zijn pluritis, gekenmerkt door overmatig krabben, bijten, kauwen, likken of wrijven van de huid en een overmatige krabreflex of trekken van de huid; zelf veroorzaakte verwondingen; andere huidveranderingen, gekenmerkt door algemene hyperaemia, puistige reactie, oedemateuze plak, oedemen van de kop, vulva of ledematen; en ernstige ontstoken veranderingen die leiden tot ernstige exudatie en schilferen van een deel van het lichaam. Geïnhaleerde allergenen kunnen "hooikoorts" en "astma" type reacties veroorzaken en ook conjunctivitis, in het bijzonder bij de hond. Allergische contact-dermatitis treedt het meeste op bij de hond.

De nieuwe verbindingen kunnen worden gebruikt voor het behandelen van maagdarfstoornissen en enteritis bij jonge varkens en vee en diarree van wat oudere dieren, hetgeen kan optreden tijdens of kort na de periode van vloeibaar voeren.

Voor de hierboven genoemde toepassingen zal de toegediende dosering natuurlijk variëren met de gebruikte verbinding, de wijze van toediening en de gewenste behandeling. In het algemeen echter worden bevredigende resultaten verkregen, wanneer de verbindingen worden toegediend in een dosering van 0,001-50 mg/kg lichaamsgewicht van het dier in de proef als beschreven in voorbeeld 27 van Brits octrooischrift 1.292.601. Voor de mens ligt de aangewezen totale dagelijkse dosis in een traject van 0,001-2000 mg, bij voorkeur 0,001-1000 mg, liever nog 0,01-200 mg en liefst 0,1-60 mg die kunnen worden toegediend in onderverdeelde doses 1-6 keer per dag of in een dépôt vorm. Dergelijke eenheidsdoseringsvormen die geschikt zijn voor toediening door inhaleren of door inslikken bevatten 0,001-200 mg, bij voorkeur 0,001-50 mg, liever nog 0,01-20 mg en liefst 0,01-10 mg verbinding, bij voorkeur vermengd met een vaste of vloeibare farmaceutisch aanvaardbare drager, verdunningsmiddel of toevoegsel.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen

worden gebruikt in combinatie met of opeenvolgend met een grote verscheidenheid andere farmaceutisch werkzame stoffen. Indien geschikt, kunnen de nieuwe verbindingen worden vermengd met één of meer andere actieve stoffen of de nieuwe verbindingen kunnen chemisch verbonden worden met de andere actieve stof of stoffen, bijvoorbeeld om een zout of ester te vormen. Het bepaalde mengsel, het dosis regime of chemisch gebonden stof die gebruikt wordt, en de verhouding van de actieve bestanddelen hangt af van verschillende factoren zoals de te behandelen aandoening, de wijze van toediening, de bepaalde actieve bestanddelen en de betreffende patiënt.

Voorbeelden van verbindingen waarmee de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden vermengd of chemisch kunnen worden verbonden zijn:

β-stimulerende bronchodilatoren, bijvoorbeeld isoprenaline, rimiterol, efedrine, ibuterol, isoetharine, fenoterol, carbuterol, clinbuterol, hexaprenaline, salmifamol, soterenol, trimethochinol of bij voorkeur orciprenaline, terbutaline of salbutamol;

anti-histamine H_1 of H_2 receptor antagonisten, bijvoorbeeld oxatomide, trimeprazine, cyproheptadine, feniramine, mepyramine, chloorfeniramine, broomfeniramine, dimethindeen, carbonoxamine, tripalename, triprolidine, ketotifeen, clemastine, azatadine maleaat, dimethothiazine, difenhydramine hydrochloride, difenylpyraline hydrochloride, mebhydroline, mequitazine, fenindamine tartraat, promethazine, pyrrobutamine, cimetidine of ranitidine;

anti-ontstekingsmiddelen of anti-rheumatoïden, zoals aspirine, fenylbutazon, oxyfenbutazon, indomethacine, ibuprofeen, ketoprofeen, fenoprofeen, naproxen, chloorchine, hydroxychloorchine, cyclochine, goudzouten, penicillamine, alclofenac, aloxiprine, azopropazon, benorylaat, diclofenac, fenclofenac, feprazon, flufenaminezuur, flurbiprofeen, mefamminezuur, salsalaat, natriumaurothiomalaat, sulindac, tolmetine natrium, tolectine en diflusal;

steroiden, zoals hydrocortison, en actievere verbindingen, zoals β-methason valeriaat, clobetason butyraat, fluocinolon acetonide, fluocortolon hexanoaat, beclomethason dipropionaat, hydrocortison butyraat, diflucortolon valeraat, triamcinolon acetonide,

fluocinonide, desonide, flurandrenalon, flumethason pivalaat, methylprednisolon, clobetasol propionaat, halcononide, tixocortol, prednisolon, en fluprednylideen-21-acetaat;

5 vaatvernauwers of antiverstopingsmiddelen, zoals nafazoline, fenylefrine, efedrine, oxymethazoline, adrenaline, methoxamine, tetrahydrozoline of xylomethazoline;

methyلفenidaat, dexamfetamine, pemoline of een chelaat daarvan;

kaolien;

10 anti-fungus middelen, bijvoorbeeld griseofulvine, nystatine, miconazol of econazol;

antiseptica;

narcotica of andere analgetische middelen, bijvoorbeeld morfine, codeïne, dextropropoxyfeen, buprenorfine, dextromoramide, levorfanol, fenazocine, diflunisal, mefenaminezuur, nefopam
15 hydrochloride, piritramide, tiaramide, paracetamol of pentazocine en zouten daarvan;

anti-cholinergische middelen, bijvoorbeeld atropine, ipratropiumbromide, pilocarpine, deptyropine, of hycosine;

20 carbenoxolon natrium;

verschillende geïnjecteerde stoffen, bijvoorbeeld dextran en bepaalde geïnjecteerde anaesthetica;

anthelmintica, zoals drie- en vijf-waardige antimoonderivaten, suramine, niridazol, diethylcarbamazine, thiabendazol,

25 levamisol, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van één daarvan;

antibacteriële middelen en antibiotica, zoals tetracycline, penicilline, chlooramfenicol, neomycine, framycetine, sulfacetamide, propamidine isethionaat, streptomycine, vancomycine, viomycine, rifamicine, novobiocine, gentamycine, erythromycine, cefaloridine, aminoglycosiden, cefalosporinen, cefamycinen, colistine, fusidinezuur, lincomycinen, macroliden, nalidixinezuur, nitrofurantoin
30 en sulfonamiden;

β -lactamase inhibitoren, bijvoorbeeld clavulanzuur;

antivirale middelen, zoals idoxuridine;

35 verbindingen die bruikbaar zijn in het maagdarmkanaal,

bijvoorbeeld sulfasalazine of een aminosalicylzuur;

xanthinen;

mucolytica, bijvoorbeeld guaifenesine of methy-
cisteïne of een zout daarvan;

5 immuno- of hoest-onderdrukkende middelen, bijvoor-
beeld dextromethorfan, noscapine of isoaminil; en
zuurbindende middelen.

De verbindingen met formule 1 en farmaceutisch aan-
vaardbare derivaten daarvan hebben het voordeel, dat ze doelmatiger
10 zijn of minder ongewenste nevenwerkingen veroorzaken in bepaalde
farmacologische modellen of een langere werking bezitten dan verbin-
dingen met een vergelijkbare structuur als die van de verbindingen
met formule 1. Bovendien hebben de verbindingen met formule 1 en
farmaceutisch aanvaardbare derivaten daarvan het voordeel, dat ze
15 doelmatiger zijn voor het storen van reflexbanen en voor het verhinde-
ren van de afscheiding van slijm dan verbindingen met een overeenkom-
stige structuur als de verbindingen met formule 1.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen
worden toegediend langs allerlei verschillende wegen en ze kunnen
20 systemisch of plaatselijk werken. Zo kunnen de verbindingen worden
toegediend door orale of nasale inhalering aan de long, direct aan de
neus of het oog, aan de mondholte, oesofagisch, rectaal, plaatselijk
op de huid of op andere beschikbare oppervlakken van het lichaam, door
instilleren in de blaas, door injectie, bijvoorbeeld intraveneus,
25 intramusculair, intraperitonaal of door chirurgische implantatie. De
nieuwe verbindingen kunnen direct worden toegediend aan het orgaan of
deel van het lichaam dat symptomen vertoont of aan een deel dat ver-
wijderd is van het deel dat symptomen vertoont. Zo kunnen huidaandoe-
ningen worden behandeld door direct aanbrengen op het aangedane gebied,
30 of door systemische, bijvoorbeeld oesofagus toediening.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen
worden gebruikt in verschillende doseringsschema's, hetzij als zoda-
nig of samen met één of meer andere actieve bestanddelen zoals hierin
vermeld. Zo kan een eerste dosis van de nieuwe verbinding worden ge-
35 volgd door een handhavingsdosis van dezelfde of een andere verbinding

met formule 1. De eerste dosis kan aanzienlijk kleiner of aanzienlijk groter zijn dan de handhavingsdosis. De nieuwe verbindingen kunnen, wanneer ze gebruikt worden tezamen met een ander actief bestanddeel, worden gebruikt samen met, voor of na het andere actieve bestanddeel afhankelijk van de gewenste gecombineerde werking van de verbindingen. De verschillende actieve middelen kunnen langs dezelfde weg of langs verschillende wegen worden toegediend.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen in allerlei verschillende vormen voorkomen. Zo kunnen de verbindingen, wanneer ze asymmetrisch zijn, voorkomen als optisch actieve of racemische vorm. De verbindingen kunnen ook bestaan uit één of meer polymorfische vormen en wanneer dit het geval is wordt in het algemeen voor farmaceutisch doeleinden de voorkeur gegeven aan de stabielste polymorf bij kamertemperatuur. De nieuwe verbindingen in vrijwel watervrije vorm kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt bij het vervaardigen van aerosolen. De verbindingen kunnen ook bestaan in de vorm van één of meer hydraten of sulfaten, bijvoorbeeld met de aerosol drijfmiddelen of andere vloeibare excipiënten. Nieuwe verbindingen kunnen, wanneer ze gebruikt worden als vaste stoffen, ook worden bereid in allerlei verschillende grootten. Zo kunnen de verbindingen die gebruikt worden voor inhaleren en andere toepassingen, een gemiddelde middellijn van de massa hebben van 0,01-10 μm , bij voorkeur 2-6 μm en liefst 2-4 μm . Micro-aerosolen, waarin een groot gedeelte van de geneesmiddeldeeltes een middellijn hebben van minder dan 1 μm kunnen eveneens worden gebruikt. Kristallen of agglomeraten van grotere afmeting, bijvoorbeeld korrels of harde pillen, van de nieuwe verbindingen, waarbij deze materialen met grotere afmeting veelal een groter schudgewicht bezitten dan de fijnverdeelde materialen, kunnen worden gebruikt als tussenproducten bij de formulering van de verbindingen, bijvoorbeeld als tabletten, of ze kunnen als zodanig worden gebruikt voor het afvullen in capsules. De fijnverdeelde nieuwe verbindingen kunnen ook worden geagglomereerd tot "zachte" pillen of korrels, die sterk genoeg zijn om verpakt te worden, bijvoorbeeld geëncapsuleerd, met machines en om te worden getransporteerd, maar zwak genoeg zijn om te worden verbroken onder

vorming van fijne deeltjes, wanneer ze gebruikt worden in een inhale-ringsapparaat.

De vrije zuren en de zouten van de verbindingen met formule 1 met twee-basische kationen, zijn gewoonlijk minder oplos-
 5 baar in de gebruikelijke oplosmiddelen, bijvoorbeeld water, dan de zouten met éénwaardige kationen, bijvoorbeeld natrium of kalium. De vrije zuren en de twee-basische zouten zijn derhalve geschikter voor formuleringen of toepassingen waarvoor dépôt of langzame werking noodzakelijk is. De éénwaardige zouten zijn ook geschikter voor waterige
 10 formuleringen en formuleringen en toepassingen waar snelle afgifte van het geneesmiddel noodzakelijk is. De zouten met grote kationen kunnen "ionenparen" vormen, die onder bepaalde omstandigheden gunstige eigenschappen bezitten, bijvoorbeeld verhoogde absorptie.

Sommige van de verbindingen met formule 1 en derivaten
 15 daarvan kunnen lichtgevoelig zijn en geschikte voorzorgen dienen derhalve te worden genomen bij het hanteren daarvan en formuleringen, bijvoorbeeld oplossingen en in het bijzonder verdunde oplossingen, van deze verbindingen dienen in het donker te worden gehanteerd of bij licht van een geschikte golflengte en dienen te worden verpakt in
 20 ondoorzichtige materialen, bijvoorbeeld geelbruine glazen flessen.

Overeenkomstig de uitvinding wordt ook een farmaceutisch preparaat verschaft dat (bij voorkeur minder dan 80 gew.% en liefst minder dan 50 gew.%) bevat van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar derivaat daarvan, in voor toediening
 25 geschikte vorm, bijvoorbeeld in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel, toevoegsel of drager.

We geven er in het bijzonder de voorkeur aan dat het preparaat geen materiaal bevat dat in staat is om een nadelige, bijvoorbeeld een allergische, reactie te veroorzaken in de patiënt.
 30 Materialen die nadelige reacties kunnen veroorzaken worden nader beschreven in Belgisch octrooischrift nr. 854.690.

Zo kunnen de nieuwe verbindingen worden geformuleerd op een wijze die geschikt is voor het aanbrengen op de huid van het dier, bijvoorbeeld als een zalf, of als een crème, die ofwel van een
 35 olie-in-water of van een water-in-olie type kan zijn, als een lotion

of smeersel, als een pasta of gel. Een halfvaste basis, die genoemd kan worden, bestaat uit een vetalcohol/glycol mengsel.

Wanneer de nieuwe verbindingen gebruikt moeten worden in waterige oplossing geven we er de voorkeur aan dat de oplossing
 5 helder is en daartoe kan het nodig zijn om de oplossing te bereiden met heel zuiver water, bijvoorbeeld met zeer geringe hoeveelheden twee-basische, bijvoorbeeld magnesium of calcium, ionen of om een cheleer of sequestreermiddel in de oplossing op te nemen. Waterige oplossingen bevatten karakteristiek tot ongeveer 10 gew.% van de
 10 nieuwe verbinding en kunnen worden gebruikt als druppels of sproeisels.

Wanneer de nieuwe verbindingen gebruikt moeten worden voor het behandelen van gingivitis of afteuze zweren, kunnen ze worden geformuleerd als een tandpasta preparaat, bijvoorbeeld een tandpasta of een tandpoeder, dat bijvoorbeeld een schuurmiddel, een detergens
 15 en/of een bevochtigingsmiddel kan bevatten.

Wanneer de nieuwe verbindingen gebruikt moeten worden voor het behandelen van het oog, kunnen ze bijvoorbeeld worden gebruikt in de vorm van een waterige oplossing of een ophthalmische zalf (bijvoorbeeld in een oliebasis) of in een formulering met ingestelde
 20 afgifte, bijvoorbeeld een apparaat dat geschikt is om onder het ooglid te worden aangebracht en dat de nieuwe verbinding met een vaste snelheid afgeeft.

Voor orale of rectale toediening kunnen de nieuwe verbindingen worden opgewerkt met anorganische of organische farmaceutisch
 25 aanvaardbare toevoegsels of excipiënten. Voorbeelden van dergelijke toevoegsels zijn: voor tabletten, zuigtabletten en dragees: bindmiddelen, bijvoorbeeld cellulosematerialen, bijvoorbeeld micro-kristallijne cellulose en methylcellulose; splijtmiddelen bijvoorbeeld zetmelen, bijvoorbeeld maïszetmeel; stabilisatoren, bijvoorbeeld tegen
 30 hydrolyse van de actieve bestanddelen; smaakstoffen, bijvoorbeeld suikers, zoals lactose; vulstoffen; stearaten en anorganische smeermiddelen, bijvoorbeeld talk.

Voor stropen, suspensies, emulsies of dispersies: een vloeibare drager, waarin de actieve bestanddelen kunnen worden op-
 35 gelost of gesuspenderd, bijvoorbeeld water; en suspenderingsmiddelen,

bijvoorbeeld cellulosederivaten en gommen.

Voor harde of zachte capsules: verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld lactose; glijmiddelen, bijvoorbeeld stearaten; anorganische materialen, bijvoorbeeld siliciumdioxide of talk; stabilisatoren of dispergeermiddelen.

Voor zetpillen; natuurlijke of geharde oliën, wassen. Een groot aantal fabrieksmatige emulgerende bases zijn verkrijgbaar en geschikt om te worden gebruikt in zetpillen. Daartoe behoren "Witepsol" (handelsmerk) bases, die bestaan uit gehydrogeneerde triglyceriden van laurinezuur met toegevoegde monoglyceriden; en "Massupol" (handelsmerk) bases, die bestaan uit glycerylestere van laurinezuur met een zeer geringe hoeveelheid glycerylmonostearaat.

Voor klisteerpreparaten (enema's): water, natriumchloride, buffers en desgewenst schuimvormende middelen.

Het preparaat kan ook aanvullende toevoegsels bevatten, bijvoorbeeld kan een preparaat voor gebruik in tabletten vloeihulpmiddelen en glijmiddelen bevatten om het tableteren te bevorderen, bijvoorbeeld magnesiumstearaat of colloïdaal siliciumdioxide; of bevochtigingsmiddelen om de granulering te bevorderen, bijvoorbeeld dioctylnatriumsulfosuccinaat. Het preparaat kan desgewenst ook een farmaceutisch aanvaardbare kleurstof of kleurmiddel bevatten en kan desgewenst worden omhuld met behulp van gebruikelijke film of suikeromhullingstechnieken.

Desgewenst kan het preparaat worden geformuleerd in een vorm met langdurige afgifte, bijvoorbeeld door de geneesmiddeldeeltjes te omhullen met een laag van een stof waarvan men mag aannemen dat deze langzaam in oplossing gaat of verteerd wordt of werkt als semi-permeabel membraan waardoor het geneesmiddel kan diffunderen wanneer de preparaten worden ingenomen. Hiervoor worden specifiek genoemd enterisch omhulde formuleringen.

Voor toediening door inhaleren kunnen de nieuwe verbindingen worden geformuleerd met een samengeperst gas, bijvoorbeeld stikstof, of een vloeibaar gemaakt drijfmiddel, zoals een aerosolpreparaat onder druk, waarbij het preparaat bij voorkeur 1-20 gew.% van de nieuwe verbinding bevat. Het preparaat bevat bij voorkeur ook

minder dan 5 gew.% water en liever nog is het nagenoeg watervrij.

Het vloeibaar gemaakte drijfmiddel is bij voorkeur een gas bij kamertemperatuur (20° C) en atmosferische druk (760 mmHg) en moet ook niet-giftig zijn. Tot de geschikte vloeibaar gemaakte drijfmiddelen die gebruikt kunnen worden behoren alkanen met ten-
 5 hoogste 5 koolstofatomen, bijvoorbeeld butaan of pentaan, of een alkylchloride met 1-6 koolstofatomen, bijvoorbeeld methyl-, ethyl-, of propyl-chloride. De geschiktste vloeibaar gemaakte drijfmiddelen zijn de gefluoreerde en gefluorchloreerde alkanen met 1-3 koolstof-
 10 atomen (bij voorkeur 1 of 2 koolstofatomen), zoals in de handel verkrijgbaar zijn onder het handelsmerk "Freon".

De gehalogeneerde alkanen waaraan de voorkeur wordt gegeven kunnen in het algemeen worden weergegeven door de formule $C_m H_n Cl_y F_z$, waarin m een geheel getal kleiner dan 3 is, n een geheel
 15 getal of nul is, y een geheel getal of nul is en z een geheel getal is, zodat $n + y + z = 2m + 2$. Voorbeelden van deze drijfmiddelen zijn dichloordifluormethaan (Propellant 12), 1,2-dichloortetrafluorethaan (Propellant 114), $CClF_2.CClF_2$, trichloormonofluormethaan (Propellant 11), dichloormonofluormethaan (Propellant 21), monochloordifluor-
 20 methaan (Propellant 22), trichloortrifluorethaan (Propellant 113) en monochloortrifluormethaan (Propellant 13). Mengsels van de bovengenoemde drijfmiddelen kunnen worden gebruikt om verbeterde dampdrukken te verschaffen, bijvoorbeeld Propellant 11 met Propellant 12, of Propellant 12 met Propellant 114. We geven de voorkeur aan
 25 preparaten die geen Propellant 11 bevatten. Het is gewenst dat de dampdruk van het gebruikte drijfmiddel ligt tussen 35 en 70 en bij voorkeur $3500-4550 \text{ g/cm}^2$ bij 24° C.

Het preparaat kan ook een oppervlak-actief middel bevatten, bijvoorbeeld een vloeibaar of vast niet-ionogeen oppervlak-
 30 actief middel of een vast anionogeen oppervlak-actief middel.

Het bij voorkeur gebruikte vaste anionogene oppervlak-actieve middel is natriumdioctylsulfosuccinaat.

De hoeveelheid te gebruiken oppervlak-actief middel houdt verband met het vaste stof gehalte van de suspensie en de
 35 deeltjesgrootte van de vaste stoffen.

Wanneer een vloeibaar, niet-ionogeen oppervlak-actief middel wordt gebruikt, dient dit een hydrofiel-lipofiel evenwicht (HLB) verhouding te hebben van minder dan 10 en bij voorkeur 1-5.

We geven er de voorkeur aan dat het oppervlak-actieve
5 middel 0,05-1,5 gew.% uitmaakt van het totale preparaat.

