



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202543

(11) (84)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 311/22  
A 61 K 31/35

/22/ Přihlášeno 27 12 74  
/21/ /PV 9033-74/  
/32//31//33/ Právo přednosti  
od 27 12 73 /32089 A/73/  
od 04 07 74 /24777 A/74/ a  
od 17 07 74 /25244 A/74/  
Itálie

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 04 83

(72) Autor vynálezu

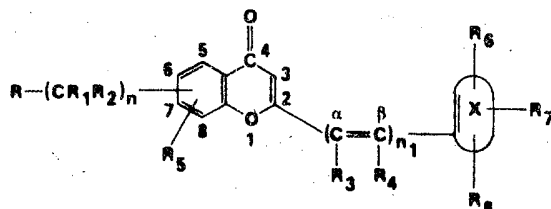
DORIA GIANFEDERICO, GIRALDI PIER NICOLA, LAURIA FRANCESCO,  
CORRO MARIA LUISA, MILÁN, SBERZE PIERO, VARESE a TIBOLLA MARCELLO,  
MILÁN /ITÁLIE/

(73) Majitel patentu

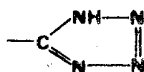
FARMITALIA CARLO ERBA S. p. A., MILÁN /ITÁLIE/

## (54) Způsob výroby nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu

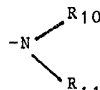
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu obecného vzorce I



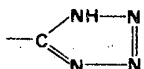
v němž n a n<sub>1</sub> značí 0 nebo 1, R znamená buď /a/ kyanoskupinu, karboxyskupinu nebo skupinu vzor-  
ce



nebo /b/ skupinu -COR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> značí skupinu -NHOH nebo skupinu vzorce



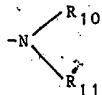
v níž R<sub>10</sub> a R<sub>11</sub> značí jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo když R<sub>10</sub>  
značí atom vodíku, značí R<sub>11</sub> též skupinu



nebo skupinu obecného vzorce  $\text{-CH-COOH}$ , kde  $R_{12}$  značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy

$R_{12}$

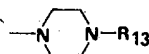
uhlíku, nebo  $R_{10}$  a  $R_{11}$  společně s přilehlým atomem dusíku tvoří N-pyrrolidinovou, piperidinovou nebo morfolinovou skupinu, nebo /c/ skupinu obecného vzorce  $\text{-COOR}_{13}$ , kde  $R_{13}$  značí alkyl nebo alkenyl s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou atomem halogenu, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, fenylem popřípadě substituovaným hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyanoskupinou, skupinou obecného vzorce



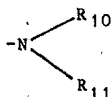
kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo skupinou  $\text{-OR}_{14}$  a/nebo  $\text{-O-COR}_{14}$ , kde  $R_{14}$  značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce



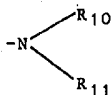
nebo



kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam,  $R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$  a  $R_4$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, aryl se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu a kyanoskupinu,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_8$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají jednotlivě buď /a/ atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, anebo skupinu



kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /b/ skupinu  $\text{-O/R}_m\text{-R}_{13}$ , kde  $m$  je 0 nebo 1 a  $R_{13}$  má shora uvedený význam nebo /c/ skupinu  $\text{-O-CO-R}_{15}$ , kde  $R_{15}$  má význam uvedený u  $R_{13}$  nebo značí skupinu



kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /d/ skupinu  $\text{-S-R}_{13}$ , kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam, přičemž  $R_7$  a  $R_8$ , jsou-li vázány na sousedních atomech uhlíku, tvoří popřípadě dohromady methylenedioxykupinu, ethylenedioxykupinu nebo propylenedioxykupinu,  $X$  znamená fenyl nebo 5- nebo 6členný heteromonocyklický zbytek, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, s 1 až 2 heteroatomy tvořené atomem dusíku, síry a/nebo kyslíku, přičemž obsahuje-li zbytek  $X$  atom dusíku, je popřípadě tento atom dusíku vázán k atomu kyslíku jako N-oxid, a skupina  $\text{R-CR}_1\text{R}_2/\text{n}$  je v poloze 6 nebo 7 benzopyronového kruhu.

Z rozsahu vynálezu jsou vyloučeny sloučeniny, u nichž skupina  $X$  značí fenyl,  $n$  a  $n_1$  jsou nula,  $R_5$ ,  $R_6$  a  $R_7$  značí jednotlivě atom vodíku,  $R$  v poloze 6 je karboxyskupina,  $R_8$  značí atom vodíku, nebo je-li v poloze 3<sup>-</sup> nebo 4<sup>-</sup> fenyl, značí  $R_8$  hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo atom chloru, bromu nebo jodu, a s dalším vyloučením skupiny sloučenin zahrnujících 6-karboxy-3<sup>-</sup>,4<sup>-</sup>-methylenedioxyflavon, 6-karboxy-7-hydroxyflavon, 6-karboxy-5-ethoxy-4<sup>-</sup>-methoxyflavon, 7-karboxyflavon, 7,4<sup>-</sup>-dimethoxyflavon-6-yloctová kyselina, 6-flavonyloctová kyselina, 7-flavonyloctová kyselina, 7-kyanoflavon, 7-methoxykarbonylflavon, 7-ethoxykarbonylflavon, 7-karboxamidoflavon, 7-methoxy-6-kyanoflavon, 7-methoxy-6-karboxyflavon, 7,4<sup>-</sup>-dimethoxy-6-kyanoflavon a 7,4<sup>-</sup>-dimethoxy-6-karboxyflavon.

Vynález se rovněž týká farmaceuticky vhodných solí optických isomerů uvedených sloučenin.

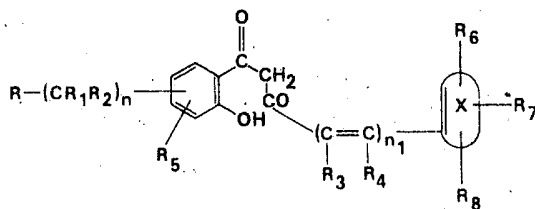
Příklady farmaceuticky vhodných solí jsou soli sodné a soli s 2-aminoethanolem a 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolem.

Příklady výhodných sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu jsou tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-isopropoxyflavon,  
6-karboxy-2'-propoxyflavon,  
6-karboxy-2'-butoxyflavon,  
6-karboxy-2'-(2-methylpropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(1-methylpropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-ethoxyethoxy)flavon,  
6-karboxy-4'-(2-ethoxyethoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-hydroxypropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(3-hydroxypropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2,3-dihydroxypropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-hydroxybutoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-hydroxy-2-methylbutoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-(2-hydroxy-3-methylbutoxy)flavon,  
6-karboxy-4'-(2-hydroxypropoxy)flavon,  
7-karboxy-2'-isopropoxyflavon,  
7-karboxy-2'-(2-methylpropoxy)flavon,  
7-karboxy-2'-(1-methylpropoxy)flavon,  
7-karboxy-2'-(2-hydroxypropoxy)flavon,  
6-karboxy-2'-aminoflavon,  
6-karboxy-2'-dimethylaminoflavon,  
6-karboxy-2'-(N-methyl-N-isopropylamino)flavon,  
6-karboxy-2'-isopropylaminoflavon,  
6-karboxy-2-/2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/2'-pyridyl-N-oxid/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-pyridyl-N-oxid/chromon,  
6-karboxy-2-/2'-furyl/chromon,  
6-karboxy-2-/2'-imidazolyl/chromon,  
6-karboxy-2-/5'-imidazolyl/chromon,  
6-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon,  
6-karboxy-2-/4'-isopropoxy-3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/4'-{(2-methylpropoxy)-3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/4'-{(1-methylpropoxy)-3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/4'-{(3-methylbutoxy)-3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-isopropoxy-2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-{(2-methylpropoxy)-2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-{(1-methylpropoxy)-2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-{(3-methylbutoxy)-2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/3'-{(2-hydroxypropoxy)-2'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-8-allyl-2-/2'-pyrazinyl/chromon,  
6-karboxy-8-allyl-2-/3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-8-propyl-2-/2'-pyrazinyl/chromon,  
6-karboxy-8-propyl-2-/3'-pyridyl/chromon,  
6-karboxy-2-/beta-fenylvinyl/chromon,  
6-karboxy-2-/alfa-methyl-beta-fenylvinyl/chromon,  
6-karboxy-2-/beta-2'-(2-ethoxyethoxy)fenylvinyl/chromon,  
6-karboxy-2-/beta-2'-(2-hydroxyethoxy)fenylvinyl/chromon,  
6-karboxy-2-/beta-2'-(2-hydroxypropoxy)fenylvinyl/chromon,

6-karboxy-2- $\beta$ -(3-hydroxypropoxy)fenylvinyl/chromon,  
 6-karboxy-2- $\beta$ -(2-pyridyl)vinyl/chromon,  
 6-karboxy-2- $\beta$ -(3-pyridyl)vinyl/chromon,  
 6-karboxy-2- $\beta$ -(4-pyridyl)vinyl/chromon,  
 7-karboxy-2- $\beta$ -fenylvinyl/chromon,  
 6-karboxy-2- $\beta$ -(2-pyrazinyl)vinyl/chromon,  
 stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště soli sodné a hydrochloridy esterů  
 s diethylaminoethanolem a morfolinoethanolem, stejně jako glykolestery a pivaloxymethylestery.