Geschikte niet-ionogene oppervlak-actieve middelen zijn fosfolipiden, bijvoorbeeld endogene fosfolipiden, de esters of partiële esters van vetzuren met 6-22 koolstofatomen, zoals capronzuur, caprylzuur, laurinezuur, palmitinezuur, stearinezuur, linolzuur,
10 linoleenzuur, oleostearinezuur en oliezuur, met een alifatische meerwaardige alcohol of het cyclische anhydride daarvan, zoals ethyleenglycol, glycerol, erythritol, arabitol, mannitol, sorbitol, de hexitolanhydriden, afgeleid van sorbitol (de sorbitanesters verkrijgbaar onder de handelsnaam "Span") en de polyoxyethyleen en polyoxypropyleen derivaten van deze esters. Gemengde esters, zoals gemengde
15 of natuurlijke glyceriden, kunnen worden gebruikt. De bij voorkeur gebruikte vloeibare niet-ionogene oppervlak-actieve middelen zijn de oleaten van sorbitan, bijvoorbeeld die verkrijgbaar zijn onder de handelsmerken "Arlacel C" (sorbitansesquioleaat), "Span 80" (sorbitanmonooleaat) en "Span 85" (sorbitantri-
20 monooleaat) en "Span 85" (sorbitantri-oleaat). Andere geschikte niet-ionogene oppervlak-actieve middelen zijn sorbitanmonolauraat, polyoxyethyleensorbitoltetraoleaat, polyoxyethyleensorbitolpentaoleaat, polyoxypropyleenmannitoldioleaat en lecithine.

Voor inhaleren als een poederformulering kunnen de
25 nieuwe verbindingen in fijnverdeelde vorm worden gebruikt vermengd met een drager van grotere afmeting, die bijvoorbeeld uit deeltjes bestaat van tot 400 μm middellijn.

We geven er de voorkeur aan dat tenminste 90 gew.% van de deeltjes van de nieuwe verbinding een werkzame deeltjesgrootte
30 bezitten beneden 10 μm (en bij voorkeur in het traject van 0,01-10 μm) en tenminste 90 gew.% van de deeltjes van de drager een werkelijke deeltjesgrootte bezitten beneden 400 μm , en tenminste 50 gew.% van de deeltjes van de drager een werkelijke deeltjesgrootte bezitten boven 30 μm . Werkelijke deeltjesgrootte voor deeltjes beneden 30 μm kunnen
35 worden gemeten met een Coulter teller. Werkelijke deeltjesgrootte

voor deeltjes boven 30 μm kunnen worden gemeten met een Alpine luchtstroomzeef.

Het is gewenst dat tenminste 95 gew.% van de deeltjes van de nieuwe verbinding een werkelijke deeltjesgrootte bezitten in het traject van 0,01-10 μm . Bij voorkeur tenminste 90 gew.% en liever nog tenminste 95 gew.% daarvan bezitten een werkelijke deeltjesgrootte in het traject van 1-10 μm . Geschikt bezitten tenminste 50 gew.% van de deeltjes van de nieuwe verbinding een werkelijke deeltjesgrootte in het traject van 2-6 μm .

Het deeltjesgroottespectrum van de drager hangt af van het bepaalde inhaleringsapparaat waaruit de formulering moet worden gedispergeerd. Het is echter gewenst om dragerdeeltjes te vermijden die kleiner zijn dan 10 μm grootte, waardoor het aantal niet-geneesmiddel deeltjes dat diep in de longen doordringt zo klein mogelijk wordt gehouden. Een groot gedeelte zeer grote deeltjes kan ook een korrelig gevoel in de mond van de gebruiker veroorzaken en verdient derhalve minder de voorkeur. Het gebruik van een drager met grote deeltjesgrootte kan ook leiden tot problemen bij het afvullen, wanneer vulmachines worden gebruikt waarin een doseerinrichting zit die poeder opneemt door van boven af in een poederbed te duiken. Het gebruik van een drager met grote deeltjesgrootte kan echter het afvullen vergemakkelijken bij gebruik van machines, waarin een stempel van boven af wordt gevuld, maar kan ertoe leiden dat het preparaat tijdens transport of opslag gemakkelijker segregereert. Derhalve is het gewenst dat tenminste 95 gew.% van de deeltjes van de drager een werkelijke deeltjesgrootte bezitten beneden 400 μm . Bij voorkeur tenminste 50 gew.% en liever nog tenminste 70 gew.% van de dragerdeeltjes bezitten een werkelijke deeltjesgrootte in het traject van 30-150 μm , in het bijzonder 30-80 μm .

Het preparaat bevat bij voorkeur 2-50 gew.%, meer in het bijzonder 5-25 gew.% en liefst 10-15 gew.% van de nieuwe verbinding en 50-98 gew.%, meer in het bijzonder 75-95 gew.% en liefst 85-90 gew.% drager.

De fijnverdeelde nieuwe verbinding kan worden bereid in het gewenste deeltjesgroottetraject bijvoorbeeld met behulp van een

kogelmolen, een vloeistof energiemolen, door neerslaan of door sproeidrogen. De drager kan worden bereid door sproeidrogen of malen en vervolgens afscheiden van de gewenste fractie, bijvoorbeeld door klassificeren met lucht en/of zeven.

5 De poederpreparaten kunnen worden bereid door de bestanddelen met elkaar te vermengen in één of bij voorkeur meer (bijvoorbeeld twee) trappen in een mengapparaat, zoals een planeet of andere geroerde menger.

De drager kan ieder niet-giftig materiaal zijn, dat
 10 chemisch inert is voor de nieuwe verbinding en aanvaardbaar is voor inhaleren of voor toediening aan de neus. Voorbeelden van dragers die gebruikt kunnen worden zijn anorganische zouten, bijvoorbeeld natriumchloride of calciumcarbonaat; organische zouten, bijvoorbeeld natriumtartraat of calciumlactaat; organische verbindingen, bijvoor-
 15 beeld ureum of propylidon; monosacchariden, bijvoorbeeld lactose, mannitol, arabinose of dextrose monohydraat; disacchariden, bijvoorbeeld maltose of sucrose; polysacchariden, bijvoorbeeld zetmelen, dextrinen of dextranen. Een drager waaraan in het bijzonder de voorkeur wordt gegeven is lactose, bijvoorbeeld kristallijne lactose.

20 De poederpreparaten worden in het algemeen verpakt in afgedichte gelatine, kunststof of andere capsules. De houder wordt bij voorkeur losjes gevuld tot minder dan 80 vol.%, bij voorkeur minder dan 50 vol.%, met het poederpreparaat.

In plaats daarvan kan de voor inhalering de nieuwe
 25 verbinding worden gebruikt in pil of korrelvorm, waarbij de pil of korrel zacht is, een middellijn heeft van 10-1000 μm , bij voorkeur 30-500 μm en bestaat uit een agglomeraat van afzonderlijke geneesmiddeldeeltjes, waarvan tenminste 90 gew.% een middellijn van minder dan 10 μm bezit.

30 De zachte pil of korrel heeft bij voorkeur een inwendige samenhang, zodat de pil of korrel intact blijft bij afvullen in een houder, bijvoorbeeld een capsule, met gebruikmaking van een automatische of semi-automatische vulmachine, onder de omstandigheden van het transport en de opslag, en bij fluidiseren in een houder in
 35 het apparaat, waaruit men de pillen of korrels wil afgeven, en toch

kunnen worden verbroken tot deeltjes van een therapeutisch werkzame grootte buiten de houder, wanneer het uit de houder komt.

We hebben gevonden, dat bevredigende zachte pillen of korrels ten gebruike in inblaasapparaten van het type als beschreven in Brits octrooischrift 1.182.779 (in de handel verkrijgbaar onder de handelsnaam "Spinhaler") en verpoederd door inhaleren door de mens, een gemiddelde grootte hebben in het traject van 50-250 μm , bij voorkeur een gemiddelde grootte in het traject van 120-160 μm en liefst een gemiddelde grootte hebben van omstreeks 140 μm .

Sommige van de nieuwe verbindingen, mengsels of formuleringen volgens de uitvinding kunnen bij gebruik onderhevig zijn aan verontreiniging of afbraak. Zo kunnen de verbindingen worden vermengd met één of meer conserveringsmiddelen of steriliseringsmiddelen, bijvoorbeeld ten gebruike in vloeibare formuleringen voor meervoudige dosering. In plaats daarvan kunnen de verbindingen worden verpakt op een zodanige wijze dat verontreiniging of afbraak wordt vermeden, bijvoorbeeld kunnen ze worden verpakt in afgedichte houders, die bestemd zijn om één enkele dosis af te geven, bijvoorbeeld een capsule, sachet, flacon, ampul, of ze kunnen worden verpakt in een ondoorzichtige of gekleurde houder teneinde afbraak door licht te voorkomen.

De volgende voorbeelden, waarin de temperaturen in $^{\circ}\text{C}$ zijn, dienen ter nadere toelichting van de uitvinding.

Voorbeeld I

Dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Aan een geroerde oplossing van ethylester van 4,6-dioxo-8-methoxycarbonyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (1 g) in droge benzeen (20 ml) werd druppelsgewijze onder roeren fosforylchloride (1,32 ml) toegevoegd. Het geheel werd daarna bij kamertemperatuur gedurende 24 uur geroerd. Het reactiemengsel werd uitgegoten in water, geëxtraheerd met ethylacetaat, gewassen met water, gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat, afgefiltreerd en

vluchtige bestanddelen in vacuüm verwijderd, waardoor een licht bruine vaste stof werd verkregen, die werd gezuiverd door kolomchromatografie; de in de ondertitel genoemde verbinding (0,62 g) werd verkregen als een lichtbruine kristallijne vaste stof, smpt. 176-178° C.

5 Analyse:

Gevonden: C 59,4; H 4,8; N 3,4; Cl 8,5 %.

$C_{20}H_{18}ClNO_6$ vereist: C 59,5; H 4,5; N 3,5; Cl 8,8 %.

KMR Spectroscopie bevestigt ook de bereiding van de in de ondertitel aangegeven verbinding.

10 (b) 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (1,313 g) werd gesuspendeerd in onder terugvloeiing verwarmde methanol (300 ml) en 0,1 M natriumhydroxyde-oplossing (65 ml) werd onder roeren druppelsgewijze
15 toegevoegd. Het geheel werd daarna 10 min. onder terugvloeien verwarmd, afgekoeld, uitgegoten in water en aangezuurd. Het neergeslagen product werd geëxtraheerd met ethylacetaat, gewassen met water, gedroogd met magnesiumsulfaat, afgefiltreerd en de vluchtige bestand-
20 delen in vacuüm verwijderd, waardoor 1,05 g van de ruwe in de ondertitel genoemde verbinding als een gele vaste stof werden verkregen. Deze gele vaste stof werd opgelost in natriumbicarbonaatoplossing, afgefiltreerd en het filtraat werd aangezuurd. Het neergeslagen product werd door filtreren verzameld, gewassen met water en gedroogd,
25 waardoor 0,77 g van de in de ondertitel genoemde verbinding met smpt. 340° C werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 56,0; H 3,7; N 3,87 %.

$C_{17}H_{12}ClNO_6$ vereist: C 56,4; H 3,3; N 3,87 %.

30 KMR Spectroscopie bevestigt ook de bereiding van de in de ondertitel genoemde verbinding.

(c) Dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
35 2,8-dicarbonzuur (0,629 g), gesuspendeerd in water, werd behandeld

met natriumbicarbonaat (0,292 g) en geroerd tot volledige oplossing had plaatsgevonden. De oplossing werd gefiltreerd, daarna behandeld met aceton. Het neergeslagen product werd verzameld door filtreren en gedroogd, waardoor 0,6 g van de in de aanhef genoemde verbinding werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 46,6; H 2,9; N 3,0; Cl 8,2 %.

$C_{17}H_{10}ClNa_2NO_6$ 7,4 % H_2O vereist: C 46,6; H 3,1; N 3,1; Cl 7,9 %.

KMR Spectroscopie bevestigt eveneens de bereiding van de in de aanhef genoemde verbinding.

Voorbeeld II

Dinatriumzout van 6-methoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 6-methoxy-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Natriumhydride (50 %-ige dispersie in olie) (0,053 g) werd gewassen met droge ether, daarna gesuspenderd in droog dimethylformamide (10 ml) onder een droge stikstofdeken. Ethylester van 8-methoxycarbonyl-4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (0,39 g) werd opgelost in droog dimethylformamide (20 ml), en daarna druppelsgewijze onder roeren aan de bovengenoemde natriumhydride-suspensie toegevoegd. Het geheel werd bij kamertemperatuur 2 uur geroerd, joodmethaan (0,23 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd en het roeren werd bij kamertemperatuur nog 2 uur voortgezet. Het geheel werd daarna uitgegoten in water, geëxtraheerd met ethylacetaat, gedroogd met magnesiumsulfaat, afgefiltreerd en de vluchtige bestanddelen in vacuüm verwijderd, waardoor een gele vaste stof werd verkregen, die werd omgekristalliseerd uit een cyclohexaan/dichloorethaan mengsel, waardoor 0,2 g van de in de ondertitel genoemde verbinding met smpt. 180-182° C werden verkregen.

(b) 6-Methoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) (2,355 g) werd gesuspenderd in methanol (400 ml) onder roeren en verwarmen onder terugvloeiing en

0,1 n natriumhydroxyde-oplossing (122 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd. De oplossing werd nog 5 min. onder terugvloeien verwarmd na het toevoegen, afgekoeld, en daarna uitgegoten in water (500 ml) en aangezuurd. Het neergeslagen product werd door filtreren verzameld,
 5 gewassen met water en gedroogd, waardoor 1,7 g van het dicarbonzuur werden verkregen.

Het dicarbonzuur (1,7 g) werd gesuspenderd in water (100 ml) en behandeld met natriumbicarbonaat (0,8 g). De oplossing werd afgefiltreerd en het filtraat werd gevriesdroogd waardoor 1,2 g
 10 van het dinatriumzout werden verkregen. Dit werd gezuiverd door omgekeerde fase hoge druk vloeistofchromatografie met behulp van methanol/waterig ammoniumacetaat als elutiemiddel. Het als een oplossing van het ammoniumzout verkregen product werd behandeld met zoutzuur en het
 15 neergeslagen dicarbonzuur werd verzameld door filtreren, gewassen met water en gedroogd, waardoor 0,488 g van het gewenste product met smpt. 273° C (ontl.) werden verkregen.

(c) Dinatriumzout van 6-methoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product uit trap (b) (0,408 g) werd opgelost in
 20 water (80 ml) dat natriumbicarbonaat (0,192 g) bevatte. De oplossing werd afgefiltreerd en het filtraat werd gevriesdroogd, waardoor 0,425 g van het in de aanhef genoemde product werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 46,1; H 4,5; N 2,5 %.
 25 $C_{18}H_{13}Na_2NO_7$ 14,6 % H_2O vereist: C 46,1; H 4,4; N 3,0 %.

Voorbeeld III

6-Methylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

30 (a) Dimethylester van 1-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-fenyl)aminofurmarzuur.

4-Amino-2-hydroxy-3-propylacetofenon (19 g) en dime-
 thylester van acetyleendicarbonzuur (14,5 ml; 16,8 g) in ethanol
 (200 ml) werden 7 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het oplosmiddel
 35 werd verwijderd door verdampen waardoor 36,4 g van het product als

een olie werden verkregen. De structuur werd bevestigd door KMR en MS.

(b) Methylester van 6-acetyl-7-hydroxy-8-propyl-4-oxo-4H-chinoline-2-carbonzuur.

5 Het product van trap (a) (30 g) werd toegevoegd aan difenylether (300 ml) onder verwarmen onder terugvloeiing. Het reactiemengsel werd onder terugvloeiing verwarmd gedurende nog 5 min. na het toevoegen, afgekoeld en uitgegoten in een groot volume petroleum-ether (60-80°). Het neergeslagen product werd door filtreren verza-
10 meld, gewassen met petroleumether en gedroogd, waardoor 20 g van een bruine vaste stof werden verkregen. Omkristalliseren uit een groot volume cyclohexaan leverde materiaal met smpt. 169-170° C.

(c) Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

15 Het product van trap (b) (3 g; 0,0099mol) werd opgelost in droge benzeen (50 ml), behandeld met fosforylchloride (2,5 ml) en 1 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, uitgegoten in water en geëxtraheerd met ether, die daarna werd gewassen met water en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Het oplos-
20 middel werd verdampt waardoor 2,8 g geelbruine vaste stof achterbleven. Omkristalliseren uit cyclohexaan leverde gele naalden met smpt, 163-164°.

(d) 6-Acetyl-7-hydroxy-4-methylamino-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

25 Het product van trap (c) (8,9 g) werd behandeld met 33 gew.-%ig methylamine in ethanol (100 ml) en in een autoclaaf op 100° C verwarmd gedurende 17 uur. Het reactiemengsel werd afgekoeld en uitgegoten in een mengsel van water en ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met water en gedroogd boven magne-
30 siumsulfaat. Het oplosmiddel werd ingedampt waardoor 0,9 g N-methyl-7-hydroxy-4-methylamino-6-[1-methylimino)ethyl]-8-propylchinoline-2-carbonamide werden verkregen.

Het amide (7,0 g) werd behandeld met 70 %-ig zwavel-
35 zuur (350 ml) en drie kwartier onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld en waterige ammoniak werd toegevoegd onder

ijskoeling tot de pH 7 bedroeg. Het gelatineuze product werd verzameld door filtreren, goed gewassen met water en gedroogd, waardoor 6,4 g van het in de ondertitel genoemde product werden verkregen.

5 (e) Ethylester van 7-hydroxy-4-methylamino-8-propyl-chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (d) (6,4 g) in ethanol (500 ml) dat van tevoren met chloorwaterstofgas verzadigd was, werd 1 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, basisch ingesteld met 880 ammoniak en geëxtraheerd met ethylacetaat, dat daar-
10 na gewassen werd met water en gedroogd werd boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd verwijderd door verdampen waardoor 8,0 g resterende gele vaste stof achterbleven. Deze vaste stof werd omgekristalliseerd uit ethanol waardoor 3,8 g gele naalden met smpt. 219-220° werden verkregen.

15 (f) Diethylester van 6-methylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (e) (3,6 g) en diethyloxalaat (14 g) opgelost in droog dimethylformamide (150 ml) werd toegevoegd aan met ether gewassen 50 %-ig natriumhydride in olie (2,3 g), gesuspendeerd in droog dimethylformamide (120 ml) onder een stikstofdeken
20 onder roeren. Het reactiemengsel werd 24 uur geroerd en daarna uitgoten in water, aangezuurd met ijsazijn en geëxtraheerd met ethylacetaat, dat daarna gewassen werd met water en gedroogd. Het oplosmiddel werd verdampt waardoor een olie achterbleef die werd opgelost in ethanol (300 ml), dat van tevoren verzadigd was met chloorwaterstofgas en
25 vervolgens 15 min. onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, basisch ingesteld met 880 ammoniak en de neergeslagen vaste stof werd door filtreren verzameld, gewassen met water en gedroogd waardoor 4,1 g product werden verkregen. Omkristalliseren uit
30 ethanol leverde 2,9 g kristallijn product met smpt. 235-237°.

(g) Dinatriumzout van 6-methylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (f) (1,932 g) werd geroerd in methanol (200 ml) met verwarmen onder terugvloeiing terwijl druppels-
35 gewijze 1 n natriumhydroxyde-oplossing (9,38 ml) werd toegevoegd.

Het reactiemengsel werd onder verwarmen onder terugvloeiing gedurende nog 2 uur geroerd, afgekoeld, gefiltreerd en het filtraat tot droog ingedampt. Het residu werd opgelost in water (100 ml), gefiltreerd en het filtraat werd behandeld met een groot volume aceton tot de
 5 neerslag voltooid was. Het dinatriumzout werd verzameld door filteren en gedroogd, waardoor 1,55 g product werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 49,7; H 4,5; N 6,4 %;

$C_{18}H_{14}Na_2N_2O_6$ vereist:

C 49,7; H 4,1; N 6,4 %.

10 Voorbeeld IV

6-Ethylthio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbon-
 zuur.

15 (a) Methylester van 6-acetyl-4-ethylthio-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-
 chinoline-2-carbonzuur (1,0 g) in droog dimethylformamide (50 ml)
 werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van natrium-
 thioethanolaat [bereid door toevoegen van ethaanthiol (0,773 g) aan
 20 50 %-ig natriumhydride in olie (0,6 g) in droog dimethylformamide
 (30 ml) onder een stikstofdeken]. De paarse oplossing werd 2 uur
 geroerd, uitgegoten in ethylacetaat en aangezuurd met verdund zout-
 zuur. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met water,
 natriumbicarbonaatoplossing en vervolgens gedroogd. Verdampen van
 25 het oplosmiddel leverde 0,8 g van het gewenste product, dat werd om-
 gekristalliseerd uit cyclohexaan, waardoor 0,52 g gele naalden met
 smpt. 193-195° werden verkregen.

30 (b) Ethylester van 6-ethylthio-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (a) (2,7 g) werd omgezet in de
 in de ondertitel aangegeven verbinding, een bleekgele vaste stof
 (2,35 g) volgens de methode van voorbeeld III (f). De structuur werd
 bevestigd door KMR en MS.

35 (c) Dinatrium 6-ethylthio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) (1.958 g) werd omgezet in het in de ondertitel genoemde product (1,3 g) met de werkwijze van voorbeeld III (g).

Analyse:

5	Gevonden:	C 51,1; H 4,1; N 2,9; S 6,9 %.
	$C_{19}H_{15}NaNO_6S \cdot H_2O$ vereist:	C 50,8; H 3,8; N 3,1; S 7,1 %.

Voorbeeld V

Diethylester van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

10

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-chinoline-2-carbonzuur (1,0 g) en diethyloxalaat (3,7 ml) in droog dimethylformamide (25 ml) werden toegevoegd aan met ether gewassen 50 %-ig natriumhydride (0,65 g) gesuspenderd in droog dimethylformamide (25 ml) onder een stikstofdeken onder roeren. Het reactiemengsel werd 5 uur geroerd bij kamertemperatuur, uitgegoten in ethylacetaat, waterig azijnzuur werd toegevoegd en de organisch laag werd afgescheiden, goed gewassen met water en gedroogd. Het oplosmiddel werd verdampt, het residu opgelost in droog dioxan (100 ml) en droog chloorwaterstofgas werd door de oplossing geleid gedurende 20 min. Het reactiemengsel werd uitgegoten in ethylacetaat, goed gewassen met water, verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en daarna weer water en gedroogd. Het oplosmiddel werd verdampt en het residu getritureerd met petroleumether (40-60°) waardoor 0,9 g van het in de aanhef genoemde product werden verkregen. De structuur werd bevestigd met KMR en MS. Het product werd omgezet in het vrije zuur en het dinatriumzout met behulp van de technieken van voorbeeld I (b) en (c).

25

Voorbeeld VI

6-Broom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

30

(a) Dimethylester van 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Een brij van 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (9,0 g; 0,026 mol) werd geroerd en onder terugvloeiing verwarmd in methanol (300 ml) gedurende 45 min., in welke

35

periode droog chloorwaterstofgas in het mengsel werd ingeleid. Na een nacht lang staan bij kamertemperatuur werd de voornoemde behandeling nog 2 uur herhaald. Na afkoelen werd onoplosbaar materiaal afgefiltreerd, gewassen met methanol en ether en gedroogd, waardoor de

5 in de ondertitel genoemde verbinding achterbleef als een gele vaste stof (6,4 g), (66 %). Massa en KMR spectra bevestigden de structuur.

(b) Dimethyl 6-broom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Een oplossing van de dimethylester uit trap (a) (5,5 g; 0,0148 mol) en fosforylbromide (8,5 g; 0,0296 mol) in 1,2-dichloorethaan (300 ml) werd geroerd en onder terugvloeiën gedurende 3 uur verwarmd. Na afkoelen werd de oplossing uitgegoten in methanol en tot droog ingedampt. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en gewassen met water, verdunde natriumbicarbonaatoplossing, opnieuw water en

15 daarna gedroogd boven natriumsulfaat, afgefiltreerd en ingedampt waardoor de gewenste in de ondertitel genoemde verbinding werd verkregen als een paarse vaste stof. Deze vaste stof werd gezuiverd door chromatografie op siliciumdioxide waardoor een zeemleerkleurig product werd verkregen (4,5 g) smpt. 179-180°, (70 %).

20 (c) 6-Broom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Een oplossing van de dimethylester uit trap (b) (3,8 g; 8,75 mmol) werd omgezet in het in de ondertitel aangegeven product, een gele vaste stof (2,4 g) met de werkwijze volgens voorbeeld II (d).

25 Massa en KMR spectra waren in overeenstemming met de genoemde structuur.

Analyse:

Gevonden: C 49,0; H 3,4; N 3,05 %.

$C_{17}H_{12}BrNO_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ vereist: C 49,1; H 3,15; N 3,37 %.

30 (d) Dinatriumzout van 6-broom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product uit trap (c) (2,166 g, 5,22 mmol) werd langzaam toegevoegd aan een oplossing van natriumbicarbonaat (0,876 g; 10,44 mmol) in water (35 ml). De verkregen oplossing werd afge-

35 filtreerd en het filtraat werd gevriesdroogd, waardoor het gewenste

zout werd verkregen als een bruine vaste stof (2,23 g, 93 %). Het KMR spectrum was in overeenstemming met de gezochte structuur.

Analyse:

- 5 Gevonden: C 44,1; H 2,9; N 2,7 %.
- $C_{17}H_{10}BrNa_2O_7$ 3,6 % H_2O vereist: C 43,7; H 2,56; N 3,0 %.

Voorbeeld VII

Dinatriumzout van 6-methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
line-2,8-dicarbonzuur.

- 10 (a) ± 2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl)fenylamino-4-oxo-
pentaanzuur.

 4-Aminoe-2-hydroxy-3-propyl-fenylethanon (37,2 g)
werd gesmolten op een stoombad en daaraan werd E-4-oxo-pent-2-eenzuur
(20,0 g) toegevoegd. Het mengsel werd vervolgens op een stoombad
15 gedurende 15 min. verwarmd waardoor de ruwe in de ondertitel genoemde
verbinding (53 g) werd verkregen, en een monster van 1 g daarvan werd
omgekristalliseerd uit ethylacetaat en gedroogd onder verlaagde druk
bij 70° C gedurende 5 uur, waardoor 0,2 g van de in de ondertitel
genoemde verbinding werden verkregen; smpt. 146-148° C.

- 20 (b) 6-Acetyl-7-hydroxy-4-methyl-8-propylchinoline-2-
carbonzuur.

 Aan het product van trap (a) (50,0 g) in fijngemalen
toestand werd polyfosforzuur (500 ml) onder krachtig roeren toege-
voegd. Het mengsel werd op een stoombad gedurende 15 min. verwarmd,
25 daarna uitgegoten in een ijswater/ethylacetaat mengsel en 1 uur ge-
roerd. Het verkregen mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat en
vervolgens gewassen met verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De
bicarbonaatoplossing werd aangezuurd en geëxtraheerd met ethylacetaat,
gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat, afgefiltreerd en het
30 vluchtige materiaal werd in vacuüm verwijderd waardoor 16,5 g van de
ruwe in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen. Een mon-
ster van 1 g werd omgekristalliseerd uit ethanol waardoor 0,7 g
zuivere in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen als
oranje naalden met smpt. 125-127° C.

35

(c) Ethylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-methyl-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (b) (6,5 g) werd opgelost in droge ethanol (500 ml). Droog chloorwaterstofgas werd daarna door de
 5 oplossing geleid tot een verzadigde oplossing was verkregen. Deze
 oplossing werd 1½ uur op een stoombad verwarmd. Het mengsel werd uit-
 gegoten in water en geëxtraheerd met ether. De etherische laag werd
 gewassen met water, verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, gedroogd
 boven magnesiumsulfaat en afgefiltreerd. Na gedeeltelijke verwijde-
 10 ring van het oplosmiddel kristalliseerde een gele vaste stof uit de
 oplossing uit. Deze werd afgefiltreerd, waardoor 1,1 g van de in de
 ondertitel genoemde verbinding werden verkregen met smpt. 150-151° C.

(d) Diethylester van 6-methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

15 Natriummetaal (0,8 g) werd toegevoegd aan droge etha-
 nol (100 ml) en vervolgens op een stoombad verwarmd tot de reactie
 voltooid was. Een suspensie van het product van trap (c) (4,9 g) en
 diethyloxalaat (8,5 ml) in droge ethanol (250 ml) werd snel aan de
 hierboven voorgevormde natriumethanolaatoplossing toegevoegd. Het
 20 verwarmen werd nog 15 min. voortgezet en het mengsel werd daarna uit-
 gegoten in water, aangezuurd met verdund zoutzuur en geëxtraheerd
 met chloroform. Deze oplossing werd gedroogd met behulp van magnesium-
 sulfaat, afgefiltreerd en het vluchtige materiaal werd in vacuum ver-
 wijderd waardoor een olie werd verkregen.

25 Een verzadigde oplossing van ethanolisch zoutzuur
 (250 ml) werd aan de olie toegevoegd en het mengsel werd 30 min. onder
 terugvloeiën verwarmd, daarna uitgegoten in water, geëxtraheerd met
 ethylacetaat, gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat, afgefiltreerd
 en vluchtig materiaal werd in vacuum verwijderd, waardoor een oranje-
 30 bruine vaste stof werd verkregen. Deze werd chromatografisch met
 behulp van siliciumdioxidegel als stationaire fase en een 1:1 mengsel
 van petroleumether (40-60°) en diethylether als elutiemiddel gezuiv-
 verd. Het aldus verkregen product werd omgekristalliseerd uit petro-
 leumether (80-100°) waardoor 0,8 g van de in de ondertitel genoemde
 35 verbinding werden verkregen met smpt. 165-168°.

(e) 6-Methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/chino-
line-2,8-dicarbonzuur.

Aan een geroerde oplossing van het product van trap (d) (0,9472 g) in ethanol (200 ml) werden op een stoombad 0,105 M NaOH (48,8 ml) toegevoegd. Het verwarmen werd 1½ uur voortgezet. Het mengsel werd daarna afgefiltreerd en het vluchtige materiaal werd onder verlaagde druk verwijderd. De verkregen olie werd opgelost in gedestilleerd water (50 ml) en overmaat aceton werd toegevoegd waardoor het dinatriumzout neersloeg. Het zout werd opgelost in water, aangezuurd en geëxtraheerd met ethylacetaat, gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat, afgefiltreerd en het vluchtige materiaal werd onder verlaagde druk verwijderd waardoor 0,3 g van de zuivere in de onder-titel genoemde verbinding werden verkregen met smpt. 252-254° C.

(f) Dinatriumzout van 6-methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (d) (1,0 g) werd omgezet in 0,75 g van de in de aanhef genoemde verbinding met de werkwijze volgens voorbeeld III (g).

Analyse:

20 **Gevonden:** C 52,4; H 3,9; N 3,4 %.

$$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NNa}_2\text{O}_6 \quad 1,5 \text{ molen } \text{H}_2\text{O} \quad (6,6 \%)$$

vereist: C 52,4; H 3,9; N 3,4 %.

KMR Spectroscopie bevestigt ook de vorming van de in de aanhef genoemde verbinding.

25 Voorbeeld VIII

4,6-Dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,7-dicarbonzuur.

(a) Diethylester van 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyran
o/3,2-g /chinoline-2,7-dicarbonzuur.

30 Een mengsel van ethylester van 7-amino-4-oxo-8-propyl-
4H-1-benzopyran-2-carbonzuur (1,5 g; 0,00545 mol), diethylester van
ethoxymethyleenmalonzuur (1,17 g; 1,1 ml; 0,00545 mol) en droog
tolueen (20 ml) werd geroerd en op een stoombad gedurende 16 uur ver-
warmd. Een aanvullende hoeveelheid diethylester van ethoxymethyleen-
35 malonzuur (0,5 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd 20 uur onder

terugvloeiing verwarmd. Vluchtige bestanddelen werden door verdampen verwijderd en het residu werd in 5 min. toegevoegd aan voorverwarmde difenylether (40 ml) bij 25° C. Dit mengsel werd 1 uur onder terugvloeiing verwarmd, waarna men het liet afkoelen en uitgoot in petroleumether (40-60°). Onoplosbaar materiaal werd afgefiltreerd, gewassen met petroleumether (40-60°), gekookt met ether en uitgekristalliseerd uit ethanol waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding werd verkregen als een bleekbruine vaste stof (0,38 g) met smpt. 232-234°.

10 (b) 4,6-Dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,7-dicarbonzuur,

Een oplossing van het product van trap (a) (2,95 g; 0,0074 mol) en 47 %-ig waterig broomwaterstofzuur (25 ml) in ijsazijn (100 ml) werd 6 uur onder terugvloeiing verwarmd, waarna men het liet afkoelen, waardoor het gewenste in de ondertitel genoemde product in twee oogsten werd verkregen als een zeemkleurige vaste stof (2,29 g), die grondig in vacuüm werd gedroogd teneinde resterend azijnzuur te verwijderen. KMR en massa spectroscopie bevestigden de structuur van het product.

20 (c) Dinatrium 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,7-dicarbonzuur.

De dicarbonzuurproduct uit trap (b) (1,5 g; 0,00437 mol) werd omgezet in het dinatriumzout, dat een zeemkleurig poeder is (1,22 g) met de werkwijze volgens voorbeeld I (c).

25 Analyse:

Gevonden: C 50,0; H 3,7; N 3,2 %;

C₁₇H₁₁NNa₂O₇·5,1 % H₂O vereist: C 50,0; H 3,3; N 3,4 %.

Voorbeeld IX

Dinatrium 6-chloor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Diethylester van 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

35 4,6-Dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur (3,9 g) werd omgezet in 3,0 g van de in de onder-

titel aangegeven verbinding die een geel poeder is met smpt. 211-213° C, met gebruikmaking van de werkwijze voor voorbeeld VI (a) en ethanol.

5 (b) Diethylester van 4-oxo-6-(pro-2-enyloxy)-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) (3,0 g), watervrij kaliumcarbonaat (1,6 g) en allylbromide (1,26 g; 0,902 ml) werden 17 uur in droog dimethylformamide geroerd. Het reactiemengsel werd uitgegoten in water en het neergeslagen product werd door filtreren verzameld en gedroogd, waardoor 3,0 g bleekgeel product met smpt. 151-153° C werden verkregen.

10 (c) Diethylester van 4,6-dioxo-7-(prop-2-enyl)-10-propyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) (0,5 g) in diethylaniline (5 ml) werd 1½ uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, uitgegoten in petroleumether (60-80°) en het neergeslagen product werd verzameld door filtreren, goed gewassen met petroleumether en gedroogd. Omkristalliseren uit ethanol leverde 0,14 g gele kristallen met smpt. 137-139° C.

20 (d) Diethylester van 4,6-dioxo-7,10-dipropyl-4H,6H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (c) (0,5 g) werd opgelost in ethanol (50 ml), behandeld met 5 % Pd/C (0,1 g) en bij een druk van 3 atm. gehydrogeneerd tot de waterstofopname had opgehouden. Het reactiemengsel werd afgefiltreerd en het filtraat werd tot droog ingedampt, waardoor 0,4 g van het gewenste product werden verkregen. Omkristalliseren uit waterige ethanol leverde materiaal met smpt. 127-130° C.

30 (e) Diethylester van 6-chloor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (d) (1,8 g) in droge benzeen (100 ml) werd behandeld met fosforoxychloride (1,12 ml) en 6 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, behandeld met ethylacetaat en goed gewassen met water. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en het oplosmiddel werd ingedampt,

waardoor 1,7 g residu achterbleven. Omkristalliseren uit petroleum-ether (60-80°) leverde 1,16 g van het gewenste product met smpt, 145-147° C.

(f) 6-Chloor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

0,1 n Natriumhydroxyde (28,9 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan het diesterproduct van trap (e) (0,646 g) in onder terugvloeiing verwarmde methanol (100 ml) in een tijdbestek van 15 min. onder roeren. Het reactiemengsel werd nog 3 uur onder roeren onder terugvloeiing verwarmd en de oplossing werd afgefiltreerd en ingedampt. Het residu werd opgelost in water (100 ml) en aangezuurd. Het neergeslagen zuur werd door filtreren verzameld, gewassen met water en gedroogd, waardoor 0,4 g van het gewenste product werden verkregen. Omkristalliseren uit ethylacetaat leverde 0,24 g product met smpt. 204° (ontl.).

(g) Dinatrium 6-chloor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (f) werd omgezet in 0,668 g van het gewenste product met de werkwijze van voorbeeld III (g).

20 Analyse:

Gevonden:	C 49,03; H 4,27; N 2,96; Cl 7,24 %
$C_{20}H_{16}ClNa_2O_6$ vereist:	C 49,03; H 4,22; N 2,86; Cl 7,25 %
8,53 % water.	

De producten van trap (b), (c) en (d) kunnen worden gehydrolyseerd tot hun vrije zuren.

Voorbeeld X

7-Chloor-5-methoxy-4-oxo-4H-pyrano[3,2-h]chinoline-2,9-dicarbonzuur.

(a) N-(3-Acetyl-2-hydroxy-4-methoxyfenyl)aceetamide.

1-(3-Amino -2-hydroxy-6-methoxyfenyl)ethanon (12,9 g) werd toegevoegd aan een mengsel van azijnzuur (3 ml) en water (20 ml) en op 60° verwarmd. Azijnzuuranhydride (9,5 ml) werd daarna toegevoegd en het geheel werd op een stoombad gedurende 30 min. verwarmd. Het reactiemengsel werd uitgegoten in water en geëxtraheerd met ether, waarna gedroogd werd met behulp van magnesiumsulfaat en na filtreren

werden de vluchtige bestanddelen in vacuüm verwijderd, waardoor een goudbruine vaste stof werd verkregen die getrittureerd werd met chloroform en gedroogd werd onder verlaagde druk, waardoor 3,7 g van de in de ondertitel genoemde verbinding met smpt. 160-162° C werden verkregen.

(b) Ethylester van 8-amino-6-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonzuur.

Natrium (1,4 g) werd tot reactie gebracht met ethanol (150 ml). De verkregen oplossing werd afgekoeld en krachtig geroerd en aan deze oplossing werd een brij toegevoegd van het product van trap (a) (3,5 g) en diethyloxalaat (5,4 ml) in ethanol (50 ml). Het mengsel werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd, uitgegoten in water en de waterige oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat, waarna dit met een weinig water werd gewassen en werd gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat. Na filtreren werd het oplosmiddel in vacuüm verwijderd. Deze methode leverde een olie waaraan geconcentreerd zoutzuur (3 ml) en ethanol (100 ml) werden toegevoegd. Deze oplossing werd een nacht lang onder terugvloeiing verwarmd. De vluchtige bestanddelen werden in vacuüm verwijderd, waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding (2,3 g) werd verkregen. KMR en massa spectroscopie bevestigden de structuur.

(c) Dimethyl (5-methoxy-2-ethoxycarbonyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-8-yl)amino-but-2-een-1,4-dioaat.

Aan het product van trap (b) (2,3 g) werden ethanol (200 ml) en dimethylacetyleendicarbonzuur (1,3 ml) toegevoegd. Het geheel werd 24 uur onder terugvloeiing verwarmd. De vluchtige bestanddelen werden daarna onder vacuüm verwijderd waardoor een kleverige geel-oranje vaste stof werd verkregen die getrittureerd werd met een petroleumether-diethylether mengsel. De verkregen vaste stof werd gefiltreerd onder verlaagde druk waardoor 1,8 g van de in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen. KMR spectroscopie en massa spectroscopie bevestigden de structuur.

(d) Methylester van 5-methoxy-2-ethoxycarbonyl-4,7-dioxo-4H,7H-pyrano[3,2-h]chinoline-9-carbonzuur.

Aan onder terugvloeiing verwarmde difenylether (50 ml)

werd het product van trap (c) (1,8 g) toegevoegd. Het verwarmen onder terugvloeiing werd 5 min. voortgezet en het mengsel liet men daarna afkoelen. Lichte petroleumether werd toegevoegd en het neergeslagen product werd afgefiltreerd onder verlaagde druk en gewassen met een
 5 weinig diethylether waardoor 1,0 g ruwe in de ondertitel genoemde verbinding werd verkregen. Deze vaste stof werd getrittureerd met een mengsel van warme ethylacetaat en chloroform, afgefiltreerd onder verlaagde druk en gedroogd. Het materiaal werd omgekristalliseerd uit tolueen en in vacuum gedroogd bij 89° boven fosforpentoxyde
 10 gedurende 4 uur, waarin 0,2 g van de in de ondertitel genoemde verbinding met smpt. 260-261° werden verkregen.

(e) Ethylester van 7-chloor-5-methoxy-9-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyrano/3,2-h/chinoline-2-carbonzuur.

Aan een geroerde oplossing van het product van trap
 15 (d) (1 g) in droog dichloorethaan werd fosforylchloride (1 ml) toegevoegd en het geheel werd 7 uur bij kamertemperatuur geroerd. Er werd aanvullend fosforylchloride (1 ml) toegevoegd en het roeren werd nog 2 dagen voortgezet. De inhoud van de kolf werd voorzichtig uitgegoten in water, geëxtraheerd met chloroform, met actieve kool behandeld en
 20 gedroogd met behulp van magnesiumsulfaat. Een weinig siliciumdioxide-gel werd aan het filtraat toegevoegd, en dit werd vervolgens opnieuw gefiltreerd en de vluchtige bestanddelen werden in vacuum verwijderd waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding (0,4 g) werd verkregen als een gebroken witte vaste stof. KMR spectroscopie en massa
 25 spectroscopie bevestigden de structuur.

(f) 7-Chloor-5-methoxy-4-oxo-4H-pyrano/3,2-h/chinoline-2,9-dicarbonzuur.

Aan het product van trap (e) (2,6 g) in ijsazijn (20 ml) werd geconcentreerd zoutzuur (5,2 ml) toegevoegd en het geheel
 30 werd op een stoombad gedurende 3 uur verwarmd, in welke tijd een vaste stof langzaam uit de oplossing uitkristalliseerde. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en de uitgekristalliseerde vaste stof werd afgefiltreerd, drie keer gewassen met ijsazijn en twee keer met diethylether. De verkregen bleekgele vaste stof werd
 35 gedroogd boven natriumhydroxydepillen bij 90° C onder een verlaagde

druk van 1mmHg gedurende 2½ uur, waardoor 0,8 g van de in de onder-titel genoemde verbinding werden verkregen.

KMR spectroscopie bevestigde de structuur.

(g) Dinatriumzout van 7-chloor-5-methoxy-4-oxo-4H-pyrano/3,2-h/chinoline-2,9-dicarbonzuur.

Het product van trap (f) (0,7316 g) werd in water gesuspendeerd, behandeld met natriumbicarbonaat (0,45 g) en geroerd tot volledige oplossing had plaatsgevonden. De oplossing werd behandeld met zuivere aceton en afgekoeld. Het neergeslagen product werd door filtreren verzameld en gedroogd onder verlaagde druk gedurende 4 uur bij 80°, waardoor 0,38 g van het in de aanhef genoemde product werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 43,3; H 2,04; N 3,2; Cl. 8,4 %.
 15 $C_{15}H_6ClNa_2NO_7 \cdot 26\% H_2O$ vereist: C 43,3; H 2,1; N 3,4; Cl. 8,5 %.

KMR spectroscopie bevestigde eveneens de bereiding van de in de aanhef genoemde verbinding.

Voorbeeld XI

6-Chloor-4-oxo-10-(prop-2-enyl)-4H-pyrano/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 8-(prop-2-enyl)-7-amino-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonzuur.