Podstata výroby nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II



/II/

ve kterém  $n$ ,  $n_1$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  a  $X$  mají shora uvedený význam, při teplotě 20 až 120 °C, popřípadě v přítomnosti kyselých katalyzátorů a inertního rozpouštědla, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I přemění na její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo se popřípadě směs optických isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce II se s výhodou provádí v přítomnosti kyselých katalyzátorů, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny mravenčí, při teplotě v rozmezí účelně mezi 20 a 120 °C a v netečném rozpouštědle, zvoleném například ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, toluen, kyselinu octovou a jejich směsi.

Sloučenina obecného vzorce I se může přeměnit, jak je uvedeno shora, na jinou sloučeninu obecného vzorce I pomocí známých metod.

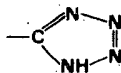
Například sloučenina obecného vzorce I, kde  $R$  je kyanoskupina, se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce I, kde  $R_1$  je karboxylová skupina, kyselinou hydrolyzou, například s kyselinou chlorovodíkovou nebo s kyselinou sírovou.

Podobně se může převést sloučenina obecného vzorce I, kde  $R$  je karboxylová skupina na sloučeninu obecného vzorce I, kde  $R$  je karboxylová skupina, esterifikací například reakcí alkalické soli kyseliny s požadovaným alkylhalogenidem.

Volné hydroxylové skupiny se mohou etherifikovat například zpracováním s alkylhalogenidy nebo etherifikované hydroxylové skupiny se mohou převést na volné hydroxylové skupiny například zpracováním se solí pyridinu, s výhodou s hydrochloridem, nebo se silnou kyselinou nebo s Lewisovou kyselinou.

Ve sloučenině obecného vzorce I, kde  $X$  je heteromonocyklická skupina obsahující dusík, atom dusíku se může přeměnit na odpovídající N-oxid oxidací, například perkyselinou, jako kyselinou peroctovou, kyselinou permaleinovou a kyselinou perbenzoovou.

Sloučenina obecného vzorce I, kde  $R$  je karboxylová skupina, se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce I, kde  $R$  je tetrazolylová skupina obecného vzorce



známými metodami, například převedením karboxylové skupiny na odpovídající halogenid, s výhodou chlorid, například při reakci s thionylchloridem v benzenu při teplotě zpětného toku a potom reakcí halogenidu například s amoniakem se získá odpovídající amid, který se dehydratuje na nitril, například pomocí p-toluensulfonylchloridu a pyridinu a nakonec se nechá reagovat nitril s azidem sodným a chloridem amonným v dimethylformamidu při teplotě pohybující se mezi teplotou místnosti a 100 °C.

Také případné převedení sloučenin obecného vzorce I na soli se může provádět známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce I mají antialertický účinek, jak je dokázáno skutečností, že jsou účinné při zkoušce pasivní kutánní anafylaxe /PSA/ na kryších podle Goose Y. a Blair A. M. Y. N. /Immunology, 1969, 16: 749/. Mohou se proto používat při prevenci a ošetření bronchiálního asthma, alergické rhinitis, senné rýmy, kopřivky a dermatózy.

Důležitou zvláštností nových sloučenin je, že vykazují antialergický účinek také když jsou podávány orálně.

Následující tabulka ukazuje, jaký se získá ochranný účinek se sloučeninami podle vynálezu, když jsou podávány orálně, při zkoušce pasivní kutánní anafylaxe /PCA/ na kryších, ve srovnání se 2 dobře známými antialergickými léky, to jest s dinatriumcromoglykátém /DSCG/ a AH 7725, to jest 2-karboxy-7-hydroxyethoxyxanthonem /Fullerton, J., Martin, L. E., a Vardey, C., Int. Arch. All., 1973, 45: 84/.

T a b u l k a

| Sloučenina                            | Dávka<br>(mg/kg/p.o) | % inhibice ve srovnání s kontrolními skupinami při různých dobách po předchozím ošetření |        |        |         |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|
|                                       |                      | 15 min                                                                                   | 30 min | 60 min | 120 min |
| DSCG                                  | 50                   | 6,0                                                                                      | 5,5    | 3,2    | 2,5     |
| AH 7725                               | 50                   | 42,6                                                                                     | 14,4   | 13,3   | 3,8     |
| 6-karboxy-2"-isopropoxyflavon         | 50                   | 82,9                                                                                     | 39,5   | 27,6   | 24,4    |
| 6-karboxy-2"/beta-fenylvinyl/-chromon | 50                   | 69,9                                                                                     | 45,8   | 19,6   | 16,6    |

Kromě antialergického účinku jsou sloučeniny podle vynálezu účinné při poklesu odolnosti vzduchových cest a při vzrůstu náchylnosti plic a mohou se proto používat pro ošetřování dýchací nezpůsobivosti, jako například akutní plicní nezpůsobivosti, jak se ukazuje na výsledcích u kryš, které se získaly metodou, kterou popsal Palecek F., Palecekova M. a Aviado D. M. /Arch. Environ. Health, 1967, 15, 332-342/.

V těchto zkouškách sloučeniny podle vynálezu, zvláště 6-karboxy-2"-isopropoxyflavon, snižují odolnost vzdušných cest a způsobují vzrůst náchylnosti plic i při dávce tak nízké, jako 3 mg/kg/i. v.

Při stejné dávce úspěšně antagonizují /50 %/ bronchokonstriktivní účinek 5-HT (= 5-hydroxytryptaminu, tj. serotoninu) a sloučeniny 48/80 /léčivo uvolňující histamin/.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu dále mají protivředový účinek, jak se doložilo na skutečnosti, že osvědčily účinek při inhibici vředu vyvolaného tlakem u krys, které se podrobily nucenému pobytu na vodní lázni při 25 °C během 40 minut podle uzpůsobení postupu, který popsali Takagi, K. a Okabe, S. /Jap. J. of Pharmac., 1968; 18, 9/.

Při tomto pokusu sloučeniny podle vynálezu a zvláště vodná sůl 6-karboxy-2'-isopropoxy-flavonu vykazují 45% inhibici vředu vyvolaného tlakem u krys, když se podávají v dávce 50 mg/kg i. v.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat obvyklým způsobem, například orálně a parenterálně v denní dávce s výhodou 0,5 až 14 mg/kg nebo inhalačně, s výhodou v denní dávce 0,5 až 100 mg, účinně 0,5 až 25 mg, nebo místní aplikací.

Povaha farmaceutických kompozic obsahujících sloučeniny podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a ředidly závisí pochopitelně na požadované cestě podání.

Kompozice se mohou vyrábět obvyklým způsobem s obvyklými přísadami. Například sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat ve formě vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí, aerosolů, stejně jako prášků, tablet, pilulek, želatinových kapslí, sirupů nebo krémů nebo lotionů pro místní použití.

Pro orální podání ze sloučeniny podle vynálezu mohou vpravit do vhodné farmaceutické kompozice, kterou jsou s výhodou tablety, pilulky nebo želatinové kapsle, které obsahují aktivní látku spolu s ředidlem, jako je například laktóza, dextróza, sacharóza, manit, sorbit, celulóza, maziva, například kysličník křemičitý, mastek, kyselina stearová, stearán hořečnatý nebo stearán vápenatý a/nebo polyethylenglykoly; nebo mohou obsahovat též pojiva, jako například škroby, želatinu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, arabskou gumu, tragant, polyvinylpyrrolidon, prostředky usnadňující rozpádnutí, jako například škroby, kyselina alginová, algináty, škrobový glykolát sodný, pěňivé směsi, barviva, sladidla, smáčedla, jako například lecithin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky neúčinné substance používané ve farmaceutických formulacích. Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět známým způsobem, například mísením, granulací, tabletováním, potahováním cukrem nebo postupem s filmovým potahováním.

Pro ošetření alergického asthma se sloučeniny podle vynálezu mohou podávat inhalačně. Pro takové použití vhodné kompozice mohou zahrnovat suspenzi nebo roztok účinné složky, s výhodou ve formě soli, jako sodné soli, ve vodě, pro podávání pomocí běžného rozprašovače. Popřípadě kompozice mohou sestávat ze suspenze nebo roztoku účinné složky v obvyklém kapalném propelentu, jako je dichlordifluormethan nebo dichlortetrafluorethan, aby se podávala z tlakového zásobníku, to jest z aerosolového rozptylovacího balení.

Když je lék nerozpustný v propelentu, může být zapotřebí přidávat pomocné rozpouštědlo, jako je ethanol, dipropylenglykol, isopropylmyristát a/nebo povrchově aktivní látku ke kompozici, aby se suspendovalo léčivo v prostředí propelentu a pro tento účel se může použít některý z obecně používaných povrchově aktivních prostředků, jako jsou neionické povrchově aktivní prostředky, jako například lecithin.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou také podávat ve formě prášků pomocí vhodného inhalačního zařízení a pro tento případ se částice prášku účinné složky o jemné velikosti mohou mísit s ředícím materiálem, jako s laktózou.