1-(4-Acetylamino-3-(prop-2-enyl)-2-hydroxyfenyl)ethanon
 25 (20 g) en diethyloxalaat (30,95 g; 28,7 ml) werden toegevoegd aan een vooraf gevormde oplossing van natriumethanolaat door toevoegen van natrium (9,7 g) aan droge ethanol (243,4 ml) onder roeren. Het reactiemengsel werd 3 uur met verwarmen onder terugvloeiing geroerd, afgekoeld en daarna uitgegoten in water. Het neergeslagen product
 30 werd geëxtraheerd met chloroform, gedroogd en tot droog ingedampt onder verlaagde druk. De gele achterblijvende vaste stof werd opgelost in verse, droge ethanol (324,5 ml), geconcentreerd zoutzuur (3,25 ml) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd 17 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het geheel werd uitgegoten in water (1,5
 35 l) geëxtraheerd met ethylacetaat, gewassen met water en gedroogd

boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd tot droog verdampt en het residu werd getrittureerd met petroleumether (40-60°) waardoor 19,6 g bruine kristallijne vaste stof werden verkregen. Een monster van 1,0 g van het ruwe product werd omgekristalliseerd uit ethanol
 5 waardoor een kristallijne vaste stof met smpt. 142,5-143° werd verkregen.

(b) Dimethylester van N-(2-ethoxycarbonyl-4-oxo-8-(prop-2-enyl)-4H-1-benzopyran-7-yl)-2-aminobut-2-een-1,4-dioaat.

Het product van trap (a) (18,6 g) en dimethylacetyleen-dicarbonzuur (11,95 g; 10,86 ml) in ethanol (148 ml) werden tezamen
 10 17 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot 10° C en het neerslag werd door filtreren verzameld, gewassen met een weinig ethanol en gedroogd waardoor 15,8 g product werden verkregen. Een monster van 0,9 g werd omgekristalliseerd uit ethanol
 15 waardoor een kristallijne vaste stof met smpt. 148-148,5° C werd verkregen.

(c) Ethylester van 8-methoxycarbonyl-4,6-dioxo-10-(prop-2-enyl)-4H,6H-pyrano/3,2-g/chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (b) (14,0 g) werd onder roeren en
 20 verwarmen onder terugvloeiing toegevoegd aan difenylether (200 ml). Het reactiemengsel werd nog 5 min. onder terugvloeiing verwarmd, afgekoeld en uitgegoten in petroleumether (60-80°) (2,0 l). Het neergeslagen product werd door filtreren verzameld, gedroogd en omgekristalliseerd uit ethylacetaat, waardoor 3,5 g van een gele vaste
 25 stof werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 62,5; H 4,5; N 3,6 %.

Vereist voor C₂₀H₁₇NO₇: C 62,5; H 4,7; N 3,6 %.

(d) Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-(prop-2-enyl)-4H-pyrano/3,2-g/chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (c) (2,9 g), fosforylchloride (2,33 g; 1,4 ml) en droog dichloormethaan (174,1 ml) werden 6 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel liet men afkoelen en daarna werd het tot droog ingedampt onder verlaagde druk. Het
 35 ruwe product werd geëlueerd over een siliciumdioxidegelkolom met

behulp van chloroform-ethylacetaat (15:1) als elutiemiddel en daarna omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 1,12 g product werden verkregen als donker gele naalden met smpt. 197-198° C.

- (e) Dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-(prop-2-enyl)-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

0,1 mol Natriumhydroxyde-oplossing (24,9 ml) werden druppelsgewijze toegevoegd aan het product van trap (d) (0,5 g) onder roeren in onder terugvloeiing verwarmde zuivere methanol (100 ml). Het geheel werd nog 10 min. na voltooiën van het toevoegen onder terugvloeiing verwarmd, de methanol werd verwijderd onder verlaagde druk en de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen door neerslaan door toevoegen van aceton. Het product werd verzameld door filtreren en in vacuum gedroogd bij 60° C waardoor 0,37 g van een donker gele vaste stof werden verkregen.

15 Analyse:

Gevonden: C 48,53; H 2,44; N 3,04; Cl 8,4 %.
 $C_{17}H_{18}ClNa_2O_6 \cdot 3,99 \% H_2O$ vereist: C 48,59; H 2,34; N 3,3 ; Cl 8,7 %.

KMR spectroscopie bevestigt eveneens de aanwezigheid van de in de aanhef genoemde verbinding.

20 Voorbeeld XII

4-Chloor-10-oxo-10H-pyrano[2,3-h]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 5-amino-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonzuur.

Ethylester van 5-nitro-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonzuur (10 g; 38,022 mmol) in ethanol (250 ml) werd toegevoegd aan 5 % Pd/C (1 g) in ethanol (50 ml) in een hydrogeneringsvat. Twee druppels geconcentreerd zoutzuur werden daarna toegevoegd aan het bovengenoemde mengsel. Het mengsel werd daarna gedurende 2 uur gehydrogeneerd bij een druk van 3 atm. bij kamertemperatuur. De katalysator werd vervolgens afgefiltreerd door een filterhulpmiddel dat gewassen werd met chloroform. Het filtraat werd ingedampt waardoor een gele vaste stof werd verkregen (8,1 g; 91,5 %). KMR en massa spectra bevestigden dat de gewenste verbinding was bereid.

- 35 (b) 8-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-carbonyl-4,10-dioxo-

4H,10H-pyrano/[2,3-h]chinoline.

Het product van trap (a) (6,1 g; 26,18 mmol) en dimethylester van acetyleendicarbonzuur (11 g; 77,46 mmol) werden 7 uur verwarmd in ethanol (180 ml). Het reactiemengsel werd afgekoeld en werd verdund met water. De helft van het oorspronkelijke volume van de ethanol werd verwijderd en het geconcentreerde mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische laag werd gewassen met een groot volume water, gedroogd en ingedampt, waardoor een gele vaste stof (8,5 g; 86 %) werd verkregen. De vaste stof (8,5 g; 22,66 mmol) werd langzaam onder roeren toegevoegd aan een voorverwarmde difenylether (90 ml, 240° C) onder een stikstofdeken. Na toevoeging werd het mengsel gedurende 15 min. onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld en uitgegoten in petroleumether (40-60°, 200 ml) waardoor het in de ondertitel genoemde product als een lichtgrijze vaste stof werd verkregen (4 g; 51,3 %), smpt. 166-170°.

(c) 8-Ethoxycarbonyl-4-chloor-2-methoxycarbonyl-10-oxo-10H-pyrano/[2,3-h]chinoline.

Het product van trap (b) (1,3 g, 3,79 mmol) en fosforylchloride (0,69 ml) in droog dichloorethaan (80 ml) werden 15 min. onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd daarna afgekoeld en behandeld met water. Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloorethaan, de organische laag werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt waardoor een bruine vaste stof werd verkregen. Deze werd in vacuum gedroogd boven P₂O₅ bij 50° C, waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding (0,9 g; 66 %) werd verkregen.

Analyse:

Gevonden:	C 55,8; H 3,6; N 3,4 %;
Vereist voor 1,1, % H ₂ O:	C 55,8; H 3,4; N 3,6 %.

(d) Dinatriumzout van 4-chloor-10-oxo-10H-pyrano/[2,3-h]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Natriumhydroxyde (0,1n; 16,4 ml) werd langzaam toegevoegd aan een kokende oplossing van het product van trap (c) (1,3 g; 3,6 mmol) in methanol. Na het toevoegen werd het mengsel nog 15 min. onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld en toegevoegd

aan een groot volume aceton, waardoor een fijn paars neerslag ontstond. Dit werd afgefiltreerd en de verkregen vaste stof werd omgekristalliseerd uit water, waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding werd verkregen als een bleek paarse vaste stof (0,6 g; 46 %).

- 5 Theoretisch voor 9,75 % H_2O : C 40,8; H 2,48; N 2,75; Cl 7,3 %.
 Gevonden: C 40,4; H 2,75; N 2,7; Cl 7,2 %.

Voorbeeld XIII

- N-(2-hydroxy-2- $\int$ 4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl $\int$ ethyl)-1,1-dimethylethylammonium natriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
 10 $\int$ 3,2-g $\int$ chinoline-2,8-dicarbonzuur.

- N-(2-Hydroxy-2- $\int$ 4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl $\int$ ethyl)-1,1-dimethylamine (0,284 g), zuiver natriumbicarbonaat (0,0997 g) en 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano $\int$ 3,2-g $\int$ chinoline-2,8-dicarbonzuur, dat 5,2 % water (0,452 g) bevat werden gecombineerd in
 15 farmaceutisch zuiver water (20 ml) en geroerd tot een volledige oplossing was verkregen. De oplossing werd gefiltreerd en gevriesdroogd, waardoor de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen als een gele vaste stof (0,6 g).

- 20 Analyse:

Gevonden: C 54,27; H 5,72; N 4,63; Cl 6,0 %.

$C_{30}H_{32}ClN_2NaO_9 \cdot 6,4 \% H_2O$ vereist: C 54,3; H 5,27; N 4,22; Cl 5,4 %.

Voorbeeld XIV

- Calciumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano $\int$ 3,2-g $\int$ chinoline-
 25 2,8-dicarbonzuur.

- Dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano $\int$ 3,2-g $\int$ chinoline-2,8-dicarbonzuur (0,5 g) werd opgelost in water (1 ml) en een oplossing van watervrij calciumnitraat (0,05 g) in
 30 methanol (5 ml) werd toegevoegd. Na 1 uur roeren werd het neerslag verzameld en goed gewassen met water. Drogen onder vacuum bij 50° C leverde de in de aanhef genoemde verbinding (0,27 g) als een gele vaste stof.

Analyse:

- 35 Gevonden: C 41,57; H 4,03; N 3,13; Cl 7,1 %.

$C_{17}H_{10}CaClNO_6 \cdot 5H_2O$ vereist:

C 41,57; H 4,12; N 2,85; Cl 7,2 %.

Voorbeeld XV

6-Ethylsulfinyl (en 6-ethylsulfonyl)-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

5

(a) Ethylester van 6-ethylthio-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-chinoline-2-carbonzuur (0,9 g) werd opgenomen in dichloormethaan (50 ml) en behandeld met m-chloorperbenzoëzuur (2,5 g). Na 3 dagen roeren bij kamertemperatuur werden de gesuspenderde vaste stoffen door filtreren verwijderd en de oplossing werd goed gewassen met verzadigde natriumbisulfide-oplossing, gedroogd en ingedampt waardoor een bruin residu (0,68 g) werd verkregen.

Dit residu werd gescheiden in zijn bestanddelen door hoge druk vloeistofchromatografie. Er werden twee hoofdfracties verkregen:

(i) het sulfoxyde (0,38 g)

(ii) het sulfon (0,22 g).

De twee materialen werden geïdentificeerd met KMR en massa spectrometrie.

20

(b) Dinatriumzout van 6-ethylsulfinyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product (i) van trap (a) (0,36 g) werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld III (g) waardoor de in de aanhef genoemde verbinding (0,18 g) werd verkregen. De structuur werd bevestigd door KMR en IR.

25

(c) Dinatriumzout van 6-ethylsulfonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product (ii) van paragraaf (a) hierboven werd gehydrolyseerd op dezelfde wijze als in (b) hierboven waardoor de in de ondertitel genoemde verbinding (0,12 g) werd verkregen.

30

De structuur werd bevestigd door KMR en IR.

Voorbeeld XVI

2-Hydroxy-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano[3,2-g]-chinoxaline-3,7-dicarbonzuur.

35

(a) 1-(4-Acetylamino-2-hydroxy-5-nitro-3-propylfenyl)-ethanon.

1-(4-Acetylamino-2-hydroxy-3-propylfenyl)ethanol (58,75 g) werd gesuspendeerd in ijsazijn (750 ml) en deze suspensie
 5 werd behandeld met een mengsel van ijsazijn (250 ml), azijnzuuranhydride (48 ml) en geconcentreerd salpeterzuur (19,2 ml) onder krachtig roeren. Na 18 uur werd het onoplosbare materiaal verzameld en gedroogd in vacuum waardoor de in de aanhef genoemde verbinding (29,1 g) werd verkregen. De structuur werd bevestigd met KMR en massa spectro-
 10 metrie.

(b) Methylester van 7-amino-6-nitro-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-carbonzuur.

Natrium (11,5 g) werd opgelost in ethanol (500 ml) en daaraan werd het product van trap (a) hierboven (28 g) toegevoegd en
 15 daarna werd, na 5 min. roeren, ook diethyloxalaat (31,5 g) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd, daarna afgekoeld en uitgegoten in een krachtig geroerd mengsel van chloroform (2 l), water (400 ml) en geconcentreerd zoutzuur (100 ml). De organische oplossing werd gedroogd en ingedampt en het residu werd
 20 opgenomen in ethanol (400 ml) waarin geconcentreerd zoutzuur (4 ml). De oplossing werd 4 uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna werden ijsazijn (100 ml) en geconcentreerd zoutzuur (10 ml) toegevoegd en werd het koken 18 uur voortgezet. De ethanol werd in vacuum verwijderd en het residu werd verwarmd in een mengsel van ijsazijn (150 ml),
 25 geconcentreerd zoutzuur (200 ml) en water (150 ml) gedurende 3 uur met verwarmen onder terugvloeiing.

Na afkoelen werd het neerslag verzameld en gedroogd, en daarna gesuspendeerd in droge methanol (500 ml), en deze suspensie werd tot terugvloeiing verwarmd, terwijl chloorwaterstofgas werd
 30 doorgeleid gedurende 1 uur. Het oplosmiddel werd in vacuum verwijderd en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en gedroogd boven kaliumcarbonaat. Verwijdering van het oplosmiddel leverde het gewenste materiaal, 15,1 g. Omkristalliseren uit methanol levert een gele vaste stof met smpt. 160-161°.

35

7907916

(c) Methylester van 6,7-diamino-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-carbonzuur.

Het product van trap (b) hierboven (0,5 g) werd opgelost in ethylacetaat (150 ml) dat ijsazijn (5 ml) bevat en het mengsel werd gehydrogeneerd boven 5 % Pd/C (0,1 g) bij een druk van 3 atm. De katalysator werd door filtreren door een glasvezelpapier onder een stikstofdeken verwijderd en het oplosmiddel werd verwijderd bij 40° en daarna bij 50°. Het residu werd getrittureerd met methyleenchloride en de onoplosbare vaste stof werd verzameld en gedroogd, waardoor een bruine vaste stof (0,125 g) met smpt. 221-222° C werd verkregen. Geïdentificeerd als de in de ondertitel genoemde verbinding met KMR en MS.

(d) Ethylester van 2-hydroxy-7-methoxycarbonyl-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano/[3,2-g]chinoxaline-3-carbonzuur.

Het product van trap (c) hierboven (0,6 g) werd gesuspendeerd in ethanol (25 ml) en diethylketomalaat (0,382 g) werd toegevoegd. Het mengsel werd 18 uur onder terugvloeiing verwarmd en het verkregen neerslag werd verzameld (0,29 g) en geïdentificeerd als de in de ondertitel genoemde verbinding met KMR en MS:

δ DMSO: 1,0 (3H, t); 1,4 (3H, t); 1,6 (2H, m); 3,0 (2H, t); 4,0 (3H, s); 4,4 (2H, q); 6,95 (1H, s); 8,2 (1H, s).

M^+ : 386, BP 283.

(e) Dinatriumzout van 2-hydroxy-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano/[3,2-g]chinoxaline-3,7-dicarbonzuur.

Het product van trap (d) hierboven (0,498 g) werd gesuspendeerd in geroerde, onder terugvloeiing verwarmde methanol (200 ml) en daaraan werd een 0,1 n NaOH-oplossing (25,8 ml) druppels-gewijze toegevoegd. Na 18 uur werd de methanol in vacuüm verwijderd en het waterige residu werd in ijs afgekoeld. Het verkregen neerslag werd weggegooid. De waterige oplossing werd verdund met aceton (200 ml) en het neerslag dat ontstond werd verzameld en gedroogd. Het werd daarna opnieuw opgelost in een weinig water en gevriesdroogd, waardoor een roodbruin poeder (0,25 g) werd verkregen.

Analyse:

$C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7 \cdot 13,44 \% H_2O$ vereist: C 42,85; H 3,74; N 6,25 %.

Gevonden: C 42,85; H 3,65; N 5,81 %.

KMR bevestigt ook de structuur van de in de aanhef genoemde verbinding.

Voorbeeld XVII

5 10-Chloor-1-oxo-1H-pyrano[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van methyl 10-hydroxy-1-oxo-1H-pyrano-
[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur.

Ethylester van 6-amino-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbon-
10 zuur (3,9 g; 16,7 mmol) in ethanol (70 ml) en dimethylacetyleendicar-
bonzuur (2,84 g; 20 mmol) werden 2 uur onder terugvloeiing verwarmd.
De oplossing werd afgekoeld en het oplosmiddel werd op een roterende
verdampner verwijderd waardoor een groene vaste stof werd verkregen.
De vaste stof werd in één keer toegevoegd aan onder terugvloeien
15 verwarmde difenylether (50 ml) en het verwarmen werd 25 min. voort-
gezet. Het mengsel liet men afkoelen en goot het daarna uit in een
mengsel van diethylether (25 ml) en petroleumether (kpt. 40-60°)
(40 ml) en de bruine vaste stof werd afgefiltreerd en omgekristalli-
seerd uit chloroform waardoor de in de aanhef genoemde verbinding
20 werd verkregen als een donker groene vaste stof (2,9 g; 50,6 %),
smpt. 247-248,5°.

(b) Ethyl methylester van 10-chloor-1-oxo-1H-pyrano-
[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) (1,35 g; 3,9 mmol), gesus-
25 pendeerd in dichloorethaan werd behandeld met thionylchloride (0,9 g;
7,5 mmol) en dimethylformamide (4 druppels). Het mengsel werd onder
terugvloeiing gedurende 6 uur verwarmd onder toevoeging na 3 uur van
aanvullend thionylchloride (0,2 ml). Het mengsel werd tot droog inge-
dampd en getritureerd met ether, waardoor een zeemkleurige vaste stof
30 werd verkregen (0,31 g) (96 %) met smpt. 193°, die de in de aanhef
genoemde verbinding bleek te zijn volgens hun KMR en massa spectrum.

(c) 10-Chloor-1-oxo-1H-pyrano[3,2-f]chinoline-3,8-
dicarbonzuur.

Ethyl methylester van 10-chloor-1-oxo-1H-pyrano-
35 [3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur (300 mg; 0,83 mmol) in methanol

(30 ml) werd onder terugvloeiing verwarmd tijdens de druppelsgewijze toevoeging van 0,1 M waterig natriumhydroxyde (16,6 ml; 1,66 mmol) in 1½ uur onder roeren. Na de toevoeging werd het mengsel nog 2 uur onder terugvloeiing verwarmd, waarna het werd afgekoeld en uitgegoten in verdund waterig zoutzuur. De bruine vaste stof werd afgefiltreerd en in een vacuumoven boven natriumhydroxydepillen gedroogd. Dit leverde analytisch zuivere in de aanhef genoemde verbinding (210 mg, 79 %) (ontl. 253°).

KMR (d^6 DMSO) δ 8,48, 8,13 (AB kwartet, $J = 9$ Hz); δ 8,33 (s, 1H); 7,2 (s, 1H).

Voorbeeld XVIII

10-Chloor-4-oxo-4H-pyrano[2,3-f]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 7-amino-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonzuur.

Een oplossing van natriummetaal (18,4 g; 0,8 g at.), in droge ethanol (1200 ml), werd behandeld met N-(4-acetyl-3-hydroxy-fenyl)aceetamide (30,88 g; 0,16 mol). Dit mengsel werd 15 min. geroerd en daarna werd diethyloxalaat (58,4 g, 54,3 ml, 0,4 mol) druppelsgewijze in 30 min. toegevoegd. Het verkregen mengsel werd verwarmd en geroerd gedurende 2 uur bij 60°, waarna men het liet afkoelen en uitgoot in een mengsel van chloroform (600 ml), geconcentreerd zoutzuur (85 ml), en water (2000 ml). De organische laag werd geïsoleerd en gecombineerd met een chloroformwassing van de waterige laag. De gecombineerde chloroformextracten werden goed gewassen met water en daarna tot droog ingedampt. Het residu werd opgenomen in ethanol (400 ml) en geconcentreerd zoutzuur (10 ml) werd ook toegevoegd. De oplossing werd 30 min. onder terugvloeiing verwarmd en daarna tot droog ingedampt. Het residu werd behandeld met ether en ethanol werd druppelsgewijze toegevoegd tot het residu vast begon te worden. Onoplosbaar materiaal wordt afgefiltreerd, opnieuw gewassen met ether en de vereiste in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen als een bruine vaste stof (20,5 g, 55 %, smpt. 192-194°). KMR en massa spectra bevestigden de structuur.

(b) Dimethylester van 2-(2-ethoxycarbonyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-ylamino)but-2-een-1,4-dioaat.

Een oplossing van het product van trap (a) (4,2 g; 0,018 mol) en dimethylester van acetyleendicarbonzuur (7,68 g; 6,6 ml; 0,054 mol) in ethanol (200 ml) werd 3½ uur onder terugvloeiing verwarmd. Het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd getritu-
 reerd met ether. Onoplosbaar materiaal werd afgefiltreerd en gewassen met ether, waardoor het gewenste product werd verkregen als een zeem-
 5 kleurige vaste stof (4,3 g, 64 %, smpt. 147-151°). KMR en massa spec-
 tra bevestigden de structuur.

(c) Ethylester van 8-methoxycarbonyl-4,10-dioxo-4H, 10H-pyrano/2,3-f/ chinoline-2-carbonzuur.

Difenylether (140 ml) werd op 240° verwarmd en het product van trap (b) (3,85 g; 0,01027 mol) werd snel maar in kleine
 15 gedeelten toegevoegd. De verkregen oplossing werd 5 min. onder
 terugvloeiing verwarmd waarna men hem liet afkoelen, waarbij zich
 een gelachtig neerslag vormde. Dit werd toegevoegd aan een mengsel
 van ether en petroleumether (40-60°) dat men liet staan. Onoplosbaar
 materiaal werd afgefiltreerd, goed gewassen met ether en in vacuum
 20 gedroogd, waardoor het gewenste product achterbleef als een bleek-
 bruin poeder (3,25 g), 92 %, smpt. 239-241°. De structuur werd beves-
 tigd door KMR en massa spectra.

(d) Ethylester van 10-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyrano/2,3-f/ chinoline-2-carbonzuur.