Dále se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou podávat intradermálními nebo intravenózními injekcemi obvyklým způsobem.

Kromě interního podávání mohou sloučeniny podle vynálezu nalézt použití pro lokální aplikaci, například jako krémy, lotiony nebo pasty pro dermatologické ošetření. Pro tyto kompozice se účinná složka může mísit s olejovitými nebo emulgovatelnými excipienty.

Následující příklady ilustrují, avšak neomezují tento vynález.

#### Příklady 1

Roztok sestávající z 60 g methyl/3-acetyl-4-hydroxybenzoátu/ a 120 g methyl/2-isopropoxybenzoátu/ ve 400 ml dioxanu se pomalu přidá za míchání při teplotě místnosti k suspenzi 45 g 50% hydridu sodného ve 200 ml dioxanu. Směs se udržuje 4 hodiny při 80 °C, ochladí se, potom se zředí 600 ml petroletheru a pak se zfiltruje. Shromážděná sraženina se rozpustí ve vodě, okyslí se kyselinou octovou a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje 5% uhlíkatým draselným a vodou, odpaří se do sucha a krystalizuje z ethanolu, čímž se dostane 70 g /2-hydroxy-5-karbomethoxybenzoyl/-/2-isopropoxybenzoyl/methanu /teplota tání 105 až 107 °C/, který se potom vaří při zpětném toku s 280 ml 99% kyseliny mravenčí.

Po ochlazení a zředění 1 litrem vody a filtrací se shromážděná sraženina krystalizuje z acetonu a získá se 60 g 6-karbomethoxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 154 až 155 °C/, který se hydrolyzuje 1,020 g 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu za varu pod zpětným chladičem 30 minut. Směs se ochladí, okyslí se kyselinou octovou a zahustí ve vakuu, aby se získala sraženina, která se zfiltruje, promyje se 95% ethanolu a vodou. Po krystalizaci z ethanolu se získá 45 g 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu o t. t. 209 až 211 °C.

Obdobným postupem se získají tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-propoxyflavon, t.t. 201 až 203 °C;  
 6-karboxy-2'-/2-methylpropoxy/flavon, t.t. 193 až 195 °C;  
 6-karboxy-2'-butoxyflavon, t.t. 204 až 206 °C;  
 6-karboxy-2'-ethoxyflavon, t.t. 225 až 227 °C;  
 6-karboxy-2'-methoxyflavon, t.t. 265 až 267 °C;  
 6-karboxy-2',6'-dimethoxyflavon, t.t. > 300 °C;  $I_C/KBr$ :  $\nu_{C=O}$ /karboxy/ 1715  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C=O}$ /chromon/ 1640  $cm^{-1}$ ;  
 6-karboxy-2'-/1-methylpropoxy/flavon, t.t. 186 až 188 °C;  
 6-karboxy-2'-allyloxyflavon, t.t. 193 až 196 °C;  
 6-karboxy-2'-isopropoxy-5'-chlorflavon, t.t. 300 až 302 °C;  
 6-karboxy-2'-thioisopropylflavon, t.t. 172 až 174 °C;  
 6-karboxy-2'-isopropylflavon, t.t. 218 až 221 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-propoxyflavon, t.t. 211 až 213 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-/2-methylpropoxy/flavon, t.t. 147 až 150 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-allyloxyflavon, t.t. 111 až 114 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-/1-methyl-propoxy/flavon, t.t. 132 až 135 °C;  
 6-karboxy-4'-isopropylflavon, t.t. 263 až 265 °C;  
 6-karbomethoxy-2',6'-dimethoxyflavon, t.t. 189 až 192 °C;  
 6-karboxy-3'-isopropoxyflavon, t.t. 235 až 237 °C;  
 6-karboxy-4'-isopropoxyflavon, t.t. 250 až 253 °C;  
 6-karbomethoxy-2',4'-dimethoxyflavon, t.t. 210 až 213 °C;  
 6-karboxy-2',4'-dimethoxyflavon, t.t. > 320 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-isopropoxy-4'-methoxyflavon, t.t. 178 až 180 °C;  
 6-karboxy-2'-isopropoxy-4'-methoxyflavon, t.t. 303 až 305 °C;  
 6-karbomethoxy-2'-isopropoxy-4'-/2-ethoxyethoxy/flavon, t.t. 132 až 134 °C;  
 6-karboxy-2'-isopropoxy-4'-/2-ethoxyethoxy/flavon, t.t. 179 až 181 °C  
 a vyjde-li se z hydroxy-4-acetylbenzoátu, získá se:  
 7-karboxy-2'-isopropoxyflavon, t.t. 282 až 284 °C;  
 7-karbomethoxy-2'-isopropoxyflavon, t.t. 122 až 124 °C;

6-karboxy-3,4'-dimethoxyflavon, t.t. 302 až 304 °C.

Vyjde-li se z ethyl-3-acetyl-4-hydroxy-benzoátu, získají se následující sloučeniny:

6-karbetoxy-2'-isopropoxyflavon, t.t. 107 až 108 °C;

6-karbetoxy-2'-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 168 až 169 °C.

#### P ř í k l a d 2

Roztok 54 g methyl/3-acetyl-4-hydroxybenzoátu/ a 135 g methyl/2-benzyloxybenzoátu/ ve 400 ml dioxanu se pomalu přidá za míchání při teplotě místnosti k suspenzi 40 g 50% hydridu sodného ve 150 ml dioxanu. Směs se udržuje 5 hodin při 70 °C, potom se ochladí a zředí petrol-etherem a pak se zfiltruje. Shromážděná sraženina se rozpustí ve vodě, okyslí se kyselinou octovou a extrahuje se ethylacetátem.

Organická fáze se promyje 5% uhlíčitánem draselným a vodou, potom se odpaří do sucha. Po krystalizaci z methanolu se dostane 74 g /2-hydroxy-5-karbomethoxybenzoyl/-/2-benzyloxybenzoyl/methanu, t. t. 95 až 97 °C/, který se potom vyfílí pod zpětným chladičem 24 hodiny s 500 ml 99% kyseliny mravenčí. Po ochlazení a zředění 500 ml ethanolu, filtrací se shromáždí sraženina, promyje se ethanolem a získá se 31 g 6-karbomethoxy-2'-hydroxyflavonu /t. t. 290 až 291 °C/, který se potom nechá reagovat ve 150 ml dimethylformamidu s 26 g 1-chlor-2-benzoyloxypropanu a 18 g uhlíčitánu draselného při 70 °C 16 hodin.

Směs se ochladí, zředí se 600 ml vody, zfiltruje a promyje se vodou, čímž se získá 45 g 6-karbomethoxy-2'-/2-benzoyloxypropoxy/flavonu, který se hydrolyzuje 1,250 g 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu varem pod zpětným chladičem 1 hodinu.

Po ochlazení se okyslí kyselinou octovou a zahustí ve vakuu na malý objem a zředí vodou, získaná sraženina se zfiltruje, potom promyje vodou. Po krystalizaci z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 18,5 g 6-karboxy-2'-/2-hydroxypropoxy/flavonu o t. t. 211 až 213 °C.

Obdobným postupem se získají tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-/2-hydroxyethoxy/flavon, t. t. 238 až 240 °C;

6-karboxy-2'-/3-hydroxypropoxy/flavon, t. t. 215 až 217 °C;

6-karboxy-2'-/2-hydroxy-3-methylbutoxy/flavon.

#### P ř í k l a d 3

5 g 6-karbomethoxy-2'-hydroxyflavonu, získaného podle metody popsané v příkladu 2, se nechá reagovat ve 30 ml dimethylformamidu s 3,5 g beta-ethoxyethylbromidu a 3,2 g uhlíčitánu draselného při 80 °C 16 hodin. Směs se ochladí, zředí se vodou, zfiltruje se a promyje se vodou.

Po krystalizaci z methanolu se získá 4,5 g 6-karbomethoxy-2'-ethoxyethoxy/flavonu, který se hydrolyzuje roztokem 90 ml 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu varem pod zpětným chladičem 45 minut.

Po ochlazení se okyslí kyselinou octovou, odpaří, zředí se vodou, zfiltruje a krystalizuje z ethanolu. Obdrží se 3,1 g 6-karboxy-2'-/2-ethoxyethoxy/flavonu o t. t. 198 až 200 °C.

Za použití vhodných alkylhalogenidů se vyrobí tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-isopropoxyflavon, t. t. 208 až 210 °C;

6-karboxy-2'-/2-methylpropoxy/flavon, t. t. 192 až 194 °C;  
 6-karboxy-2'-/2-hydroxypropoxy/flavon, t. t. 210 až 212 °C;  
 6-karboxy-2'-/1-methylpropoxy/flavon, t. t. 186 až 188 °C;  
 6-karboxy-2'-/2,3-dihydroxypropoxy/flavon, t. t. 213 až 216 °C;  
 6-karboxy-2'-benzyloxyflavon, t. t. 288 až 290 °C;  
 6-karboxy-2'-/1-methyl-2-N,N-dimethylaminoethoxy/flavon, t. t. 120 °C /rozkl./;  
 6-karboxy-2'-/2-N,N-dimethylaminoethoxy/flavon, t. t. 204 až 206 °C;

a analogicky, vyjde-li se z 6-karbomethoxy-4'-hydroxyflavonu, získají se tyto sloučeniny:

6-karboxy-4'-/2-ethoxyethoxy/flavon, t. t. 221 až 223 °C;  
 6-karboxy-4'-/2-hydroxyethoxy/flavon, t. t. 309 až 312 °C.

#### P ř í k l a d 4

46,2 g methyl-/3-acetyl-4-cinnamoyloxybenzoátu/ - /t. t. 97 až 99 °C/, se rozpustí ve 350 ml methylethylketonu. Po přidání 37 g bezvodého uhličitanu draselného se směs udržuje při varu pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se zředí 500 ml petroletheru a filtruje, shromážděná sraženina se zředí vodou, okyslí se kyselinou octovou a extrahuje se ethylacetátem.

Organická fáze se promyje 5% uhličitanem draselným a vodou, potom se odpaří do sucha. Po krystalizaci z methanolu se dostane 31,2 g /2-hydroxy-5-karbomethoxybenzoyl/cinnamoylmethanu /t.t. 138 až 140 °C/, který se vaří pod zpětným chladičem 15 minut se 140 ml 99% kyseliny mravenčí. Po ochlazení se zředí 1 litrem vody a filtruje, shromážděná sraženina se krystalizuje z acetonu a získá se 27,8 g 6-karbomethoxy-2-/beta-fenylvinyl/chromonu /t.t. 175 až 177 °C/, který se hydrolyzuje s 600 ml 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu při varu pod zpětným chladičem 45 minut.

Po ochlazení se okyslí kyselinou octovou, odpaří se ve vakuu, zředí se vodou. Sloučenina se shromáždí a promyje vodou. Po rekrystalizaci z acetonu se získá 16,1 g 6-karboxy-2-/beta-fenylvinyl/chromonu o t. t. 273 až 275 °C.

Při použití vhodných esterů methyl-/3-acetyl-4-hydroxybenzoátu/ se vyrobí tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-/alfa-methyl-beta-fenylvinyl/chromon, t.t. 220 až 222 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-2'-methoxyfenylvinyl/chromon, t. t. 270 °C /rozkl./;  
 6-karboxy-2-[beta-(3'-pyridyl)vinyl]chromon, t. t. > 350 °C;  
 IČ /KBr/:  $\nu_{C=O}$  /karboxy/ 1 710  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$  /chromon/ 1 655  $\text{cm}^{-1}$ , 1 640  $\text{cm}^{-1}$ ,

gama /trans  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$  / 970  $\text{cm}^{-1}$ .

6-karbomethoxy-2-/alfa-methyl-p-fenylvinyl/chromon, t.t. 147 až 151 °C;  
 6-karbomethoxy-2-/beta-2'-methoxyfenylvinyl/chromon, t. t. 186 až 187 °C;

a analogicky, vyjde-li se z 3-cinnamoyloxy-4-acetylbenzoátu /t. t. 91 až 94 °C/, získají se následující sloučeniny:

7-karboxy-2-/beta-fenylvinyl/chromon, t.t. 272 až 273 °C;  
 7-karbomethoxy-2-/beta-fenylvinyl/chromon, t.t. 171 až 172 °C.

#### P ř í k l a d 5

Při použití metody popsané v příkladu 4, pokud se vychází z methyl [3-acetyl-4-/o-benzoyloxy]cinnamoyloxy/benzoátu] a hydrolyzuje se benzyletherskupina zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem po 24 hodiny s přebytkem 99% kyseliny mravenčí, získá se 6-karbomethoxy-2-/beta-2'-hydroxyfenylvinyl/chromon, který má po krystalizaci z acetonu t. t. 252 až 254 °C.

7 g tohoto preparátu se rozpustí v 35 ml dimethylformamidu a nechá se reagovat se 4,2 g beta-ethoxyethylbromidu a 4 g bezvodého uhličitanu draselného při 70 °C 24 hodiny. Po ochlazení se zředí vodou a filtruje, shromážděná sraženina se hydrolyzuje se stechiometrickým množstvím 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem 1 hodinu.

Po ochlazení se zředí vodou, okyslí se kyselinou citrónovou, sraženina se shromáždí a krystalizuje z methanolu a benzenu, čímž se získá 3,6 g 6-karboxy-2-[beta-2'-/2'-ethoxy-ethoxy/fenylvinyl]chromon, t. t. 218 °C za rozkladu.

Za použití vhodných alkylhalogenidů se získají tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-[beta-2'-/2'-hydroxypropoxy/fenylvinyl]chromon, t.t. 231 až 235 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-2'-isopropoxyfenylvinyl/chromon, t.t. 246 až 248 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-3'-methoxyfenylvinyl/chromon, t.t. 271 až 273 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-4'-methoxyfenylvinyl/chromon, t.t. 280 až 282 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-4'-methylfenylvinyl/chromon, t.t. > 320 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-4'-fluorfenylvinyl/chromon, t.t. > 300 °C;  
 6-karbomethoxy-2-/beta-4'-fluorfenylvinyl/chromon, t.t. 193 až 195 °C.

a analogicky, vyjde-li se z methyl 3-acetyl-4-/para-benzoyloxycinnamoyloxy/benzoát, získají se tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-/beta-4'-hydroxyfenylvinyl/chromon, t.t. 337 až 338 °C;  
 6-karbomethoxy-2-/beta-4'-hydroxyfenylvinyl/chromon, t.t. 316 až 317 °C;  
 6-karboxy-2-/beta-4'-isopropoxyfenylvinyl/chromon, t.t. 245 až 246 °C;  
 6-karbomethoxy-2-/beta-4'-isopropoxyfenylvinyl/chromon, t.t. 134 až 136 °C;  
 6-karboxy-2-[beta-4'-/2'-ethoxyethoxy/fenylvinyl]chromon, t.t. 248 až 249 °C;  
 6-karbomethoxy-2-[beta-4'-/2'-ethoxyethoxy/fenylvinyl]chromon, t.t. 146 až 147 °C.

#### P ř í k l a d 6

Roztok sestávající ze 16 g methyl 3-acetyl-4-hydroxybenzoátu/ a 23 g methylnikotinátu ve 100 ml dioxanu se pomalu přidává při teplotě místnosti k míchané suspenzi 12 g 50% hydridu sodného v 60 ml dioxanu. Roztok se udržuje 6 hodin při 80 °C, potom se ochladí, zředí se 200 ml petroletheru a filtruje.

Získaný produkt se rozpustí ve vodě a zpracuje se s kyselinou octovou, získaná sraženina se promyje vodou a krystalizuje z methylchloridu a methanolu, čímž se dostane 17,2 g 2'-hydroxy-5-karbomethoxybenzoyl/nikotinoylmethanu /t. t. 200 až 202 °C/, který se potom zpracuje se 300 ml ethanolu, jenž obsahuje 1% kyselinu chlorovodíkovou varem pod zpětným chladičem 2 hodiny.

Po odpažení ve vakuu, zředění vodou a neutralizací octanem sodným se zfiltruje sraženina. 15,1 g surového 6-karbomethoxy-2-/3'-pyridyl/chromonu se hydrolyzuje se stechiometrickým množstvím 1% hydroxidu draselného v 95% ethanolu varem pod zpětným chladičem 1 hodinu.

Po ochlazení se zředí 600 ml vody, neutralizuje kyselinou octovou, sraženina se shromáždí a po krystalizaci z dimethylformamidu se získá 9,8 g 6-karboxy-2-/3'-pyridyl/chromonu /t. t. > 350 °C/;

$\text{IČ /KBr/} : \nu_{\text{C=O}} / \text{karboxyl/} \text{ } 1680 \text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{C=O}} / \text{chromon/} \text{ } 1630 \text{ cm}^{-1}, 1610 \text{ cm}^{-1}, \text{ } \gamma_{\text{C-H}} / \text{metha-} \\ \text{-substituovaný pyridin/ } 770 \text{ cm}^{-1}, 696 \text{ cm}^{-1}.$

Obdobným postupem se vyrobí tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-/2'-pyridyl/chromon, t.t. > 300 °C/;  
 $\text{IČ /KBr/} : \nu_{\text{C=O}} / \text{karboxyl/} \text{ } 1710 \text{ cm}^{-1}, \nu_{\text{C=O}} / \text{chromon/} \text{ } 1650 \text{ cm}^{-1}, \gamma_{\text{C-H}} / \text{orthosubstituovaný pyridin/} \\ 768 \text{ cm}^{-1};$