Een mengsel van ethylester van 8-methoxycarbonyl-4,10-
 25 dioxo-4H,10H-pyrano/2,3-f/ chinoline-2-carbonzuur (2,0 g; 0,00583 mol),
 fosforylchloride (1,1 ml; 1,8 g; 0,01166 mol) en droog 1,2-dichloor-
 ethaan (500 ml) werd 2½ uur onder terugvloeiing verwarmd. De verkre-
 gen oplossing liet men afkoelen, filtreerde af en het filtraat werd
 30 tot droog ingedampt. Het residu werd getritureerd met ether en ge-
 droogd, waardoor het gewenste in de ondertitel genoemde materiaal
 achterbleef als een gebroken witte vlokkige vaste stof (1,1 g), smpt.
 209° (52 %). De structuur werd bevestigd door KMR en massa spectra.

(e) Dinatriumzout van 10-chloor-4-oxo-4H-pyrano/2,3-f/ chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het diësterproduct van trap (d) hierboven werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld XI (e) waardoor de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen. De structuur werd bevestigd door KMR en elementair analyse:

5 Gevonden: Cl 8,57; C 41,12; H 2,46; N 3,19 %.
 C₁₄H₄ClNNa₂O₆·2½H₂O vereist: Cl 8,67; C 41,14; H 2,22; N 3,43 %.

Voorbeeld XIX

Dinatriumzout van 4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

10

(a) Methylester van 6-acetyl-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-ethylthio-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur (1,0 g) werd toegevoegd aan Raney-nikkel
 15 (16 g nat gewicht; vooraf gewassen met ethanol) in droge ethanol (100 ml) en 1½ uur onder terugvloeiing verwarmd. De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat werd tot droog ingedampt. Het residu werd getrittureerd met petroleumether (40-60°) en de door filtreren verzamelde gele vaste stof leverde 0,6 g van het in de ondertitel genoemde
 20 product. Omkristalliseren uit ethanol leverde 0,2 g, smpt. 110-111°.

(b) Diethylester van 4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) (1,75 g) en diethyloxalaat (4,38 g), opgelost in droge ethanol (50 ml), werd toegevoegd aan een
 25 natriumhydroxyde-oplossing (bereid door toevoeging van natrium (0,35 g) aan droge ethanol (50 ml)) onder roeren. Het reactiemengsel werd 1 uur onder terugvloeiing verwarmd en geroerd, afgekoeld, uitgegoten in ethylacetaat en verdund zoutzuur en de organische laag werd afgescheiden, goed gewassen met water en gedroogd. Het oplosmiddel werd
 30 verdampt en het residu werd behandeld met ethanol, verzadigd met chloorwaterstofgas (100 ml) en 10 min. onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, uitgegoten in water en het neergeslagen product werd verzameld door filtreren, goed gewassen met water en gedroogd, waardoor 2,5 g product werden verkregen. Omkristal-
 35 liseren uit ethanol leverde 1,25 g, smpt. 168-171°.

(c) 4-Oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) (1,118 g) werd gesuspendeerd in methanol (100 ml) en onder roeren verwarmd onder terugvloeien met
 5 druppelsgewijze toevoeging van 0,1 n natriumhydroxyde-oplossing (58,37 ml). Het reactiemengsel werd nog 15 min. geroerd en onder terugvloeien verwarmd, daarna afgekoeld, gefiltreerd en aangezuurd. Het neergeslagen product werd verzameld door filtreren, gewassen met water en gedroogd, waardoor 0,852 g met smpt. 252° ontl. werden verkregen,

10 (d) Dinatriumzout van 4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (c) (hemihydraat 0,629 g) en natriumbicarbonaat (0,3145 g) werden geroerd in water (70 ml) tot een volledige oplossing was gevormd. De oplossing werd gefiltreerd en het
 15 filtraat gevriesdroogd, waardoor 0,658 g van het gewenste zout werden verkregen.

Analyse:

Gevonden: C 48,3; H 4,1; N 3,05 %;

$C_{17}H_{11}NNa_2O_6 \cdot 3H_2O$ vereist: C 48,0; H 4,0; N 3,29 %.

20 Voorbeeld XX

4-Oxo-6-fenox-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Methylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-fenox-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

25 Fenol (10,0 g) dat was fijngestampt in een mortier met een stamper, werd toegevoegd aan fijngemaakt kaliumhydroxyde (0,36 g) in een kolf die in een oliebad was ondergedompeld. Daarna werd 5 min. bij 60-65° geroerd, voordat de methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur (1,0 g) werd toege-
 30 voegd. Het geheel werd 1½ uur bij 60-65° geroerd en de fenol werd daarna door stoomdestillatie verwijderd.

Het gewenste product werd afgescheiden van het resterende mengsel door filtreren en gedroogd, waardoor 0,81 g van de in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen als gele kristallen
 35 (smpt. 195-196°).

(b) Diethylester van 4-oxo-5-fenoxy-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Natrium (0,25 g) werd opgelost onder roeren in droge ethanol (50 cm³) en toen volledige oplossing was verkregen werd het product van trap (a) (1,0 g) toegevoegd met diethyloxalaat (2,69 g) en droge ethanol (30 cm³).

Het geheel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna 1½ uur onder terugvloeiën verwarmd. Het reactiemengsel werd uitgegoten in koud water en aangezuurd met ijsazijn tot pH = 5. Het product werd geëxtraheerd met ethylacetaat, dat gewassen werd met water en gedroogd. Het oplosmiddel werd verwijderd door verdampen, waardoor een rode olie werd verkregen, die werd opgelost in dioxan (50 ml) en watervrij chloorwaterstof werd gedurende 15 min. doorgeborreld. Het geheel werd uitgegoten in ethylacetaat, gewassen met water en natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd. Het oplosmiddel werd verwijderd door verdampen, waardoor een donker rode olie achterbleef. Deze werd uitgekristalliseerd uit petroleumether (40-60°) en gedroogd, waardoor 0,6 g van de ruwe in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen. Deze werd omgekristalliseerd uit ethanol, waardoor 0,2 g van de in de ondertitel genoemde verbinding werden verkregen met smpt. 173-178° (smelt gedeeltelijk bij 161°).

(c) Dinatriumzout van 4-oxo-6-fenoxy-10-propyl-4H-pyrano/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) (0,4162 g) werd in methanol (50 cm³) geroerd onder verwarming onder terugvloeiing en werd druppels-gewijze behandeld met 0,1 n natriumhydroxyde-oplossing (17,5 cm³). Het geheel werd geroerd en 15 min. onder terugvloeiing verwarmd na de toevoeging, afgekoeld, gefiltreerd en het filtraat werd tot droog ingedampt. Water (30 cm³) werd toegevoegd en de oplossing werd behandeld met aceton tot een volledig neerslag was verkregen. Het product werd verzameld door filtreren en gedroogd, waardoor 0,22 g van de in de aanhef genoemde verbinding werden verkregen.

Analyse:

	Gevonden:	C 55,85; H 3,8; N 2,69 %;
35	C ₂₃ H ₁₅ NNa ₂ O ₇ · 6,3 % H ₂ O vereist:	C 55,83; H 3,7; N 2,8 %.

KMR spectroscopie bevestigt ook de aanwezigheid van de in de aanhef genoemde verbinding.

Voorbeeld XXI

5 N,N'-Difenyl-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Een brij van dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]pyranochinoline-2,8-dicarbonzuur (3 g) in 1,2-dichloorethaan (80 ml) werd geroerd en druppelsgewijze behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (0,5 ml). Thionylchloride (15 ml) werd daarna toegevoegd, gevolgd door N,N-dimethylformamide (twee druppels). Dit mengsel werd 3½ uur onder terugvloeien verwarmd, daarna werd de oplossing gedeceanteerd van het sulfaat-zout en ingedampt. Het residu werd opnieuw opgelost in 1,2-dichloorethaan (30 ml) en toegevoegd aan een geroerde oplossing van aniline (20 g) en 1,2-dichloorethaan (80 ml). Dit mengsel liet men een half uur staan, daarna werd het neergeslagen materiaal afgefiltreerd en gewassen met petroleumether (40-60°). Oplosmiddelsporen werden in vacuum bij 50° verwijderd en het resterende poeder werd grondig getrittureerd met water en daarna opnieuw in vacuum bij 50° gedroogd, waardoor het in de aanhef genoemde materiaal achterbleef als een geel poeder (2,65 g), smpt. boven 315°. Bevredigende KMR en massa spectroscopische gegevens werden verkregen.

Voorbeeld XXII

25 1,10-Dioxo-1H,10H-thiopyrano[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 6-amino-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-carbonzuur hydrochloride.

4-Aceetamidothiufenol (16,7 g) werd toegevoegd aan een oplossing van kaliumhydroxyde (16,8 g) en acetyleendicarbonzuur monokaliumzout (16,76 g) in water (200 ml). Het mengsel werd 2 uur onder terugvloeien verwarmd, daarna afgekoeld en de oplossing werd twee keer gewassen met ethylacetaat. Het mengsel werd behandeld met geconcentreerd zoutzuur (35 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat. Drogen en verdampen leverde een gele vaste stof (7 g), die gesuspendeerd werd in krachtig geroerd tetrafosforzuur (50 ml), dat op een

stoombad werd verwarmd. Na 1 uur werd het reactiemengsel uitgegoten in een groot volume ijswater en het neerslag werd verzameld. Het neerslag werd opgelost in een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing, afgefiltreerd en opnieuw aangezuurd. De gevormde suspensie werd afge-
 5 filtreerd en het vaste product werd onder vacuum gedroogd en daarna gesuspenderd in droge ethanol (100 ml). De suspensie werd verzadigd met chloorwaterstofgas terwijl hij 1 uur onder terugvloeien werd verwarmd. Na afkoelen werd een neerslag gevormd dat werd verzameld en luchtdroog werd gemaakt waardoor het in de ondertitel genoemde
 10 materiaal (1,2 g) als een grijs poeder werd verkregen. De structuur werd bevestigd door KMR spectroscopie.

(b) 1,10-Dioxo-1H,10H-thiopyrano[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzure methyl ethyl en diethylester.

Het aminehydrochloride product van trap (a) (0,71 g)
 15 werd gesuspenderd in ethanol (25 ml) en behandeld met natriumbicarbonaat (21 mg), dimethylester van acetyleendicarbonzuur (DMAD) (0,355 g) en triethylamine (twee druppels). Het mengsel werd 18 uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna werd aanvullend DMAD (0,2 ml) toegevoegd. Na nog 3 uur verwarmen onder terugvloeiing werd het mengsel afgekoeld,
 20 uitgegoten in chloroform (100 ml) en goed gewassen met water. De organische laag werd gedroogd en ingedampt. Herhaald extraheren van het residu met warme (100-120°) petroleumether leverde een geel-oranje olie (1,3 g).

Een deel van deze olie (1 g) werd opgelost in een
 25 weinig difenylether en deze oplossing werd toegevoegd aan onder terugvloeiing verwarmde difenylether (20 ml). Na 5 min. werd het mengsel afgekoeld en verdund met een groot volume petroleumether (60-80°). Een neerslag dat optrad werd verzameld en gekookt met petroleumether (100-120°). Het vaste residu werd omgekristalliseerd
 30 uit acetonitrile, waardoor een vlokkige, gele vaste stof werd verkregen (0,23 g).

KMR en massa spectroscopie bevestigden dat het materiaal een mengsel was van de methyl ethylester en de diethylester in een verhouding 7:2.

35

7907916

(c) Dinatriumzout van 1,10-dioxo-7H,10H-thiopyrano-
[3,2-f]chinoline-3,8-dicarbonzuur.

Het gemengde esterproduct van trap (b) werd gesuspenderd in droge methanol (50 ml) en onder krachtig roeren onder terugvloeïng verwarmd terwijl 0,1 n NaOH-oplossing (10,5 ml) druppelsge-
 5 wijze werd toegevoegd. Het verwarmen werd 30 min. na de toevoeging voortgezet en daarna werd het mengsel afgekoeld, gefiltreerd en ingedampt. Water (20 ml) werd toegevoegd om eventueel residu op te lossen en daarna werd een groot volume aceton toegevoegd om een neerslag te
 10 vormen. De vaste stof werd verzameld door filtreren door glasvezelfilters en onmiddellijk weer opgelost in een minimum aan water en gevriesdroogd. De in de ondertitel genoemde verbinding werd verkregen (150 mg).

Gevonden: C 41,05; H 2,47; N 3,77 %.

15 $C_{14}H_5NNa_2O_6S.11,9H_2O$ vereist: C 41,01; H 2,6; N 3,4 %.

Voorbeeld XXIII

4-Oxo-10-propyl-6-(1-pyrrolidino)-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

20 (a) 6-Acetyl-7-hydroxy-4-(1-pyrrolidino)-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Dit materiaal werd bereid volgens de methode van voorbeeld III (d) en de structuur ervan werd bevestigd met KMR en massa spectroscopie.

25 (b) Ethylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-(1-pyrrolidino)-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (a) werd omgezet in zijn ethylester volgens de methode van voorbeeld III (e) en geïdentificeerd met KMR.

30 (c) Diethylester van 4-oxo-10-propyl-6-(1-pyrrolidino)-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) werd omgezet in de in de ondertitel genoemde verbinding met de methode van voorbeeld III (f) en geïdentificeerd met KMR en MS.

35

(d) Dinatriumzout van 4-oxo-10-propyl-6-(1-pyrrolidino)-4H-pyran/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (c) werd omgezet in de in de ondertitel genoemde verbinding met de werkwijze volgens voorbeeld III (g). De structuur werd bevestigd door KMR en ms. δ DMSO 0,9 (3H, t); 1,6 (4H, m); 1,8 (2H, m); 2,8 (4H, m); 3,6 (2H, t); 7,3 (1H, s); 7,5 (1H, s); 8,7 (1H, s).

Voorbeeld XXIV

10-Chloor-1-oxo-1H-thiopyrano/3,2-f/7chinoline-3,8-dicarbonzuur.

10

(a) Ethylester van 10-chloor-8-methoxycarbonyl-1-oxo-1H-thiopyrano/3,2-f/7chinoline-3-carbonzuur.

Ethylester van 8-methoxycarbonyl-1,10-dioxo-1H,10H-thiopyrano/3,2-f/7chinoline-3-carbonzuur (0,3 g), thionylchloride (0,19 g) en droog dimethylformamide (een druppel) werden onder terugvloeing in droog dichloorethaan (25 ml) 2½ uur verwarmd en daarna werd aanvullend thionylchloride (0,2 ml) toegevoegd. Het reactiemengsel liet men 72 uur bij kamertemperatuur staan en daarna werd het 3 uur onder terugvloeing verwarmd. Het oplosmiddel werd in vacuüm verwijderd en het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxide met chloroform als elutiemiddel. Het in de ondertitel genoemde materiaal werd verkregen als een bruine vaste stof (0,13 g), geïdentificeerd met KMR en massa spectroscopie.

(b) Dinatriumzout van 10-chloor-1-oxo-1H-thiopyrano/3,2-f/7chinoline-3,8-dicarbonzuur.

25

Het diësterproduct van trap (a) werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld XXII (c).

Het product werd verkregen als een gele vaste stof (0,095 g).

30

Gevonden: C 37,46; H 2,72; N 2,03 %.

C₁₄H₄ClNNa₂O₅S.15,4 % H₂O vereist: C 37,46; H 3,12; N 2,6 %.

Voorbeeld XXV

N,N'-Di-5-tetrazolyl-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyran/3,2-g/7chinoline-2,8-dicarbonamide.

35

7907916

(a) N,N'-Di-5-tetrazolyl-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/-3,2-g_7chinoline-2,8-dicarbonamide, dinatriumzout.

Een rbij van dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/-3,2-g_7chinoline-2,8-dicarbonzuur (3 g) in 1,2-dichloorethaan (80 ml) werd geroerd en druppelsgewijze behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (0,5 ml). Thionylchloride (15 ml) werd toegevoegd, gevolgd door N,N-dimethylformamide (twee druppels). Dit mengsel werd 3½ uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna werd het tot droog ingedampt. Meer 1,2-dichloorethaan (50 ml) werd toegevoegd en de verkregen brij werd uitgegoten in een geroerd mengsel van 1,2-dichloorethaan (20 ml), droge pyridine (20 ml) en 5-aminotetrazool monohydraat (2,1 g). Dit mengsel werd 16 uur op een stoombad verwarmd en daarna werd het ingedampt. Het residu werd getritureerd met diethylether en daarna met ijskoud 0,01 n zoutzuur en met water. Het onoplosbare materiaal werd vervolgens tot een brij opgeslagen met water (15 ml) en behandeld met vast natriumbicarbonaat (0,55 g). Een vrijwel volledige oplossing werd gevormd, die werd afgefiltreerd en daarna werd behandeld met aceton (ongeveer 40 ml). Een neerslag zette zich af, en dit werd afgefiltreerd, gespoeld met aceton, in vacuum bij 70° gedroogd en teruggewonnen als een groen/geel poeder (0,7 g). KMR spectroscopie was bevredigend voor het in de aanhef genoemde materiaal.

(b) N,N'-Di-5-tetrazolyl-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/-3,2-g_7chinoline-2,8-dicarbonamide.

Het product van trap (a) werd opgelost in water (10 ml) en de oplossing werd aangezuurd met een paar druppels 0,1 n zoutzuur. Er werd een neerslag verkregen, dat werd afgefiltreerd, gewassen met water, droog fijngemaakt en teruggewonnen als een kaki poeder (0,09 g) met smpt. hoger dan 310°.

Voorbeeld XXVI

6-Chloor-10-methyl-4-oxo-4H-pyrano /-3,2-g_7chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) 2-(2-Carboxy-8-methyl-4-oxo-4H-chinolin-7-yloxy)-but-2-een-1,4-dizuur.

Dimethylester van acetyleendicarbonzuur (12,3 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan 3-amino-2-methylfenol (12,4 g)

in ethanol (100 ml) bij kamertemperatuur. Na een half uur werden N-benzyltrimethylammoniumhydroxyde (0,5 ml) en dimethylester van acetyleendicarbonzuur (12,3 ml) toegevoegd en het reactiemengsel werd 4 uur onder terugvloeien verwarmd. De oplossing werd afgekoeld, uitgegoten in chloroform (500 ml) en gewassen met water (5 x 200 ml). De chloroformlaag werd gedroogd boven magnesiumsulfaat en in vacuüm geconcentreerd waardoor een donkere olie werd verkregen, waar een polyfosforzuur (70 g) aan werd toegevoegd. Het geheel werd een half uur op een stoombad geroerd en daarna uitgegoten op ijs en geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 200 ml). De organische extracten werden gecombineerd, gedroogd boven magnesiumsulfaat en in vacuüm geconcentreerd waardoor een donkere olie (27,4 g) werd verkregen. Deze olie werd opgelost in ethanol (200 ml) die natriumhydroxyde (12 g) in water (100 ml) bevatte, en 5 uur onder terugvloeiing verwarmd. De heldere oplossing werd afgekoeld, de ethanol door destillatie in vacuüm verwijderd en het residu werd aangezuurd met 5n zoutzuur, waardoor na een nacht lang staan de in de ondertitel genoemde verbinding (12,7 g) werd verkregen. KMR en IR spectra waren in overeenstemming met de voorgestelde structuur.

(b) 10-Methyl-4,6-dioxo-4H,6H-pyrano/3,2-g/chino-
line-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) hierboven (5,8 g; 17,4 mmol) werd in gedeelten toegevoegd aan chloorsulfonzuur (20 ml) onder roeren, terwijl in een ijsbad werd gekoeld. Het mengsel liet men opwarmen tot kamertemperatuur en roerde 1 uur, waarna het mengsel druppelsgewijze werd toegevoegd aan een mengsel van ijs en water onder krachtig roeren. De bruine vaste stof werd afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit dimethylformamide, waardoor een lichtbruine kristallijne vaste stof (2,82 g; 51 %) werd verkregen die 1 mol.equiv. kristallisatie di-methylformamide bevatte, smpt. 202°.

(c) 6-Chloor-10-methyl-4-oxo-4H-pyrano/3,2-g/chino-
line-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) (315 mg; 1 mmol) werd gesuspenderd in met calciumchloride gedroogd 1,2-dichloorethaan (40 ml) en thionylchloride (714 mg; 0,4 ml; 6 mmol) werd toegevoegd. Het

mengsel werd 5 uur onder terugvloeiing verwarmd, waarna het oplosmiddel en overmaat thionylchloride werden verwijderd op een roterende verdamer. De resterende bruine vaste stof werd opgelost in aceton (50 ml) en water (5 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd op een
 5 stoombad gedurende 10 min. verwarmd en daarna afgekoeld, waardoor een lichtbruine vaste stof uitkristalliseerde, die werd afgefiltreerd en in een vacuümoven werd gedroogd waardoor de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen als een bruine vaste stof met smpt. 320° (ontl.).

10 Voorbeeld XXVII

6-Ethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbon-
 zuur.

15 (a) 6-Acetyl-4-ethylamino-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur (8,9 g; 27,7258 mmol) en ethylamine in ethanol (33 gew.%; 24 ml) werd 28 uur op 100° C verwarmd onder druk (in een autoclaaf). Het mengsel werd afgekoeld, behandeld met water en gecon-
 20 centreerd, gevolgd door extractie met chloroform. Het organische extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor een rode vaste stof (8,1 g; 81 %) werd verkregen.

KMR en massa spectra waren in overeenstemming met de genoemde structuur.

25 Het bovengenoemde tussenproduct (8,1 g; 21,8918 mmol) in 70 %-ig zwavelzuur (360 ml) werd 2 uur op een stoombad verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld in een ijsbad. De pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 7. Het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacet-
 30 taat. Het organisch extract werd gedroogd en ingedampt, waardoor een gele vaste stof (6,5 g; 34 %) werd verkregen. KMR en massa spectra waren in overeenstemming met de vereiste structuur.

(b) Ethylester van 6-acetyl-4-ethylamino-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (a) in ethanol werd verzadigd
 35 met chloorwaterstofgas en, nadat de oploswarmte afnam, werd de bruine

oplossing 5 uur op een stoombad onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld en behandeld met water, daarna geconcentreerd en de pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 7 voordat geëxtraheerd werd met ethylacetaat. Het extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor een gelige vaste stof (6,2 g; 82 %) werd verkregen. KMR en massa spectra waren in overeenstemming met de vereiste structuur.