6-karboxy-2-/4'-pyridyl/chromon, t. t.  $> 350^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{IČ /KBr/}$ :  $\nu_{\text{C=O/karboxyl/}}$  1 690  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$  1 630  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H/para-substituovaný pyridin/}}$  825  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-thienyl/chromon, t. t. 301 až 304  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-furyl/chromon, t. t. 330 až 332  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t. t.  $> 350^{\circ}\text{C}$ ;  
 $\text{IČ /KBr/}$ :  $\nu_{\text{C=O/karboxyl/}}$  1 695  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$  1 645  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-imidazolyl/chromon, t. t. 338 až 343  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-isopropoxy-3'-pyridyl/chromon, t. t. 285 až 288  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/3'-methoxy-2'-pyridyl/chromon, t. t. 322 až 324  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/6'-methyl-2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 320  $^{\circ}\text{C}$  /rozkl./,  $\text{IČ /KBr/}$ :  $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$  1 655  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 6-karboxy-2-/5'-methyl-2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 316 až 319  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/3'-pyridazinyl/chromon, t. t.  $> 320^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{IČ /KBr/}$ :  $\nu_{\text{C=O/karboxyl/}}$  1 700  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$  1 635  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/2'-pyridyl/chromon, t. t. 194 až 196  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/3'-pyridyl/chromon, t. t. 211 až 213  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/4'-pyridyl/chromon, t. t. 207 až 210  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/2'-thienyl/chromon, t. t. 194 až 196  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/2'-furyl/chromon, t. t. 226 až 229  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 232 až 234  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/3'-methoxy-2'-pyridyl/chromon, t. t. 203 až 205  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/3'-isopropoxy-2'-pyridyl/chromon, t. t. 154 až 157  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/6'-methyl-2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 204 až 206  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/5'-methyl-2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 240 až 242  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2-/3'-pyridazinyl/chromon, t. t. 295 až 298  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 7

Při použití metody popsané v příkladu 6, pokud se vychází z methyl-3-hydroxy-4-acetylbenzoátu, získají se tyto sloučeniny:

7-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t. t.  $> 340^{\circ}\text{C}$ ,  
 $\text{IČ /KBr/}$ :  $\nu_{\text{C=O/karboxyl/}}$  1 705  $\text{cm}^{-1}$ ,  
 $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$  1 640  $\text{cm}^{-1}$ .

Vyjde-li se z methyl-3-hydroxy-4-acetylbenzoátu, získá se 7-karboxy-2-pyrazin-2'-yl-chromon, t. t.  $> 340^{\circ}\text{C}$ ,

vyjde-li se z ethyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu, získá se 6-karbomethoxy-2-/2'-pyrazinyl-chromon, t. t. 168 až 168  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 8

Postupem podle příkladu 1, pokud se vychází z methyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu/ a vhodného methyl-/N-alkyl- a N,N-dialkylanthranilátu/, získají se tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-dimethylaminoflavon, t. t. 177 až 181  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2'-N-ethylaminoflavon, t. t. 200 až 203  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-N-ethylaminoflavon, t. t. 302 až 305  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2'-N-ethylaminoflavon, t. t. 165 až 168  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karbomethoxy-2'-N,N-dimethylaminoflavon, t. t. 142 až 146  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2'-nitroflavon, t. t. 238 až 241  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2'-aminoflavon, t. t.  $> 300^{\circ}\text{C}$ .

## P ř í k l a d 9

Postupem podle příkladů 2 a 3, pokud se vychází z meziproduktů methyl/3-acetyl-4-hydroxy-5-allyl-benzoátu /t. t. 106 až 108 °C/ a methyl/3-acetyl-4-hydroxy-5-propylbenzoátu /t. t. 89 až 91 °C/, vyrobených podle metody popsané v J. Pharm. Soc. Japan 74, 47 /1954/, se získají tyto sloučeniny:

6-karboxy-8-propyl-2'-isopropoxyflavon, t.t. 205 až 207 °C;  
6-karboxy-8-allyl-2'-/2-hydroxyethoxy/flavon, t.t. 242 až 244 °C.

## P ř í k l a d 10

Postupem podle příkladu 6, pokud se vychází ze stejných meziproduktů jako v příkladu 10, získají se tyto sloučeniny:

6-karboxy-8-allyl-2-/3'-pyridyl/chromon, t.t. 318 až 323 °C;  
6-karbomethoxy-8-propyl-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 206 až 207 °C.

## P ř í k l a d 11

10 g 6-karboxy-2-/3'-pyridyl/chromonu suspendovaného v 500 ml kyseliny octové se zpracuje se 100 ml 36% peroxidu vodíku při teplotě zpětného toku 24 hodiny. Po ochlazení, zředění vodou a filtraci se shromážděná sraženina krystalizuje z dimethylformamidu, aby se získalo 5,8 g 6-karboxy-2-/3'-pyridyl-N-oxid/chromonu, /t.t. > 320 °C/,  $I_C /KBr/ : \nu_{C=O} / \text{karboxyl} /$  1700  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O} / \text{chromon} /$  1650  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{N \rightarrow O}$  1280  $\text{cm}^{-1}$ .

Analogickým postupem se dostanou tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-/2'-pyridyl-N-oxid/chromon, t.t. > 300 °C;  
6-karboxy-2-/4'-pyridyl-N-oxid/chromon, t.t. > 320 °C.

## P ř í k l a d 12

21 g 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu suspendovaného v 75 ml 1,2-dichlorethanu se zpracovává se 6 ml thionylchloridu při teplotě varu pod zpětným chladičem 1 hodinu.

Roztok se potom ochladí a přidá se 15 ml hydroxidu amonného /28 Bé/ za intenzivního míchání. Za 1 hodinu po zředění 300 ml ethylesteru a filtraci se získá 21 g 6-karboxamido-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 267 až 270 °C/, na který se působí 37,5 g p-toluensulfonylchloridu ve 33 ml pyridinu, 160 ml dimethylformamidu při 90 °C 8 hodin.

Po ochlazení se zředí 1,5 litrem vody a filtruje. Shromážděná sraženina se vysuší a promyje 300 ml horkého isopropyletheru, čímž se dostane 15,6 g 6-kyano-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 172 až 175 °C/, na který se potom působí 33 g azidu sodného a 27 g chloridu amonného ve 120 ml dimethylformamidu při teplotě 100 °C 4 hodiny.

Po ochlazení se zředí 600 ml vody, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a filtruje. Dostane se 11 g 6-/5-tetrazoyl/2'-isopropoxyflavonu o t. t. 293 až 295 °C, po krystalizaci z chloroformu a ethanolu.

## P ř í k l a d 13

Postupem, jako je popsán v příkladu 12, pokud se vychází z 6-karboxamido-2-/3'-pyridyl/chromonu, vyrobeného z odpovídajícího ethylesteru s plynným amoniakem v ethanolu při 0 °C za 6 hodin, se získá 6-/5-tetrazoyl/-2-/3'-pyridyl/chromon /výtěžek 85 %/.

Při použití stejné metody se dostanou tyto sloučeniny:

- 6-/5-tetrazolyl-2-/2'-pyridyl/chromon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$  /rozkl./, I. R. /KBr/:  $\gamma\text{amNH/tetrazol/}$   
 $3\ 100\ \text{cm}^{-1}$ ;  $2\ 700\ \text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}\ 1\ 620\ \text{cm}^{-1}$ ;  
 6-/5-tetrazolyl-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t.  $>310^{\circ}\text{C}$ , /rozkl./, IČ /KBr/:  $\nu_{\text{C=O/chromon/}}$   
 $1\ 630\ \text{cm}^{-1}$ ;  
 6-karboxamido-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 329 až 331  $^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-kyano-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 262 až 264  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 14

Na 6,3 g 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu suspendovaného ve 25 ml benzenu se působí 1,8 ml thionylchloridu při varu pod zpětným chladičem 1 hodinu. Roztok se potom odpaří do sucha ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 45 ml 1,2-dichlorethanu a působí se 2 g 5-aminotetrazolu a 2,7 g hydrogenuhličitanu sodného za míchání při teplotě místnosti 3 hodiny. Sraženina takto získaná se filtruje, promyje vodou a krystalizuje z dimethylformamidu, aby se získaly 4 g 6-/5-tetrazolylkarboxamido-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 275 až 278  $^{\circ}\text{C}$ /.

#### P ř í k l a d 15

3,2 g 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu se zpracuje s 80 ml horkého vodného roztoku obsahujícího 800 mg hydrogenuhličitanu sodného. Malé množství nerozpuštěné části kyseliny se odfiltruje a čirý roztok se odpaří ve vakuu skoro do sucha. Při zpracování s 200 ml acetonu se krystalizací získá 3,1 g sodné soli 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t.  $>300^{\circ}\text{C}$ /.

Obdobným postupem se vyrobí sodné soli těchto sloučenin:

- 6-karboxy-2'-/2-methylpropoxy/flavon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2'-/1-methylpropoxy/flavon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2'-/2-hydroxypropoxy/flavon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$ ;  
 6-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 16

Na 5 g sodné soli 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu vyrobené podle příkladu 15, která je suspendována v 50 ml dimethylformamidu se působí 5 ml chlormethylpivalátu a 1,5 ml trimethylaminu při 70  $^{\circ}\text{C}$  16 hodin. Směs se potom ochladí, zředí se 500 ml vody, extrahuje se ethylacetátem a organická fáze se promyje 5% hydrogenuhličitanem sodným, potom vodou a nakonec se odpaří do sucha. Zbytek se krystalizuje z isopropyletheru, čímž se získá 3,9 g pivaloxymethyl-esteru 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 102 až 104  $^{\circ}\text{C}$ /.