(c) Diethylester van 6-ethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

10 Een mengsel van het product van trap (b) (2,2 g; 6,3953 mmol) en diethyloxalaat (8,5 g; 58,2191 mmol) in droog dime-thylformamide (50 ml) werd langzaam toegevoegd aan een geroerde suspensie van met ether gewassen natriumhydride (0,38 g; 15,83 mmol) onder een stikstofdeken. Na de toevoeging werd het mengsel nog 72 uur
15 onder een stikstofdeken geroerd. Het mengsel werd uitgegoten op ijs, gevolgd door aanzuren met verdund zoutzuur. De pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 7 voordat geëxtraheerd werd met ethyl-acetaat. Het extract wordt gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor een lichtgele vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd
20 opgelost in ethanolisch zoutzuur en 3 uur op een stoombad onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld en behandeld met water. Het werd daarna geconcentreerd en de pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 7, gevolgd door extractie met ethylacetaat. Het extract werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor een bruine
25 vaste stof (2 g; 74 %) werd verkregen. De vaste stof werd omgekristal-liseerd uit ethanol, waardoor een licht bruine vaste stof (1,5 g) werd verkregen.

Elementaire analyse:

Theoretisch	C 64,77; H 6,15; N 6,57 %.
30 Gevonden:	C 65,00; H 6,48; N 6,31 %.

(d) Dinatriumzout van 6-ethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (c) werd gehydrolyseerd tot het natriumzout met de methode van voorbeeld III (g) waardoor een room-
35 kleurige vaste stof werd verkregen.

KMR δ DMSO: 1,0 (3H, t); 1,3 (3H, t); 1,85 (2H, m);
3,7 (2H, t); 4,6 (2H, q); 7,15 (1H, s); 8,2 (1H, s); 9,1 (1H, s).

Voorbeeld XXVIII

6-Dimethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-
5 dicarbonzuur.

(a) 6-Acetyl-7-hydroxy-4-dimethylamino-8-propyl-
chinoline-2-carbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-
10 chinoline-2-carbonzuur (6 g; 18,6474 mmol) in 33 gew.% dimethylamine
in methanol (50 ml) werd op 100° C gedurende 24 uur verwarmd onder
druk (in een autoclaaf). Het mengsel werd afgekoeld en behandeld
met water, geconcentreerd en geëxtraheerd met chloroform. Het extract
werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor een bruine
15 vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd verwarmd in 70 %-ig
zwavelzuur (150 ml) gedurende 6 uur op een stoombad. Het mengsel
werd afgekoeld en de pH werd ingesteld op omstreeks 7 alvorens
geëxtraheerd werd met chloroform. Het extract werd gedroogd en inge-
dampt, waardoor een gele vaste stof werd verkregen (1,25 g). KMR en
20 massa spectra waren in overeenstemming met de vermelde structuur.

(b) Ethylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-dimethylamino-
8-propyl-chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (a) (2 g; 6,3291 mmol) werd opge-
lost in ethanol en chloorwaterstof werd door de oplossing geborreld.
25 Nadat de oplossingswarmte was afgenomen, werd de oplossing 2 uur op
een stoombad onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld,
behandeld met water en geconcentreerd, gevolgd door basisch instellen
met NH₃-oplossing (pH omstreeks 6). De oplossing werd geëxtraheerd
met chloroform en deze werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt,
30 waardoor een bruine vaste stof (1,6 g, 76 %) werd verkregen. KMR en
massa spectra waren in overeenstemming met de genoemde structuur.

(c) Diethylester van 6-dimethylamino-4-oxo-10-propyl-
4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Een mengsel van het product van trap (b) (1,6 g;
35 4,8426 mmol) en diethyloxalaat (5,7 g; 39,041 mmol; 5,3 ml) in droog

dimethylformamide (60 ml) werd langzaam toegevoegd aan een geroerde suspensie van met ether gewassen natriumhydride (0,29 g; 12,0808 mmol) in droog dimethylformamide (10 ml) onder een stikstofdeken. Na de toevoeging werd het mengsel nog 7 uur geroerd. Het reactiemengsel
 5 werd uitgegoten op ijs en werd daarna aangezuurd met verdund zoutzuur. De pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 6 voordat geëxtraheerd werd met chloroform. Daarna werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt waardoor een gele vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd opgenomen in ethanolisch zoutzuur (50 ml) en 3 uur op een
 10 stoombad onder terugvloeiing verwarmd. De oplossing werd afgekoeld, behandeld met water en daarna geconcentreerd. De pH van het mengsel werd ingesteld op omstreeks 7 en daarna geëxtraheerd met chloroform. Het extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt waardoor een bruine vaste stof werd verkregen.

15 $^6\text{CDCl}_3$: 0,9 (3H, t); 1,4 (6H, t); 1,8 (2H, m); 3,1 (6H, s); 3,5 (2H, m); 4,5 (4H, q); 7,0 (1H, s); 7,35 (1H, s); 8,9 (1H, s).

(d) Dinatriumzout van 6-dimethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

20 Het product van trap (c) werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld III (g) waardoor het in de ondertitel genoemde product werd verkregen.

$^6\text{DMSO}$: 1,0 (3H, t); 1,8 (2H, m); 3,1 (6H, s); 3,5 (2H, t); 7,1 (1H, s); 7,5 (1H, s); 8,8 (1H, s).

25 Voorbeeld XXIX

4,6-Dioxo-4H,6H-pyrano/[3,2-g]chinazoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-4-oxo-chinazoline-2-carbonzuur.

30 Een mengsel van methylester van 3-acetyl-4-hydroxy-6-amino benzoaat (5 g; 23,9 mmol), ethylformiaat (2,4 g; 24,2 mmol), geconcentreerd zoutzuur (2,4 ml) en ijsazijn (31,9 ml) werd 3 uur op een voorverwarmd oliebad (120°) verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld waardoor een witte vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd af-
 35 gefiltreerd en werd gewassen met ijs gekoeld water en in vacuum bij

70° gedroogd boven P₂O₅ gedurende 24 uur. KMR en massa spectra waren in overeenstemming met de aangegeven structuur.

Elementaire analyse:

Theoretisch: C 56,52; H 4,38; N 10,14 %.

5 Gevonden: C 56,45; H 4,52; N 9,98 %.

(b) Diethylester van 4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]-chinazoline-2,8-dicarbonzuur.

Een mengsel van diethyloxalaat (4,4 ml) en het product van trap (a) (1,1 g; 3,98 mmol) in ethanol (50 ml) werd langzaam toe-
 10 gevoegd aan vers bereid natriumethanolaat (0,68 g; 9,99 mmol) in ethanol (80 ml) waardoor onmiddellijk een gele suspensie werd verkregen. Na de toevoeging werd het mengsel onder teurgvloeiing op een stoombad een half uur verwarmd waardoor een bruine suspensie werd verkregen. Het mengsel werd afgekoeld en geneutraliseerd met verdund
 15 zoutzuur, waardoor een helder oranje neerslag ontstond. Dit werd geëxtraheerd met chloroform, gedroogd en ingedampt waardoor een helder oranje vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd opnieuw opgelost in ethanolisch zoutzuur. De oplossing werd 3 uur op een stoombad
 20 onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd afgekoeld en behandeld met water. Na concentreren werd dit geëxtraheerd met chloroform. Het organische extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt waardoor een bruine vaste stof (0,95 g; 73 %) werd verkregen waarvan de structuur werd bevestigd door KMR en massa spectroscopie.

(c) Dinatriumzout van 4,6-dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]-chinazoline-2,8-dicarbonzuur.

25 Het product van trap (b) werd omgezet in de in de ondertitel genoemde verbinding met de methode van voorbeeld III (g).

SDMSO: 1,0 (3H, t); 1,6 (2H, m); 3,2 (2H, t); 6,9 (1H, s); 8,5 (1H, s).

30 Voorbeeld XXX

4-Oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Ethylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-fenylamino-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-chinoline-2-carbonzuur (1,5 g) werd behandeld met aniline (20 ml) bij 175° in een autoclaaf in aanwezigheid van p-tolueensulfonzuur (0,1 g) gedurende 72 uur. Bij het afkoelen werd de aniline verwijderd en het residu werd 12 uur met 70 %-ig zwavelzuur op een stoombad verwarmd. Het reactiemengsel werd uitgegoten op fijngemaakt ijs en geneutraliseerd met ammoniakoplossing tot pH 7. Extraheren met ethylacetaat gevolgd door drogen en indampen leverde een gom, dat werd opgenomen in droge ethanol en werd verzadigd met chloorwaterstofgas terwijl 1 uur onder terugvloeien werd verwarmd. Verdampen van het oplosmiddel en tritureren met ether leverde de in de ondertitel genoemde verbinding (0,37 g), die geïdentificeerd werd met KMR en massa spectroscopie.

(b) Diethylester van 4-oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g']chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) werd omgezet in de in de ondertitel aangegeven verbinding met de methode van voorbeeld III (f). De structuur werd bevestigd met KMR spectroscopie.

(c) Dinatriumzout van 4-oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g']chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld III (g) waardoor de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen, geïdentificeerd met KMR.

δ DMSO: 0,95 (3H, t); 1,75 (2H, m); 3,7 (2H, t); 6,95 (1H, s); 7,8 (5H, m); 8,3 (1H, s); 8,75 (1H, s).

Voorbeeld XXXI

4-Oxo-6-fenylthio-10-propyl-4H-pyrano/[3,2-g']chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) Methylester van 6-acetyl-7-hydroxy-4-fenylthio-8-propylchinoline-2-carbonzuur.

Fenylthiol (1,87 g) werd toegevoegd aan een geroerde kokende oplossing van de methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-carbonzuur (4,97 g) in droge methanol (600 ml) en de oplossing werd 6 uur gekookt. De verkregen suspensie werd

afgekoeld en de in de ondertitel genoemde verbinding (2,2 g) werd afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit methanol als gele naalden met smpt. 171-172°.

5 (b) Ethylester van 8-methoxycarbonyl-4-oxo-6-fenylthio-10-propyl-4H-pyrano-/3,2-g/chinoline-2-carbonzuur.

Een oplossing van het product van trap (a) (4,0 g) en diethyloxalaat (13,0 g) in droog dimethylformamide (275 ml) werd langzaam toegevoegd aan een geroerde suspensie van met ether gewassen natriumhydride (50 %-ige dispersie in olie, 2,1 g) in droog dimethylformamide (25 ml) onder een stikstofdeken. De verkregen suspensie
10 werd 1 week geroerd en daarna uitgegoten in water (1000 ml). De gevormde oplossing werd aangezuurd met ijsazijn, zout ingesteld met pekkel, geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 500 ml), gewassen met water, gedroogd en ingedampt waardoor een bruine olie werd verkregen. Deze
15 olie werd opgelost in droge dioxan en droog chloorwaterstofgas werd gedurende 15 min. doorgeborreld. De oplossing werd daarna uitgegoten in water, geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 300 ml), gedroogd en ingedampt, waardoor een geelbruine vaste stof werd verkregen die de in de ondertitel genoemde verbinding (1,5 g) opleverde na chromatograferen (SiO₂/3:2 petroleumether (40-60°)/ether) als gele kristallen.
20

De bereiding werd bevestigd door KMR spectroscopie en massa spectroscopie.

25 (c) Dinatriumzout van 4-oxo-6-fenylthio-10-propyl-4H-pyrano-/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (b) werd gehydrolyseerd met de methode van voorbeeld III (g), waardoor de in de aanhef genoemde verbinding werd verkregen als een roomkleurige vaste stof, die gekenmerkt werd door zijn KMR spectrum.

30 δ DMSO d₆ 1,0 (3H, t); 1,82 (2H, m); 3,7 (2H, t); 7,05 (1H, s); 7,6 (5H, m); 8,4 (1H, s); 8,9 (1H, s).

Voorbeeld XXXII

Dinatriumzout van N-Carbamoyl-6-amino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-/3,2-g/chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) N-Carbamoyl-6-amino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Diethylester van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (1 g) en ureum (50 g) werden met
5 elkaar 6 uur bij 175° gesmolten. Na afkoelen werd de vaste stof toege-
voegd aan 70 %-ig zwavelzuur (200 ml) en 8 uur op een stoombad ver-
warmd. Het mengsel werd uitgegoten in ijswater (2 l) en het neerslag
werd verzameld en goed gewassen met water, waardoor de in de onder-
titel aangegeven verbinding (0,15 g) werd verkregen. Geïdentificeerd
10 met KMR spectroscopie.

(b) Dinatriumzout van N-carbamoyl-6-amino-4-oxo-10-
propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Het product van trap (a) werd omgezet in de in de
aanhef genoemde verbinding met de methode van voorbeeld II (c).

15 KMR 6 DMSO: 0,9 (3H, t); 1,7 (2H, m); 3,6 (2H, t);
6,9 (1H, s); 8,3 (1H, s); 9,0 (1H, s); 11,1 (2H, br).

Voorbeeld XXXIII

6-Chloor-4-oxo-10-propyl-8-tetrazolyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-
carbonzuur dinatriumzout.

20

(a) 5-Acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propylchinoline-2-
carbonamide.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-
chinoline-2-carbonzuur (2 g) werd behandeld met met ammoniak verza-
25 digde methanol gedurende 24 uur bij 100° in een autoclaaf. Verwijdering
van het oplosmiddel leverde een vaste stof op, die 10 min. gekookt
werd met 2 n zoutzuur (100 ml), daarna werd afgekoeld en het neerslag
werd verzameld en geïdentificeerd als de in de ondertitel genoemde
verbinding met KMR.

30 (b) Ethylester van 8-carbamoyl-6-chloor-4-oxo-10-pro-
pyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (a) werd omgezet in de in de
ondertitel genoemde verbinding met de methode van voorbeeld V, en de
structuur werd bevestigd door KMR resultaten.

35

(c) 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-8-tetrazolyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Het product van trap (b) (0,5 g) werd verwarmd in fosforylchloride (10 ml) plus droog dimethylformamide (10 ml) gedurende 2 uur op een stoombad, en daarna uitgegoten in ijswater. Het neerslag werd teruggewonnen en in vacuüm gedroogd, daarna vermengd met natriumazide (2 g), ammoniumchloride (5 g) en gesuspenderd in droog dimethylformamide gedurende 18 uur bij 100°.

Het mengsel werd uitgegoten in water en het neerslag werd verzameld en geïdentificeerd als de in de ondertitel genoemde verbinding met KMR en massa spectrum gegevens.

(d) 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-8-tetrazolyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur, dinatriumzout.

Het product van trap (c) werd omgezet met de methode van voorbeeld II (c) in de in de aanhef genoemde verbinding:

KMR δ DMSO: 1,05 (3H, t); 1,75 (2H, m); 3,6 (2H, t); 6,95 (1H, s); 8,2 (1H, s); 8,95 (1H, s).

Voorbeeld XXXIV

6-Ethoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

20

(a) Diethylester van 6-ethoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Methylester van 6-acetyl-4-chloor-7-hydroxy-8-propyl-chinoline-2-carbonzuur (1,0 g) en diethyloxalaat (3,7 ml) werden toegevoegd aan met ether gewassen natriumhydride (0,65 g) in droge dimethylformamide (20 ml) bij kamertemperatuur. Na 5 uur roeren werd het geheel uitgegoten in ethylacetaat en behandeld met waterig azijnzuur. De organische laag werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu werd opgenomen in verzadigd ethanolisch zoutzuur (50 ml) en 15 min. onder terugvloeien verwarmd. Deze oplossing werd uitgegoten in ethylacetaat en gewassen met natriumbicarbonaat-oplossing. Drogen en indampen leverde een vaste stof op, die getitreerd werd met lichte petroleum waardoor een vaste stof (1 g) werd verkregen, die geïdentificeerd werd als het in de ondertitel genoemde materiaal met KMR en massa spectroscopie.

(b) Dinatriumzout van 6-ethoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

0,1 n Natriumhydroxyde-oplossing (56 ml) werd druppels-
gewijze toegevoegd aan een onder terugvloeiing verwarmde suspensie
5 van het product van trap (a) hierboven (1,2 g) in methanol (50 ml)
gedurende 30 min. Het verwarmen onder terugvloeiing werd 30 min. na
het voltooiën van het toevoegen voortgezet, daarna werd het mengsel
afgekoeld, gefiltreerd en alle oplosmiddel werd in vacuum verwijderd.
Het residu werd opgenomen in water en een grote hoeveelheid aceton
10 werd toegevoegd. Het neerslag werd verzameld en gedroogd, waardoor
1 g van het in de titel genoemde materiaal werd verkregen.

Gevonden: C 51,25; H 3,86; N 3,02 %.

$C_{19}H_{15}NNa_2O_7 \cdot 1,5H_2O$ vereist: C 51,5; H 3,73; N 3,16 %.

Voorbeeld XXXV

15 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

(a) 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
line-2,8-dicarbonylchloride (1,31 g) werd opgelost in dichloormethaan
(50 ml) en druppelsgewijze toegevoegd aan water (100 ml) bij 5° C
20 onder krachtig roeren. Nadat het toevoegen voltooid was, werd het
roeren nog een uur voortgezet. Het dichloormethaan werd verwijderd
door destillatie in vacuum en de in de aanhef genoemde verbinding
(1,1 g) werd verkregen door filtreren, smpt. 340°.

(b) 6-Chloor-8-formyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
25 chinoline-2-carbonzuur (0,23 g) in aceton (20 ml) werd behandeld met
Jones' reagens (0,8 ml), 20 min. op 0° gehouden, daarna verdund met
verzadigd waterig natriumchloride en geëxtraheerd met 10 %-ig natrium-
bicarbonaat. Aanzuren met 2 n zoutzuur leverde de in de aanhef ge-
noemde verbinding (200 mg), smpt. 340°.

(c) (2-Carboxy-4-chloor 8-propyl-6-chinolyloxy)buteen-
30 dizuur (0,45 g) werd opgelost in watervrij chloorsulfonzuur (3 ml) bij
0° waarna men de oplossing in 3 uur op kamertemperatuur liet komen.
Het reactiemengsel werd daarna druppelsgewijze uitgegoten in ijs/water
(200 ml) en afgefiltreerd. Omkristalliseren van het verkregen zeem-
35 kleurige poeder uit ethylacetaat leverde de in de aanhef genoemde

verbinding (0,15 g), smpt. 336-338°.

Voorbeeld XXXVI

Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

5

Dimethylester van (2-ethoxycarbonyl-8-propyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-ylamino)trans-buteendizuur (4,17 g) werd opgelost in watervrij dichloormethaan (40 ml) en vers gedestilleerd zoutzuur-vrij fosforylchloride (1,5 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd 1
10 uur onder terugvloeiing verwarmd, waardoor na afkoelen de in de aanhef genoemde verbinding (1,4 g) werd verkregen als een bleekgele vaste stof met smpt. 184-186°.

Voorbeeld XXXVII

Diethylester van 6-ethoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
15 2,8-dicarbonzuur.

Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (4,0 g) werd gesuspendeerd in ethanol (200 ml) en chloorwaterstofgas werd doorgeborreld
20 om terugvloeiing te handhaven. Na 30 min. werd de gasdoorleiding gestaakt en het geheel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Ethanol werd daarna in vacuum door destillatie verwijderd en de verkregen olie werd gechromatografeerd waardoor de in de aanhef genoemde verbinding (1,2 g) uit ethanol werd verkregen, smpt. 190-192° C.

25 Voorbeeld XXXVIII

Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.

Ethylester van 6-chloor-2,3-dihydro-8-methoxycarbonyl-
30 4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (0,405 g) werd gesuspendeerd in cymeen (10 ml) en onder terugvloeiing gedurende 10 uur verwarmd met Pd/C (5 %; 0,200 g). Het geheel werd warm gefiltreerd, teneinde de katalysator te verwijderen, afgekoeld, uitgegoten in petroleumether (40-60°, 40 ml) waardoor de in de aanhef genoemde
35 verbinding werd verkregen (0,027 g) smpt. 174-176°.

Voorbeeld XXXIX

Diethylester van 6-methylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-chinoline-2,8-dicarbonzuur.

- 5 Diethylester van 6-amino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (0,4 g) werd opgelost in droog
dimethylformamide (15 ml) en druppelsgewijze onder roeren toegevoegd
aan een suspensie van natriumhydride (50 %; 0,053 g, gewassen met
droge ether) in droog dimethylformamide (10 ml) onder een droge stik-
10 stofdeken. Na omstreeks 30 min. bij kamertemperatuur was een donker
rode kleur ontwikkeld en joodmethaan (0,23 ml) werd druppelsgewijze
toegevoegd en het roeren werd nog 5 uur bij kamertemperatuur voortge-
zet. Het geheel werd daarna uitgegoten in water en geëxtraheerd met
chloroform. De organische extracten werden gecombineerd, gedroogd
15 boven magnesiumsulfaat, in vacuüm ingedampt en de verkregen olie werd
gechromatografeerd op aluminiumoxyde waardoor de in de aanhef genoemde
verbinding (0,11 g) werd verkregen met smpt. 235-237° (uit ethanol).

Voorbeeld XL

- 20 Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur.
-

- Ethylester van 6-chloor-8-methoxycarbonyl-10-propyl-
4-thioxo-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2-carbonzuur (0,030 g) in aceton
(10 ml) dat water (0,2 ml) en methyljodide (0,1 ml) bevatte werd 2
25 dagen in het donker bij kamertemperatuur geroerd. Co. centreren van het
reactiemengsel leverde een licht zeemkleurige vaste stof, die werd
omgekristalliseerd uit ethanol waardoor de in de aanhef genoemde ver-
binding (0,015 g) werd verkregen met smpt. 176-179°.