Při použití stejné metody se získají pivalomethylestery těchto sloučenin:

- 6-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 137 až 142  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 17

Na 4 g sodné soli 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu, vyrobené podle příkladu 15, která je suspendována ve 40 ml dimethylformamidu se působí 1,25 g chloracetamidu a několika kapkami triethylaminu při 75  $^{\circ}\text{C}$  24 hodiny. Po ochlazení, zředění vodou, okyselení kyselinou octovou a filtrací se získají 4,2 g 6-glykolamid-esteru 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 230 až 232  $^{\circ}\text{C}$ /, který se hydrolyzuje ve 30 ml kyseliny octové a 20 ml 23% kyseliny chlorovodíkové při 75  $^{\circ}\text{C}$  1 hodinu. Zředí se vodou, zfiltruje, krystalizuje se z ethanolu a získá se 3,1 g glykolesteru 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 210 až 212  $^{\circ}\text{C}$ /.

Analogickým postupem se získají glykolestery 6-karboxyflavonů uvedených na konci příkladů 16.

P ř í k l a d 18

5,6 g 2'-isopropoxyflavon-6-karbonylchloridu vyrobeného podle příkladu 14 se rozpustí v 50 ml bezvodého benzenu a působí se 4,2 ml diethylaminoethanolu a 1 ml triethylaminu při teplotě místnosti 4 hodiny. Benzenový roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve 100 ml acetonu, přidá se stechiometrické množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové a získá se sraženina hydrochloridu diethylaminoethylesteru 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu.

5,4 g sloučeniny o t. t. 215 až 217 °C se shromáždí filtrací a dokonale se promyje acetonem.

Při použití stejné metody se získají hydrochloridy diethylaminoethylesterů 6-karboxy-2'-/2'-pyrazinyl/chromonu /t. t. 113 až 115 °C/.

P ř í k l a d 19

4,3 g 2'-isopropoxyflavon-6-karbonylchloridu vyrobeného podle příkladu 14, se rozpustí ve 40 ml bezvodého benzenu a působí se 3,2 g N-hydrayethylmorpholinu a 1 ml pyridinu při teplotě místnosti 24 hodiny. Benzenový roztok se promyje 40% vodným roztokem kyseliny citrónové, a hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou a potom se odpaří do sucha. Zbytek krystalizovaný z acetonu poskytl 3,6 g morfolinoethylesteru 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu /t. t. 133 až 135 °C/.

P ř í k l a d 20

Postupem uvedeným v příkladech 18 a 19 byly získány následující sloučeniny:

- 6-2-N,N-dimethylaminoethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavon, t.t. 71 až 73 °C;
- 6-/2-N,N-dimethylaminoethoxykarbonyl/-2-/2'-pyrazinyl/-chromon, t.t. 116 až 118 °C;
- 6-2-N,N-pyrrolidinylethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavon, t.t. 101 až 102 °C;

P ř í k l a d 21

Na 2'-isopropoxyflavon-6-karbonylchlorid připravený postupem podle příkladu 17 se působí nadbytkem bezvodého ethanolu při teplotě místnosti, čímž se získá 6-karbethoxy-2'-isopropoxyflavon, t.t. 107 až 108 °C.

Analogicky se připraví 6-karbethoxy-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t. t. 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 22

Postupem podle příkladu 5 při použití methyl-3-acetyl-4-/4'-fluorbenzyloxy/benzoátu jako výchozí látky se získají tyto sloučeniny:

- 6-karbomethoxy-4'-fluorflavon, t.t. 218 až 220 °C;
- 6-karboxy-4'-fluorflavon, t.t. 297 až 299 °C.

Analogicky se připraví:

- 6-karbomethoxy-2'-chlorflavon, t.t. 162 až 163 °C,
- 6-karboxy-2'-chlorflavon, t.t. 277 až 278 °C,
- 6-karboxy-3'-fluorflavon, t.t. 314 až 316 °C.

## P ř í k l a d 23

6 g methyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu ve 100 ml dioxanu se nechá reagovat s 10 g 2-isopropoxy-5-methylbenzoylchloridem v přítomnosti 10 ml pyridinu při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Po zředění vodou se sraženina extrahuje ethylacetátem a organický roztok se promyje 5% hydrogenuhlíčitánem sodným a vodou a potom odpaří do sucha, čímž se získá 13 g methyl-3-acetyl-4-/2'-isopropoxy-5'-methylbenzoyloxy/-benzoát /olej/, který se rozpustí ve 200 ml methylethylketonu a působí se na něj 22 g bezvodého uhlíčitanu draselného za míchání při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin.

Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou, extrahuje ethylacetátem, organický roztok se promyje vodou a odpaří do sucha. Zbytek o hmotnosti 12,7 g se krystalizuje z methanolu, čímž se získá 8,1 g /2-hydroxy-5-karbomethoxybenzoyl/-/2-isopropoxy-5-methylbenzoyl/methanu, t. t. 85 až 86 °C, který se refluxuje 15 minut s 30 ml 99% kyseliny mravenčí.

Po ochlazení a zředění vodou se sraženina extrahuje chloroformem a organický roztok se promyje vodou do neutrální reakce a potom se odpaří do sucha. Zbytek se krystalizuje z methanolu, čímž se získá 6,3 g 6-karbomethoxy-2'-isopropoxy-5'-methylflavonu, t. t. 149 až 151 °C, který se hydrolyzuje 1% roztokem hydroxidu draselného v 95 ml 95% ethanolu při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut. Po ochlazení se reakční směs okyslí 23% kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 a sraženina se odfiltruje a promyje ethanolem a vodou, čímž se získá 5,9 g 6-karboxy-2'-isopropoxy-5'-methylflavonu, t. t. 209 až 210 °C.

Analogickými postupy lze připravovat tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-isopropoxy-3'-methylflavon, t.t. 198 až 200 °C;  
6-karboxy-2'-isopropoxy-4'-methylflavon, t.t. 296 až 298 °C;  
6-karboxy-2'-isopropoxy-5'-ethylflavon, t.t. 203 až 205 °C;  
6-karboxy-2'-isopropoxy-5'-propylflavon, t.t. 236 až 237 °C.

## P ř í k l a d 24

Roztok 6 g methyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu a 12 g methyl-2-methoxy-5-methylbenzoátu ve 40 ml dioxanu se zvolna přidává za míchání při teplotě místnosti k 50% suspenzi 4,5 g hydridu sodného. Směs se udržuje za míchání 3 hodiny při 80 °C, ochladí se, potom zředí 100 ml petroletheru a filtruje. Sraženina se rozpustí ve vodě, okyslí kyselinou octovou a extrahuje ethylacetátem.

Organická vrstva se promyje 5% uhlíčitánem draselným a vodou, potom odpaří do sucha a krystalizuje z ethanolu, čímž se získá 7,9 g /2-hydroxy-5-karboxymethoxybenzoyl/-/2-methoxy-5-methylbenzoyl/methanu /t. t. 145 až 147 °C/, který se potom zahřívá pod zpětným chladičem 15 minut s 28 ml 99% kyselinou mravenčí. Po ochlazení a zředění vodou a filtraci se spojená sraženina krystalizuje z acetonu, čímž se získá 6 g 6-karbomethoxy-2'-methoxy-5'-methylflavonu, t. t. 154 až 156 °C, který se hydrolyzuje 100 ml 1% roztoku hydroxidu draselného v 95% ethanolu při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut.

Směs se ochladí, okyslí 23% chlorovodíkovou kyselinou na pH 3 a sraženina se odfiltruje, promyje 95% ethanolem a vodou, čímž se získá po krystalizaci z ethanolu 5,5 g 6-karboxy-2'-methoxy-5'-methylflavonu, t. t. 246 až 247 °C.

## P ř í k l a d 25

K 27 g /2-hydroxy-5-karboxybenzoyl/pyrazinoylmethanu se přidá 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 200 ml kyseliny octové při teplotě varu a směs se vaří 1 hodinu. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a promyje vodou a potom ethanolem, čímž se získá 17,8 g 6-karboxy-2-/2'-pyrazinyl/chromonu, t. t. >350 °C.

Analogickým postupem byly připraveny tyto sloučeniny:

6-karboxy-2-/2'-thienyl/chromon, t.t. 301 až 304 °C,  
6-karboxy-2-/2'-furyl/chromin, t.t. 330 až 332 °C,  
6-karboxy-2-/2'-imidazolyl/chromon, t.t. 338 až 343 °C,  
6-karboxy-2-/2'-pyridyl/chromon, t.t. >300 °C,  
6-karboxy-2-/3'-pyridyl/chromon, t.t. >350 °C,  
6-karboxy-2-/4'-pyridyl/chromon, t.t. >350 °C;  
6-karboxy-2-/6'-methyl-2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 320 °C /rozkl./,  
6-karboxy-2-/5'-methyl-pyrazinyl/chromon, t.t. 316 až 319 °C,  
6-karboxy-2-/3'-pyridazinyl/chromon, t.t. >320 °C.