Voorbeeld XLI

- 30 Diethylester van 4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-
dicarbonzuur.
-

- Ethylester van 6-ethylthio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (2,85 g), werd opgelost in etha-
35 nol (200 ml) en met ethanol gewassen Raney nikkel (30 g nat) werd

voorzichtig toegevoegd. Het mengsel werd 1½ uur onder terugvloeiing verwarmd, afgefiltreerd om de katalysator te verwijderen en geconcentreerd, waardoor bij afkoeling de in de aanhef genoemde verbinding (1,76 g) met smpt. 168-171° werd verkregen.

5 Voorbeeld XLII

6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

Koud hypofosforig zuur (50 %-ig, 20 ml) werd langzaam toegevoegd aan een oplossing van natriumnitriet (3,7 g) in zwavelzuur (100 ml), verdund met water (50 ml) waarbij de temperatuur in het traject van -5° tot -10° werd gehouden. Het reactiemengsel werd gekoeld tot -15° en een koude oplossing die 5-amino-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (0,753 g) in azijnzuur (200 ml) bevatte, werd in 2 uur toegevoegd waarbij de temperatuur in het traject van -10° tot -15° werd gehouden. Nadat de toevoeging voltooid was, werd de brij 1 uur geroerd en het mengsel liet men opwarmen tot 5°. Het mengsel werd een nacht lang in een koelkast bewaard waarbij stikstof en stikstofoxyden ontweken. Filtreren van het reactiemengsel en omkristalliseren uit ethylacetaat leverde 0,43 g van de in de aanhef genoemde verbinding met smpt. 338-340°.

Voorbeeld XLIII

6-Methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

6,7-Dihydro-6-methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur (1,5 g) werd verwarmd met zwavel (5 g) op 150° onder krachtig roeren. Na 48 uur werd het mengsel geëxtraheerd met verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. Aanzuren leverde een neerslag (0,12 g) dat geïdentificeerd werd als de in de aanhef genoemde verbinding met KMR en ms.

Voorbeeld XLIV

Klinische beoordeling van de verbindingen geschiedde met gebruik van de antigeen inhaleringsprovocatieproef als hieronder beschreven.

De menselijke vrijwilliger die voor de proefdoeleinden

werd gekozen leed aan specifieke allergische astma. Bij dit individu volgde gewoonlijk een astma-aanval op het inhaleren van antigeen, waarvoor hij specifiek gevoelig was. De mate van astma die werd opgewekt met deze methode kan worden gemeten door herhaald onderzoeken van de luchtwegweerstand.

Een geschikt ontwikkelde spirometer werd gebruikt om het gedwongen uitademingsvolume te meten in 1 sec. ($FEV_{1,0}$) en daaruit de wijzigingen in de luchtwegweerstand. De anti-allergische werking van een verbinding wordt geschat uit het verschil tussen de maximum procentuele $FEV_{1,0}$ vermindering na controle en proefprovocatie na geneesmiddeltoediening, uitgevoerd onder identieke experimentele omstandigheden.

De resultaten van de proeven zijn uitgedrukt als percentage bescherming volgens de formule:

$$100 \times \frac{\text{percentage bescherming} = \frac{\text{gemiddeld maximum percentage } FEV_{1,0} \text{ volledige controle shock} - \text{maximum percentage } FEV_{1,0} \text{ volledige proef shock}}{\text{gemiddeld maximum percentage } FEV_{1,0} \text{ volledige controle shock}}}$$

De als voorbeelden gebruikte verbindingen en in het bijzonder de verbinding uit voorbeeld I (verbinding (a)) leverden zeer aanmerkelijke bescherming in bovengenoemde proef.

Voorbeeld XLV

Verbinding a was zonder invloed op de bloeddruk, hartslag en hartproductie bij verdoofde katten. Verbinding a wijzigde niet de hartvaatrespons op isoprenaline bij katten en ratten en is derhalve niet gecontra-indiceerd voor gebruik met β -antagonistische bronchodilatoren. Verbinding a veroorzaakt ook geen afkeer wanneer men ratten laat kiezen tussen een voerbron met en overeenkomstige voerbron zonder verbinding a.

De subcutane LD_{50} van verbinding a bij muizen en ratten bedraagt meer dan 2000 mg/kg.

Voorbeeld XLVI

Farmaceutische preparaten.

(a) Plaatselijk.

1. Olie-in-water crème

		<u>Gew. %</u>
	Arlacel 165 (handelsnaam)	10
	Witte zachte paraffine	10
5	Isopropylmyristaat	5
	Stearinezuur	5
	Sorbitoloplossing	5
	Verbinding a	0,5
	Conserveringsmiddel	als nodig b.v. 0,2%
10	Gedestilleerd water	tot 100

2. Gel.

	Verbinding a	1,0
	Carbomer BP (handelsnaam)	2,5
	Propyleenglycol	28,0
15	Natriumhydroxyde	0,45
	Gedestilleerd water	tot 100

Dit preparaat kan worden verpakt in een inwendig gelakte aluminium tube die voorzien is van een beklede schroefdop en aan één uiteinde gevouwen en gekrimpt is.

20 (b) Rectaal.

3. Zetpil

	Verbinding a	10 gew. %
	"Macrogol" 4000 (handelsnaam)	30
	"Macrogol" 6000 (handelsnaam)	43
25	Gedestilleerd water	tot 100

Dit preparaat kan worden verpakt in een kunststof stripverpakking.

	<u>(c) Tabletten/capsules</u>	<u>mg/tablet</u>
	(i) Verbinding a (150 μ m)	20
30	Microkristallijne cellulose BPC	175
	Natriumcarboxymethylcellulose	1
	Polyvinylpyrrolidon	2
	Magnesiumstearaat	1,2
	Colloïdaal siliciumdioxide	0,8
35		200,0

Het fijngemalen geneesmiddel wordt droog vermengd met de excipiënten (met uitzondering van magnesiumstearaat) gedurende 20 min., het magnesiumstearaat wordt dan toegevoegd waarna het mengen nog 5 min. wordt voortgezet. Het eindmengsel wordt dan samengeperst tot 8,5 mm middellijn normale uitslagen met een dwars samendruksterkte van 5-7 kp Schleuniger.

	<u>mg/capsule</u>
(ii) Verbinding a (15 μ m)	20
Lactose B.P.	98
10 Natriumcarboxymethylcellulose	1
Magnesiumstearaat	0,5
Colloïdaal siliciumdioxide	<u>0,5</u>
	120,0

De poeders worden gedroogd op een overeenkomstige wijze als voor (i) hierboven, en het eindmengsel wordt afgevuld op een capsuleermachine in nr. 2 harde gelatine capsule omhulsels.

De tabletten of capsules kunnen los worden gevuld in inwendig gelakte aluminium bussen of worden verpakt in een polyvinylidenchloride/aluminium folie blister, overtrokken met een aluminium folie.

	<u>mg/tablet</u>
(iii) Verbinding a (90 μ m)	200
Natriumbicarbonaat BP	80
Maïszetmeel als splijtmiddel	32
25 Maïszetmeel als bindmiddel	8-16
Lactose BP	70-78
Magnesiumstearaat	<u>2</u>
	400,00

Het geneesmiddel, de lactose, het natriumbicarbonaat en het zetmeel splijtmiddel worden vermengd en dit poeder wordt daarna bevochtigd met een 10 gew. %-ig waterig slijm van het zetmeel bindmiddel (omstreeks 30 g per 100 g droog poeder). De vochtige massa wordt door een 1000 μ m zeef gevoerd en gedroogd gedurende 3 uur bij 60°. Het droge product wordt door een 710 μ m zeef gevoerd en vermengd met het magnesiumstearaat voordat het wordt samengeperst op een tablet-

machine met een dwars samendruksterkte van 6-8 kp Schleuniger.

(d) Zuigtabletten

		<u>mg/zuigtablet</u>
	Verbinding a (gemicroniseerd)	10
5	Suiker, verpoederd BP (1968)	765
	Stearinezuur B P C intragranule	6,00
	extragranule	5,40
	Menthol BP	0,62
	Eucalyptus olie BP	1,80
10	Citroenolie, terpeenloos B P C	0,18
	Granuleringsoplossing:	
	Vloeibare glucose B P C	5,50
	Gelatine BP	<u>5,50</u>
		800,00

- 15 Het geneesmiddel, de suiker, en het intragranule stearinezuur worden vermengd, daarna bevochtigd met een waterige oplossing die 10 gew.% vloeibare glucose en 10 gew.% gelatine bevat. De bevochtigde massa wordt door een 1000 μ m zeef gevoerd, 3 uur bij 60° gedroogd en opnieuw door een 1000 μ m zeef gevoerd. De menthol
- 20 wordt opgelost in een mengsel van eucalyptusolie en citroenolie en 10 min. vermengd met omstreeks 10 % van de droge korrels. Deze gemengde korrels worden met het extragranule stearinezuur toegevoegd aan de overige korrels en vermengd gedurende nog 5 min. Het product
- 25 wordt daarna samengeperst op 12 mm middellijn plat oppervlak stem-pels met schuine hoek in een tabletteermachine tot een dwars samen-druksterkte van 7-9 kp Schleuniger.

De zuigtabletten kunnen in een rol worden gewikkeld met een aluminium folie laminaat en worden verpakt in aluminium tubes.

- 30 (e) Borstelbare pasta.

		<u>Gew. %</u>
	Verbinding a	4
	Natriumcarboxymethylcellulose	1,5
	glycerol	25
35	Nipastaat (handelsnaam)	0,1

		<u>Gew. %</u>
	Propyleenglycol	0,4
	Natriumsaccharine	0,1
	Water	25,2
	Natriumlaurylsulfaat	2
5	Dicalciumfosfaatdihydraat	41
	Smaakstof	0,7

Het Nipastaat wordt gedispergeerd in het propyleenglycol en met de glycerol op 50° verwarmd. Het natriumcarboxymethylcellulose wordt onder snel roeren toegevoegd om de dispersie te bevorderen en het water, dat het opgeloste geneesmiddel bevat, wordt dan onder langzaam roeren toegevoegd. Het roeren wordt 20 min. voortgezet, tot de bestanddelen volledig gedispergeerd zijn, waarbij het vat voortdurend op 50° wordt gehouden waarna een vacuum wordt aangelegd om de dispersie te ontluchten, terwijl het roeren nog 10 min. wordt voortgezet. Het dicalciumfosfaat dihydraat wordt onder vacuum bijgemengd en tenslotte worden het natriumlaurylsulfaat en de smaakstof op overeenkomstige wijze bijgemengd voordat de inhoud wordt afgekoeld tot 25-30° alvorens de pasta wordt afgevuld in bijvoorbeeld met epoxy gelakte aluminium tubes of andere houders.

20 (f) Intraveneuze of oogdruppel formulering.

Verbinding a	0,50 g
Natriumchloride	0,84 g
Water voor injectie (gering metaalgehalte)	tot 100 ml

25 Sterilisatie wordt door filtreren bewerkstelligd.

(g) Intramusculaire formulering.

Verbinding a	0,025 g
Propyleenglycol	3,0 ml
Water voor injectie (gering metaalgehalte)	tot 5,0 ml

30 De bereiding geschiedt net als voor de intraveneuze formulering en het product kan worden verpakt in neutral glazen ampullen of meerdoses flacons.

(h) Inhaleerpoeder formulering.

(a) Long (voor inhalering)

		<u>Gew.per capsule</u>	<u>Gew. %</u>
5	Verbinding a	5 mg [*]	12,5 [*]
	Geklassificeerd lactose		
	(ongeveer 30 tot 80 μ m)	als nodig tot 40 mg	als nodig tot 100,0

^{*} als watervrij materiaal

10

(b) Neus (voor inblazen)

		<u>Gew. per capsule</u>	<u>Gew. %</u>
	Verbinding a (gemicroniseerd)	2,5 mg [*]	12,5 [*]
	Geklassificeerd lactose		
15	(ongeveer 30 tot 80 μ m)	als nodig tot 20 mg	als nodig tot 100,0

^{*} als watervrij materiaal

Gebruik één capsule voor ieder neusgat.

Methode:

20

Breng de helft van de lactose in een geschikte menger en voeg gemicroniseerd geneesmiddel toe. Voeg de rest van de lactose toe en meng tot homogeen. Vul af in nr. 2 harde gelatine capsules met gebruikmaking van ofwel automatische of semi-automatische afvulmachines.

25

(i) Aerosol formulering (koude afvulling)

	<u>Gew. %</u>
Verbinding a (gemicroniseerd)	2,8839 [*]
Sorbitantriolaat	0,5047
Drijfmiddel 114 (handelsnaam)	38,6446
30 Drijfmiddel 12 (handelsnaam)	57,9668

^{*} als watervrij materiaal.

Methode:

Koel het drijfmiddel 12 tot -55° en dispergeer het sorbitantriolaat daarin met behulp van een menger met behulp van hoge afzuigkracht. Dispergeer het geneesmiddel in dit mengsel en

voeg tenslotte het drijfmiddel 114 toe dat gekoeld is tot -55° . Vul nog koud af in geschikte bussen, breng een doseerventiel aan en sluit door krimpen.

(j) Aerosol formulering (concentraat/drukafvulling)

5

Gew. %

(i) Concentraat

Verbinding a (gemiconiseerd)	6,9009
Diocetylnatriumsulfosuccinaat	0,2393
Drijfmiddel 114	92,8598

10

Methode:

Koel het drijfmiddel 114 tot 0° en los daarin het dioctylnatriumsulfosuccinaat op. Voeg het gemiconiseerde geneesmiddel toe en dispergeer met behulp van een menger met hoge afschuifkracht. 0° C Aanhouden.

15

(ii) Bussen

Gewicht per
bus

Concentraat	6,81 g
Drijfmiddel 12	9,49 g

20

Methode:

Breng het concentraat bij 0° in de bussen en dicht deze af door krimpen op een geschikt doseerventiel. Vul onder druk de vereiste hoeveelheid drijfmiddel 12 af in iedere bus.

25

CONCLUSIES

1. Nieuwe verbindingen met formule 1, waarin een aangrenzend paar van R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ vormt, R_4 , R_9 en de overige groepen van R_5 , R_6 , R_7 en R_8 , onafhankelijk
 5 ieder waterstof, halogeen, een alkyl, alkenyl, $-NO_2$, $-NR_1R_2$, $-OR_3$, $-S(O)_nR_3$ of een door hydroxy, amino, alkoxy of carbonyloxy gesubstitueerde alkylgroep zijn, n gelijk is aan 0, 1 of 2, R_1 en R_2 onafhankelijk ieder waterstof, een alkyl, $-CONHR_3$, fenyl of door alkyl of halogeen gesubstitueerde fenylgroep zijn, of R_1 en R_2 tezamen met het
 10 stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een heterocyclische 5- of 6-ring vormen, R_3 waterstof, een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, één van de groepen G_1 en G_2 waterstof is en de andere een groep E is, iedere groep E onafhankelijk een groep $-COOH$, een tetrazol-5-ylgroep of een groep met formule 2 is, waarin R_{10} en R_{11} onafhankelijk waterstof, een alkyl, alkenyl, fenylalkyl, alkanoyl of alkoxy-carbonylgroep
 15 zijn en R_{10} waterstof is wanneer R_{11} waterstof is, elk van de groepen Z onafhankelijk zuurstof of zwavel is en één of twee van de atomen a, b, c en d stikstofatomen zijn en de overigen koolstofatomen zijn, R_9 geen betekenis heeft wanneer twee van de atomen a, b, c en d stikstof zijn, vooropgesteld, dat wanneer (i) a, b, en c koolstofatomen zijn en d een stikstofatoom is, (ii) E op de ortho-plaats zit ten opzichte van het stikstofatoom en een groep $-COOH$, een tetrazol-5-ylgroep of een ongesubstitueerde (N-tetrazol-5-yl)carbonamidogroep is, (iii) R_9 waterstof is, (iv) G_1 waterstof is en G_2 een groep E is,
 20 (v) R_5 , R_6 , R_7 en R_8 waterstof, halogeen, een hydroxy, alkyl, alkenyl, alkoxy of $-NR_1R_2$ groep zijn en (vi) iedere groep Z zuurstof is, dat dan R_4 niet een $-OH$ groep op de para-plaats ten opzichte van het stikstofatoom is, alsmede farmaceutisch aanvaardbare derivaten daarvan.

30 2. Nieuwe verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ieder van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} en R_{11} , wanneer deze koolstof bevatten, ten hoogste 8 koolstofatomen bevatten.

35 3. Nieuwe verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ keten op de plaatsen R_6 en R_7

gebonden is, waarbij het -Z- deel van de keten op de R_7 plaats zit.

4. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ keten een groep $-COCH=C(COOH)-O-$ is.

5 5. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R_5 waterstof is en R_8 een alkylgroep is.

6. Nieuwe verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R_8 een propylgroep is.

10 7. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat slechts één van de atomen a, b, c en d stikstof is.

8. Nieuwe verbinding volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat d stikstof is.

15 9. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat een E groep op een plaats naast een ring stikstofatoom zit.

10 10. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat beide E groepen aan elkaar gelijk zijn en $-COOH$ groepen zijn.

11. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R_4 para staat ten opzichte van een enkel stikstofatoom op de d-plaats.

25 12. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R_4 geen $-OH$ groep is.

13. Nieuwe verbinding volgens één of meer van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R_4 chloor is.

14. 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

30 15. Dinatriumzout van 6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur.

16. 6-Methoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur,

35 6-Methylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur,

- 6-Ethylthio-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
line-2,8-dicarbonzuur,
- 6-Broom-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
2,8-dicarbonzuur,
- 5 6-Methyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
2,8-dicarbonzuur,
- 4,6-Dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinoline-
2,7-dicarbonzuur,
- 4-Oxo-6-(prop-2-enyloxy)-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
10 chinoline-2,8-dicarbonzuur,
- 4,6-Dioxo-7-(prop-2-enyl)-10-propyl-4H,6H-pyrano-
[3,2-g]chinoline-2,8-dicarbonzuur,
- 4,6-Dioxo-7,10-dipropyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]chino-
line-2,8-dicarbonzuur,
- 15 6-chloor-4-oxo-7,10-dipropyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
line-2,8-dicarbonzuur,
- 7-Chloor-5-methoxy-4-oxo-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
2,9-dicarbonzuur,
- 6-Chloor-4-oxo-10-(prop-2-enyl)-4H-pyrano[3,2-g]-
20 chinoline-2,8-dicarbonzuur,
- 4-Chloor-10-oxo-10H-pyrano[2,3-h]chinoline-2,8-di-
carbonzuur,
- 6-Ethylsulfinyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
chinoline-2,8-dicarbonzuur,
- 25 6-Ethylsulfonyl-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
chinoline-2,8-dicarbonzuur,
- 2-Hydroxy-9-oxo-5-propyl-9H-pyrano[3,2-g]chinoxaline-
3,7-dicarbonzuur,
- 10-Chloor-1-oxo-1H-pyrano[3,2-f]chinoline-3,8-di-
30 carbonzuur,
- 10-Chloor-4-oxo-4H-pyrano[2,3-f]chinoline-2,8-di-
carbonzuur,
- 4-Oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-2,8-di-
carbonzuur,
- 35 4-Oxo-6-fenoxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-

- 2,8-dicarbonzuur,
 1,10-Dioxo-1H,10H-thiopyrano[3,2-f]chinoline-3,8-
 dicarbonzuur,
 4-Oxo-10-propyl-6-(1-pyrrolidino)-4H-pyrano[3,2-g]-
 5 chinoline-2,8-dicarbonzuur,
 10-Chloor-1-oxo-1H-thiopyrano[3,2-f]chinoline-3,8-
 dicarbonzuur,
 N,N'-di(tetrazol-5-yl)-6-chloor-4-oxo-10-propyl-4H-
 [3,2-g]pyranochinoline-2,8-dicarbonzuur,
 10 6-chloor-10-methyl-4-oxo-4H-pyrano[3,2-g]-2,8-
 dicarbonzuur,
 6-Ethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
 line-2,8-dicarbonzuur,
 6-Dimethylamino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
 15 chinoline-2,8-dicarbonzuur,
 4,6-Dioxo-4H,6H-pyrano[3,2-g]chinazoline-2,8-dicar-
 bonzuur,
 4-Oxo-6-fenylamino-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
 line-2,8-dicarbonzuur,
 20 4-Oxo-6-fenylthio-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chino-
 line-2,8-dicarbonzuur,
 N-Carbamoyl-6-amino-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]-
 chinoline-2,8-dicarbonzuur,
 6-Chloor-4-oxo-10-propyl-8-tetrazolyl-4H-pyrano-
 25 [3,2-g]chinoline-2-carbonzuur,
 6-Ethoxy-4-oxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-g]chinoline-
 2,8-dicarbonzuur,

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van één van deze verbindingen.

17. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat het
 30 een verbinding met formule 1, waarin een aangrenzend paar van R_5 , R_6 ,
 R_7 en R_8 een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ vormt, R_4 , R_9 en de resterende
 groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 onafhankelijk ieder waterstof, halogeen,
 een alkyl, alkenyl, $-NO_2$, $-NR_1R_2$, $-OR_3$, $-S(O)_nR_3$ of een door hydroxy,
 amino, alkoxy of carbonyloxy gesubstitueerde alkylgroep zijn, n gelijk
 35 is aan 0, 1 of 2, R_1 en R_2 onafhankelijk ieder waterstof, een alkyl,

-CONHR₃, fenyl of door alkyl of halogeen gesubstitueerde fenylgroep zijn, of R₁ en R₂ tezamen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een heterocyclische 5- of 6-ring vormen, R₃ waterstof, een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, één van de groepen G₁ en G₂ waterstof is en de andere een groep E is, iedere groep E onafhankelijk een groep -COOH, tetrazol-5-yl of een groep met formule 2 is, waarin R₁₀ en R₁₁ onafhankelijk waterstof, een alkyl, alkenyl, fenylalkyl, alkanoyl of alkoxy-carbonylgroep zijn en R₁₀ waterstof is wanneer R₁₁ waterstof is, iedere groep Z onafhankelijk zuurstof of zwavel is en één of twee van de atomen a, b, c en d stikstofatomen zijn en de overigen koolstofatomen zijn, R₉ geen betekenis heeft wanneer twee van de atomen a, b, c en d stikstofatomen zijn, vooropgesteld, dat wanneer (i) a, b en c koolstofatomen zijn en d een stikstofatoom is, (ii) E op een ortho-plaats staat ten opzichte van het stikstofatoom en een groep -COOH, tetrazol-5-yl of een ongesubstitueerde (N-tetrazol-5-yl)carbonamidogroep is, (iii) R₉ waterstof is, (iv) G₁ waterstof is en G₂ een groep E is, (v) R₅, R₆, R₇ en R₈ waterstof, halogeen, een hydroxy, alkyl, alkenyl, alkoxy of -NR₁R₂ groep zijn en (vi) iedere Z zuurstof is, dat dan R₄ geen -OH groep op een para-plaats ten opzichte van het stikstofatoom is, of een farmaceutisch aanvaardbaar derivaat daarvan in voor toediening geschikte vorm bevat.

18. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe verbindingen, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin een aangrenzend paar van R₅, R₆, R₇ en R₈ een keten -CZC(G₁)=C(G₂)-Z-vormt, R₄, R₉ en de resterende groepen R₅, R₆, R₇ en R₈ onafhankelijk ieder waterstof, halogeen, een alkyl, alkenyl, -NO₂, -NR₁R₂, -OR₃, -S(O)_nR₃ of een door hydroxy, amino, alkoxy of carbonyloxy gesubstitueerde alkylgroep zijn, n gelijk is aan 0, 1 of 2, R₁ en R₂ onafhankelijk ieder waterstof, een alkyl, -CONHR₃, fenyl of door alkyl of halogeen gesubstitueerde fenylgroep zijn, of R₁ en R₂ tezamen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een heterocyclische 5- of 6-ring vormen, R₃ waterstof, een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, één van de groepen G₁ en G₂ waterstof is en de andere een groep E is, iedere groep E onafhankelijk een groep -COOH, een tetrazol-5-ylgroep

of een groep met de formule 2 is, waarin R_{10} en R_{11} onafhankelijk waterstof, een alkyl, alkenyl, fenylalkyl, alkanoyl of alkoxy-carbonyl-groep zijn en R_{10} waterstof is wanneer R_{11} waterstof is, iedere groep Z onafhankelijk zuurstof of zwavel is en één of twee van de atomen

5 a, b, c en d stikstofatomen zijn en de overigen koolstofatomen zijn, R_9 geen betekenis heeft wanneer twee van de atomen a, b, c en d stikstofatomen zijn, vooropgesteld, dat wanneer (i) a, b en c koolstofatomen zijn en d een stikstofatoom is, (ii) E op een ortho-plaats staat ten opzichte van het stikstofatoom en een groep -COOH, tetra-

10 zol-5-yl of een ongesubstitueerde (N-tetrazol-5-yl)carbonamidogroep is, (iii) R_9 waterstof is, (iv) G_1 waterstof is en G_2 een groep E is, (v) R_5 , R_6 , R_7 en R_8 waterstof, halogeen, een hydroxy, alkyl, alkenyl, alkoxy of $-NR_1R_2$ groep zijn en (vi) iedere Z zuurstof is, dat dan R_4 geen -OH groep op een para-plaats ten opzichte van het

15 stikstofatoom is, of een farmaceutisch aanvaardbaar derivaat daarvan, bereidt, doordat men

(a) een verbinding met formule 1, waarin de beide E-groepen -COOH zijn, bereidt door selectieve hydrolyse of oxydatie van een overeenkomstige verbinding met formule 3, waarin R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} en

20 R_{8a} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} en R_{8a} een keten kan zijn met de formule $-CZC(J_1)=C(J_2)-Z-$, waarin één van de groepen J_1 en J_2 waterstof is en de andere een groep D_1 is, één of beide groepen D en D_1 een groep is die hydrolyseerbaar of oxydeerbaar is tot een

25 -COOH groep en de andere een -COOH groep is en a, b, c, d, R_4 , R_9 en Z en de voorwaarde zoals hierboven zijn,

(b) een verbinding met formule 1, waarin Z een carboxyloxygroep is op de 4-plaats van de pyran of thiopyranring, bereidt, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 4, of een

30 ester daarvan, waarin R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} en R_{8b} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} en R_{8b} , in plaats van een keten $-CZC(G_1)=C(G_2)-Z-$ te vormen, de paren groepen: (i) $-COCH=CER$ of $-COCH(SOR_{13})-CH(OH)-COR''$ en -OM of halogeen vormen of

35 (ii) $-H$, en $-Z-C(COR'')=CH-COR''$ of $-Z-CH=C(COR'')_2$,

R een groep -R", halogeen, een groep $-S(O)_n R_3$ of een aminogroep is, waarin iedere groep R" onafhankelijk een groep -OM is of een groep die daartoe gehydrolyseerd kan worden,

M waterstof of een alkalimetaal is, R_{13} een alkyl of fenylgroep is, en a, b, c, d, R_4 , E, R_3 , R_9 , n en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, ringsluit en zonodig of desgewenst de groep -COR" hydrolyseert tot een groep -COOM,

(c) een verbinding met formule 1, waarin tenminste één E-groep een tetrazol-5-ylgroep is, bereidt door reactie van een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één E-groep een groep -CN is, met een azide in een oplosmiddel dat inert is onder de reactie-omstandigheden,

(d) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één E-groep een groep met formule 2 is, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één E-groep een groep -COOH is, of een zuurhalogenide, ester of gemengd zuuranhydride daarvan, laat reageren met de verbinding met formule 5, waarin R_{10} en R_{11} de bovenstaande betekenis hebben,

(e) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 halogeen zijn, door selectieve halogenering van een overeenkomstige verbinding met formule 6, of een ester of N-oxyde daarvan, waarin a, b, c, d en E de bovenstaande betekenis hebben en R_4q , R_9q , R_5q , R_6q , R_7q en R_8q dezelfde betekenis hebben als R_4 , R_9 , R_5 , R_6 , R_7 en R_8 als boven vermeld, behoudens dat tenminste één van de groepen R_4q , R_9q , R_5q , R_6q , R_7q en R_8q een groep Q is, die vervangen kan worden door halogeen,

(f) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin a, b en c koolstof zijn en d een stikstofatoom is, R_9 waterstof is, R_4 hydroxy of halogeen is op de para-plaats ten opzichte van het stikstofatoom en E een groep -COOH of een ester daarvan is, op een ortho-plaats ten opzichte van het stikstofatoom, of een verbinding met formule 1 bereidt, waarin c en d stikstof zijn, E een groep -COOH of een ester daarvan is, gebonden op plaats b en R_4 hydroxy of halogeen is gebonden op plaats a, door selectieve ringsluiting en,

indien R_4 halogeen moet zijn, gelijktijdige halogenering van een overeenkomstige verbinding met formule 7, waarin V een groep $-C(COR")=CH(COR")$, $-CH=C(COR")_2$ of $-N=C(COR")_2$ is en R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R'' en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben,

- 5 (g) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een groep $-OR_3a$ zijn, waarin R_3a een alkyl, alkenyl of fenylgroep is, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1 of een ester daarvan, waarin R_4 , R_9 en de resterende groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 de bovenstaande betekenis hebben, behoudens dat tenminste één van de groepen R_4 , R_9 en de rest van de groepen R_5 , R_6 , R_7 en R_8 een groep $-OH$ is, en de voorwaarde niet van toepassing is, laat reageren met een verbinding met formule 8, waarin R_3a de bovenstaande betekenis heeft en G een verwijderbare groep is,

- 15 (h) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_4 ortho- of para- staat tenopzichte van het stikstofatoom en een groep $-OR_3$, $-SR_3$ of $-NR_1R_2$ is, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1, of een ester daarvan, waarin R_4 een verwijderbare groep is, laat reageren met een verbinding met formule 9 of formule 10, waarin Z, R_1 , R_2 en R_3 de bovenstaande betekenis hebben,

- 20 (i) de groepen A en B selectief verwijdert uit een verbinding met formule 11, waarin R_{5i} , R_{6i} , R_{7i} en R_{8i} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat het aangrenzend paar van R_{5i} , R_{6i} , R_{7i} en R_{8i} een keten weergeeft met formule $-CZCA(G_1)-CB(G_2)-Z-$,
25 Z, G_1 , G_2 , a, b, c, d en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben en één of beide groepen A en B waterstof, halogeen, een hydroxy, alkoxy, of acyloxygroep zijn,

- (j) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 of R_9 een alkylgroep is, doordat men

- (i) een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin de overeenkomstige groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , en R_9 een groep is die gereduceerd kan worden tot een alkylgroep, selectief reduceert, of

(ii) een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één van de groepen $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ en R_9 waterstof is, selectief alkyleert,

(k) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin ten-
 5 minste één van de groepen R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 een allyl of door alkyl gesubstitueerde allylgroep is, ortho of para ten opzichte van een andere groep R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 , die een hydroxygroep is, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin
 10 tenminste één van de groepen R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 waterstof is, ortho of para ten opzichte van een andere groep R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 , die een allylethergroep of een door alkyl gesubstitueerde allylethergroep is, blootstelt aan verhoogde temperatuur,

(l) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin ten-
 minste één van de groepen R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 een groep $-NH_2$ is,
 15 door selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 een groep $-NO_2$ is,

(m) een verbinding met formule 1, waarin Z op de 4-
 plaats van de pyron of thiopyronring carbonyloxy is, bereidt, doordat
 20 men een verbinding met formule 12, of een ester daarvan, waarin R_5n, R_6n, R_7n en R_8n dezelfde betekenis hebben als R_5, R_6, R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_5n, R_6n, R_7n en R_8n een keten is met de formule $-C(R_{14}R_{15})C(G_1)=C(G_2)-Z-$, waarin R_{14} en R_{15} samen een groep $=S$ vormen of samen een keten $-Ta(CH_2)_xTa-$ vormen,
 25 waarin iedere groep Ta onafhankelijk $-S-$, $-O-$ of $-NH-$ is en x gelijk is aan 1, 2 of 3, of R_{14} en R_{15} samen een groep $=CR_{16}R_{17}$ vormen, waarin R_{16} en R_{17} ieder onafhankelijk waterstof, een alkyl, nitrile, carboxyester, cycloalkyl of desgewenst door halogeen, hydroxy, alkyl, halogeenalkyl, hydroxyalkyl of alkoxyalkyl gesubstitueerde fenylgroep
 30 zijn, of R_{16} en R_{17} samen^{met}/de koolstofatomen waaraan ze gebonden zijn een alicyclische ring vormen en a, b, c, d, R_4, R_9, G_1, G_2, Z en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, omzet in een overeenkomstige verbinding met formule 1,

(n) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin ten-
 35 minste één van de groepen R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 en R_9 $-H$ is, doordat men

(i) een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 halogeen of een groep $-SR_3$ is, selectief reduceert of

(ii) selectief een blokkerende groep verwijdert uit
 5 een overeenkomstige verbinding met formule 1 of een ester daarvan, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een blokkerende groep is,

(o) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_4 en R_9 onafhankelijk van elkaar waterstof, een alkyl, of alkenylgroep
 10 zijn, doordat men de groepen A en B selectief verwijdert uit een verbinding met formule 26, waarin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , E, A en B de bovenstaande betekenis hebben, R_4O , en R_9O , onafhankelijk van elkaar waterstof, een alkyl of alkenylgroep zijn en een aangrenzend paar a, b, c en d gebonden wordt door een dubbele binding,

(p) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_1 waterstof of een alkylgroep is en R_2 een groep $-CONHR_3$ is, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof of een alkylgroep is en R_2 waterstof is, laat reageren met een verbinding met de formule R_3NCO of met fosgeen en een amine met de formule
 20 R_3NH_2 of doordat men een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof en R_2 een groep $-CONH_2$ is, laat reageren met een amine R_3NH_2 , waarin R_3 de bovenstaande betekenis heeft,

(q) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin a en d beide stikstof zijn, E een groep $-COOH$ of een ester daarvan is,
 25 die op de b-plaats gebonden is en R_4 een groep $-OH$ is die op de c-plaats gebonden is, doordat men een verbinding met formule 14, waarin R_5 , R_6 , R_7 en R_8 de bovenstaande betekenis hebben, laat reageren met alloxan of mesoxaalzuur of een ester daarvan,

(r) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin b en d beide stikstof zijn, E een groep $-COOH$ of een ester daarvan is, die op de c-plaats gebonden zit en R_4 een groep $-OH$ is die op de a-plaats gebonden zit, doordat men

(i) een verbinding met formule 15, waarin één van de groepen R_s en R_t waterstof is en de andere groep $-COCOR''$ is, en R_5 ,
 35 R_6 , R_7 en R_8 en R'' bovenstaande betekenis hebben, ringsluit, of

(ii) een verbinding met formule 13, waarin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R'' de bovenstaande betekenis hebben, laat reageren met de verbinding met de formule 25, waarin R'' de bovenstaande betekenis heeft,

(s) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-S(O)_m R_3$ is, waarin m gelijk is aan 1 of 2 en R_3 de bovenstaande betekenis heeft, doordat men een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin tenminste één van de groepen R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en R_9 een groep $-S(O)_p R_3$, waarin p gelijk is aan 0 of 1, selectief oxydeert, of

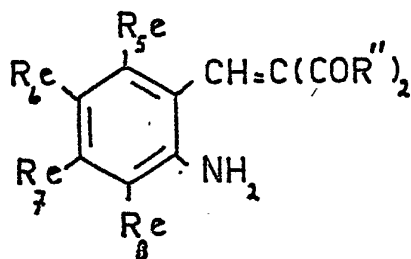
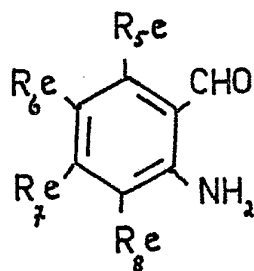
(t) een farmaceutisch aanvaardbaar zout bereidt van een verbinding met formule 1, doordat men een verbinding met formule 1a, waarin R_{5p} , R_{6p} , R_{7p} en R_{8p} dezelfde betekenis hebben als R_5 , R_6 , R_7 en R_8 hierboven, behoudens dat een aangrenzend paar van R_{5p} , R_{6p} , R_{7p} en R_{8p} een keten $-Z-C(X_1)=C(X_2)-CZ-$ vormt, één van de groepen X_1 en X_2 waterstof is en de andere een X-groep is, en X een groep E (of een ester daarvan of een ander zout daarvan), een nitrilegroep, een zuurhalogenidegroep of een amidegroep is, en a, b, c, d, R_4 , R_9 , Z en de voorwaarde de bovenstaande betekenis hebben, behandelt met een verbinding die een beschikbaar farmaceutisch aanvaardbaar kation bevat en in staat is de groep X om te zetten in een farmaceutisch aanvaardbaar zout van een E-groep, en zonodig of desgewenst de verbinding met formule 1 omzet in een farmaceutisch aanvaardbaar derivaat daarvan of omgekeerd.

19. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe verbindingen met formule 1, zoals hierin beschreven.

20. Nieuwe verbindingen met formule 1, zoals hierin beschreven.

- A -

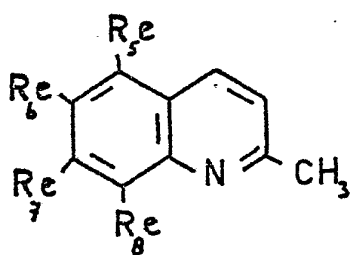
verbinding met form. 20



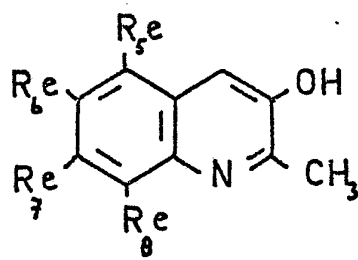
ringsluiting

verbinding met
form. 16 of 18

- B -



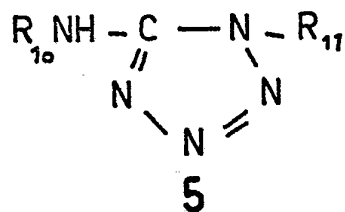
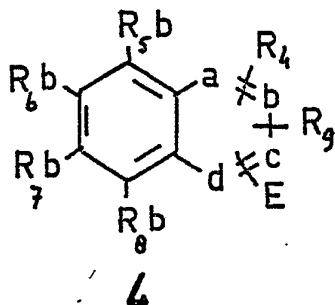
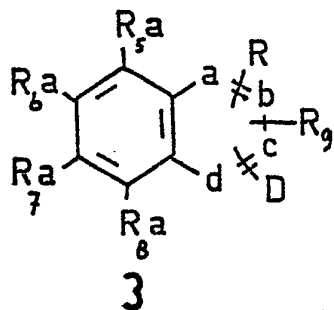
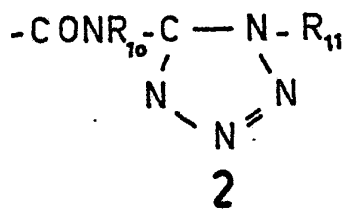
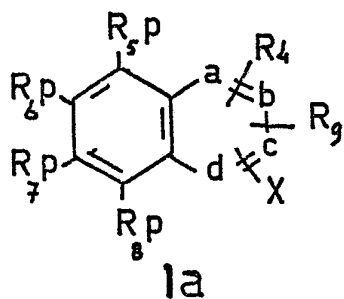
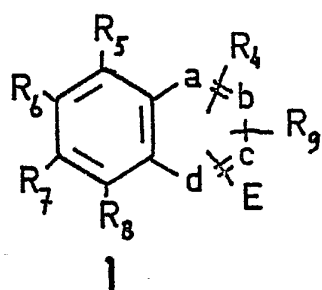
H_2O_2



oxydatie

verbinding met form. 16 of 18

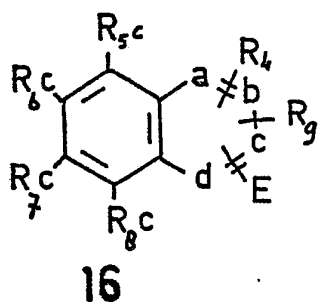
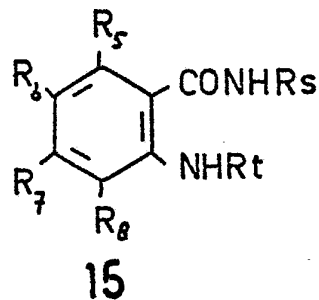
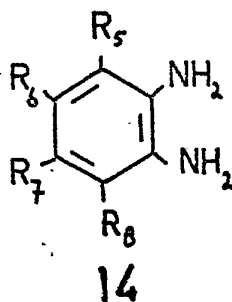
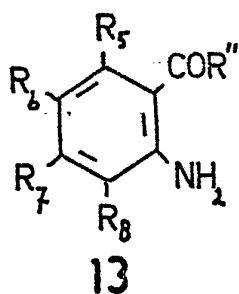
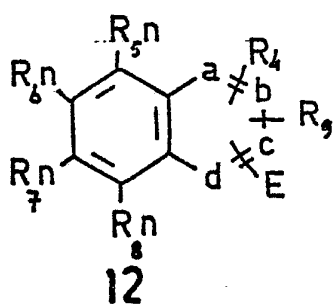
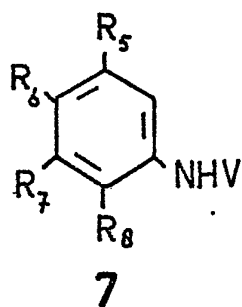
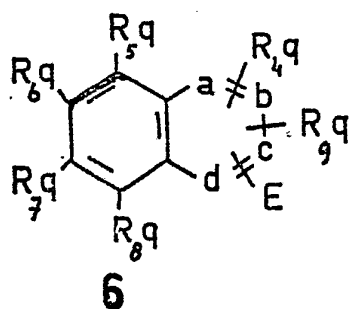
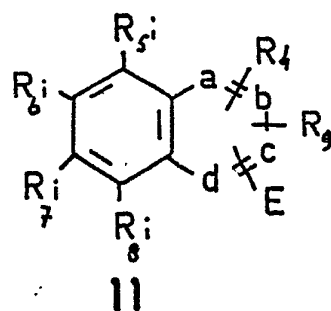
7907916



8. R3aG

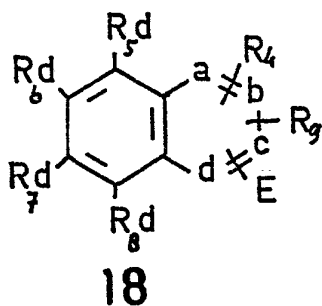
9. R3ZH

10. HNR1R2



R'CL-CLR''

17

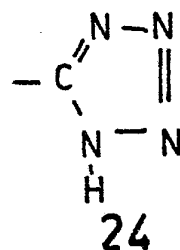
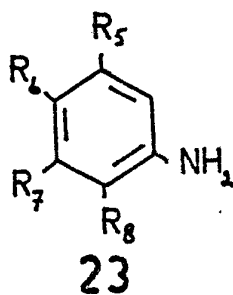
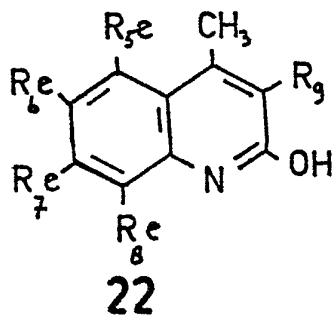
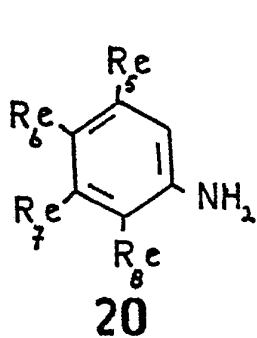


R''CO-C≡C-COR''

19

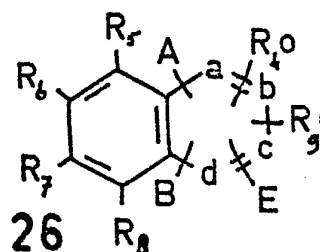
CH3COCHR9COR''

21



NCCOR''

25



7907916