P ř í k l a d 26

Na 13 g /2-hydroxy-5-karboxybenzoyl/-/2-isopropoxybenzoyl/methanu se působí 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 150 ml ethanolu při teplotě varu po dobu 1 hodiny.

Po ochlazení se sraženina odfiltruje, promyje vodou a horkým ethanolem, čímž se získá 7,5 g 6-karboxy-2'-isopropoxyflavonu, t. t. 209 až 211 °C.

Analogicky se získají následující sloučeniny:

6-karboxy-2'-propoxyflavon, t.t. 201 až 203 °C,  
6-karboxy-2'-/2-methylpropoxy/flavon, t.t. 193 až 195 °C,  
6-karboxy-2'-butoxyflavon, t.t. 204 až 206 °C,  
6-karboxy-2'-ethoxyflavon, t.t. 225 až 227 °C,  
6-karboxy-2'-methoxyflavon, t.t. 265 až 267 °C.

P ř í k l a d 27

Na 12 g /2-hydroxy-5-karboxybenzoyl/-/4-fluorbenzoyl/methanu se působí 15 ml 57% chlorovodíkové kyseliny v 95 ml octové kyseliny při teplotě varu po dobu 30 minut.

Po ochlazení se sraženina odfiltruje, promyje vodou a horkým ethanolem, čímž se získá 6,9 g 6-karboxy-4'-fluorflavonu, t. t. 297 až 299 °C.

Analogickým postupem se získají tyto sloučeniny:

6-karboxy-2'-chlorflavon, t.t. 277 až 278 °C,  
6-karboxy-3'-fluorflavon, t.t. 314 až 316 °C.

P ř í k l a d 28

Postupem podle příkladu 25 za použití příslušných derivátů /2-hydroxy-5-karboxybenzoyl/-cinnamoylmethanu se získají následující sloučeniny:

6-karboxy-2-/beta-fenylvinyl/chromon, t.t. 273 až 275 °C,  
6-karboxy-2-/alfa-methyl-beta-fenylvinyl/chromon, t.t. 220 až 222 °C,  
6-karboxy-2-[beta-/4'-fluorfenyl/vinyl]chromon, t.t. >320 °C,  
6-karboxy-2-[beta-/3'-pyridyl/vinyl]chromon, t.t. >350 °C,  
6-karboxy-2-[beta-/4'-methylfenyl/vinyl]chromon, t.t. >320 °C.

P ř í k l a d 29

Na 9 g [2-hydroxy-5-/5-tetrazolyl/benzoyl]pyrazinoylmethanu se působí 90 ml 99% kyseliny mravenčí při teplotě varu po dobu 3 hodin.

Po ochlazení se sraženina odfiltruje, promyje vodou a horkým ethanolem, čímž se získá 4,8 g 6-/5-tetrazolyl/-2-/2'-pyrazinyl/chromonu, t.t.  $>310^{\circ}\text{C}$  /rozkl./.

Analogicky se získají tyto sloučeniny:

6-/5-tetrazolyl/-2'-pyridylchromon, t.t.  $>300^{\circ}\text{C}$  /rozkl./,  
 $\text{I}\bar{\text{C}}/\text{KBr}/$ :  $\nu_{\text{NH}}/\text{tetrazol}/$  3 100  $\text{cm}^{-1}$ , 2 700  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1 620  $\text{cm}^{-1}$ , 6-/5-tetrazolyl/-2'-isopropoxy-flavon, t. t. 293 až 295  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 30

Roztok složený z 8,6 g 2-N,N-diethylaminomethyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu a 12 g methyl-2-isopropoxybenzoátu v 50 ml dioxanu se pomalu přidává za míchání při teplotě místnosti k suspenzi 5,1 g methoxidu sodného v 20 ml dioxanu.

Směs se zahřívá na 80  $^{\circ}\text{C}$  po dobu 5 hodin, potom se zředí vodou, okyselí kyselinou octovou a extrahuje ethylacetátem.

Organická vrstva se promyje 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a potom vodou, odpaří se do sucha a potom krystalizuje z ethanolu, čímž se získá 9,1 g [2-hydroxy-5-/2-N,N-diethylaminoethoxykarbonyl/benzoyl]-/2-isopropoxybenzoyl/methanu, který se potom zahřívá pod zpětným chladičem 30 minut se 45 ml 99% kyseliny mravenčí.

Po ochlazení a zředění vodou a filtrací se oddělená sraženina krystalizuje z isopropyl-etheru, čímž se získá 6,9 g 6-/2-N,N-diethylamino-ethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavonu, t. t. 76 až 78  $^{\circ}\text{C}$ . Tento produkt se potom rozpustí ve 100 ml acetonu. Přidáním stechiometrického množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové se vysráží příslušný hydrochlorid, který se odfiltruje a důkladně promyje acetonem. Takto se získá 6,5 g hydrochloridu 6-/2-N,N-diethylamino-ethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavonu, t. t. 215 až 217  $^{\circ}\text{C}$ .

Obdobně se získají tyto sloučeniny:

6-/2-N,N-dimethylamino-ethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavon, t.t. 71 až 73  $^{\circ}\text{C}$ ,  
 6-/2-N,-pyrrolidinyl-ethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavon, t.t. 101 až 102  $^{\circ}\text{C}$ ,  
 6-/2-N-morfolino-ethoxykarbonyl/-2'-isopropoxyflavon, t.t. 133 až 135  $^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 31

Postupem podle příkladu 30 za použití příslušných 2-N,N-dialkylaminoethylesterů 3-acetyl-4-hydroxybenzoátu a methylpyrazinoátu se připraví následující sloučeniny:

6-/2-N,N-dimethylamino-ethoxykarbonyl/-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 116 až 118  $^{\circ}\text{C}$ ,  
 6-/2-N,N-diethylamino-ethoxykarbonyl/-2-/2'-pyrazinyl/chromon, t.t. 113 až 115  $^{\circ}\text{C}$ .

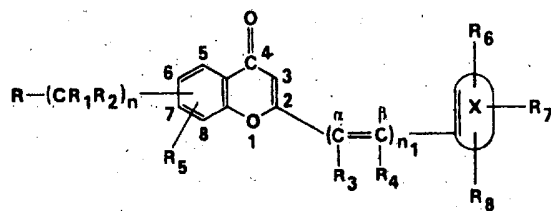
#### P ř í k l a d 32

Postupem podle příkladů 30 a 31 při vyjití z pivaloyloxymethyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoátu se připraví tyto sloučeniny:

6-pivaloyloxymethoxykarbonyl-2 -isopropoxyflavon, t.t. 102 až 104  $^{\circ}\text{C}$ ,  
 6-pivaloyloxymethoxykarbonyl-2-pyrazinylchromon, t.t. 137 až 142  $^{\circ}\text{C}$ .

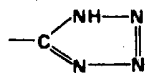
### P Ř E D M Ě T V Ý N Ā L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu obecného vzorce I

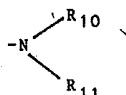


/I/,

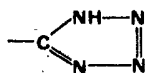
v němž  $n$  a  $n_1$  značí 0 nebo 1,  $R$  znamená buď /a/ kyanoskupinu, karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



nebo /b/ skupinu  $-\text{COR}_9$ , kde  $R_9$  značí skupinu  $-\text{NHOH}$  nebo skupinu vzorce



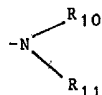
v níž  $R_{10}$  a  $R_{11}$  značí jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo když  $R_{10}$  značí atom vodíku, značí  $R_{11}$  též skupinu



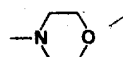
nebo skupinu obecného vzorce  $-\text{CH}-\text{COOH}$ , kde  $R_{12}$  značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy

$R_{12}$

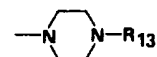
uhlíku, nebo  $R_{10}$  a  $R_{11}$  společně s přilehlým atomem dusíku tvoří N-pyrrolidinovou, piperidinovou nebo morfolinovou skupinu, nebo /c/ skupinu obecného vzorce  $-\text{COOR}_{13}$ , kde  $R_{13}$  značí alkyl nebo alkenyl s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou atomem halogenu, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, fenylem, popřípadě substituovaným hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyanoskupinou, skupinou obecného vzorce



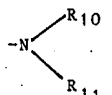
kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo skupinou  $-\text{OR}_{14}$  a/nebo  $-\text{OCOR}_{14}$ , kde  $R_{14}$  značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce



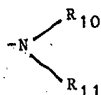
nebo



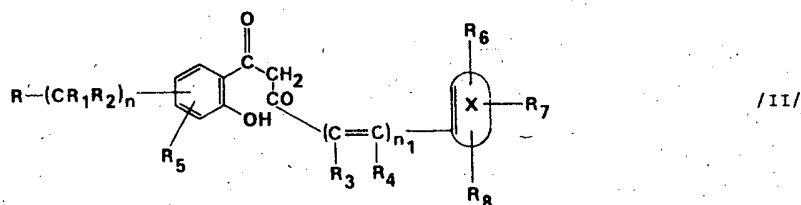
kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam,  $R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$  a  $R_4$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, aryl se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, atom halogenu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu a kyanoskupinu,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_8$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají jednotlivě buď /a/ atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, anebo skupinu



kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /b/ skupinu  $-O/m-R_{13}$ , kde  $m$  je 0 nebo 1 a  $R_{13}$  má shora uvedený význam, nebo /c/ skupinu  $-O-CO-R_{15}$ , kde  $R_{15}$  má význam uvedený u  $R_{13}$  nebo značí skupinu

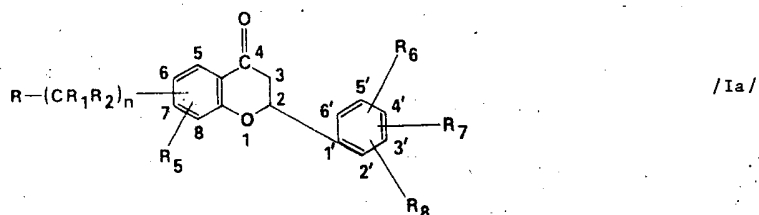


kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /d/ skupinu  $-S-R_{13}$ , kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam, přičemž  $R_7$  a  $R_8$ , jsou-li vázány na sousedních atomech uhlíku, tvoří popřípadě dohromady methylenedioxy skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo propylenedioxy skupinu,  $X$  znamená fenyl nebo 5- nebo 6členný heteromonocyklický zbytek, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu, s 1 až 2 heteroatomy, tvořené atomem dusíku, síry a/nebo kyslíku, přičemž obsahuje-li zbytek  $X$  atom dusíku, je popřípadě tento atom dusíku vázán k atomu kyslíku jako N-oxid, a skupina  $R-(CR_1R_2)_n-$  je v poloze 6 nebo 7 benzopyronového kruhu, kromě sloučenin, u nichž skupina  $X$  značí fenyl,  $n$  a  $n_1$  jsou nula,  $R_5$ ,  $R_6$  a  $R_7$  značí jednotlivě atom vodíku,  $R$  v poloze 6 je karboxy skupina,  $R_8$  značí atom vodíku, nebo je-li v poloze 3' nebo 4' fenylu, značí  $R_8$  hydroxy skupinu, methoxy skupinu nebo atom chloru, bromu nebo jodu, a s dalším vyloučením skupiny sloučenin zahrnující 6-karboxy-3',4'-methylenedioxy-7-hydroxyflavon, 6-karboxy-5-ethoxy-4'-methoxyflavon, 7-karboxyflavon, 7,4'-dimethoxyflavon-6-yloctová kyselina, 6-flavonyloctová kyselina, 7-flavonyloctová kyselina, 7-kyanoflavon, 7-methoxykarbonylflavon, 7-ethoxykarbonylflavon, 7-karboxamidoflavon, 7-methoxy-6-kyanoflavon, 7-methoxy-6-karboxyflavon, 7,4'-dimethoxy-6-kyanoflavon a 7,4'-dimethoxy-6-karboxyflavon, a jejich farmaceuticky vhodných solí a optických isomerů, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II

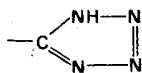


ve kterém  $n$ ,  $n_1$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  a  $X$  mají shora uvedený význam, při teplotě 20 až 120 °C, popřípadě v přítomnosti kyselých katalyzátorů a inertního rozpouštědla, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I přemění na její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo se popřípadě směs optických isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu obecného vzorce Ia



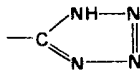
v němž  $n$  je nula nebo 1,  $R$  značí buď /a/ kyanoskupinu, karboxy skupinu nebo skupinu vzorce



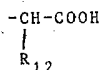
nebo /b/ skupinu  $-COR_9$ , kde  $R_9$  značí skupinu  $-NHOH$  nebo skupinu obecného vzorce



kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo, značí-li  $\text{R}_{10}$  atom vodíku, značí  $\text{R}_{11}$  popřípadě skupinu



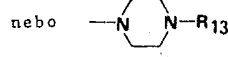
nebo skupinu obecného vzorce



kde  $\text{R}_{12}$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  tvoří s přílehlým atomem dusíku N-pyrrolidinovou, piperidinovou nebo morfolinovou skupinu, nebo /c/ skupinu  $-\text{COOR}_{13}$ , kde  $\text{R}_{13}$  je alkenylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována alespoň jednou atomem halogenu, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, fenylou skupinou popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, skupinou obecného vzorce



kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  mají shora uvedený význam, skupinou obecného vzorce  $-\text{OR}_{14}$  a/nebo skupinou obecného vzorce  $-\text{OCOR}_{14}$ , kde  $\text{R}_{14}$  je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina vzorce



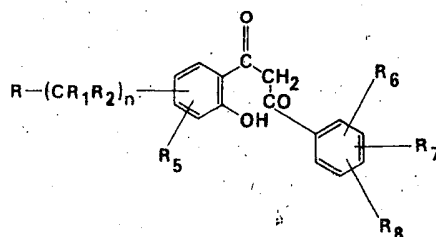
kde  $\text{R}_{13}$  má shora uvedený význam,  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku nebo methylskupinu,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$ , jež mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě /a/ atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /b/ skupinu obecného vzorce  $-\text{O}/_m\text{---R}_{13}$ , kde  $m$  je 0 nebo 1 a  $\text{R}_{13}$  má shora uvedený význam, nebo /c/ skupinu obecného vzorce  $-\text{O---CO---R}_{15}$ , kde  $\text{R}_{15}$  má význam uvedený u  $\text{R}_{13}$  nebo značí skupinu obecného vzorce



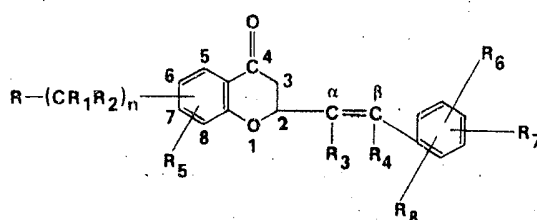
kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /d/ skupinu obecného vzorce  $-\text{S---R}_{13}$ , kde  $\text{R}_{13}$  má shora uvedený význam, přičemž jsou-li skupiny  $\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$  vázány na sousední atomy uhlíku, tvoří popřípadě dohromady methylenedioxy skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo propylenedioxy skupinu a zbytek  $\text{R---CR}_1\text{R}_2/_n\text{---}$  je v poloze 6 nebo 7 benzopyronového jádra, kromě sloučenin vyloučených v bodě 1, a farmaceuticky přijatelných solí a optických isomerů sloučenin obecného vzorce Ia, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IIa



/IIa/

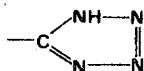
ve kterém  $n$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_8$  mají shora uvedený význam, při teplotě 20 až 120 °C, popřípadě v přítomnosti kyselých katalyzátorů a inertního rozpouštědla, a získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce Ia, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce Ia přemění na její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo se popřípadě směs optických isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu obecného vzorce Ib

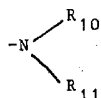


/Ib/

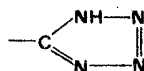
v němž  $n$  je nula nebo 1,  $R$  značí buď /a/ kyanoskupinu, karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



nebo /b/ skupinu  $-COR_9$ , kde  $R_9$  je skupina  $-NHOH$  nebo skupina obecného vzorce



kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo, značí-li  $R_{10}$  atom vodíku, znamená  $R_{11}$  popřípadě skupinu



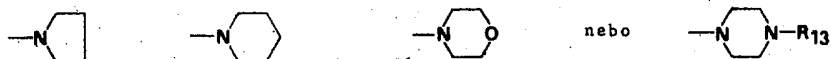
nebo skupinu obecného vzorce  $-CH(R_{12})COOH$ , kde  $R_{12}$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6



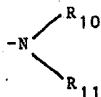
atomy uhlíku, nebo  $R_{10}$  a  $R_{11}$  tvoří s přilehlým atomem dusíku N-pyrrolidinovou, piperidinovou nebo morfolinovou skupinu, nebo /c/ skupinu  $-COOR_{13}$ , kde  $R_{13}$  je alkylová nebo alkenylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná alespoň jednou atomem halogenu, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, fenylskupinou popřípadě hydroxyskupinou substituovanou fenylskupinou, skupinou obecného vzorce



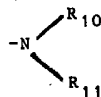
kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, skupinou obecného vzorce  $-OR_{14}$  a/nebo skupinou obecného vzorce  $-OCOR_{14}$ , kde  $R_{14}$  je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina vzorce



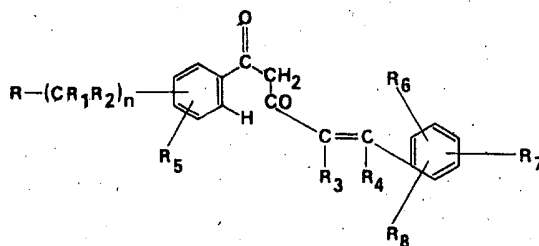
kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam,  $R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R_3$  a  $R_4$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_8$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě buď /a/ atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /b/ skupinu obecného vzorce  $-O/R_{13}$ , kde  $m$  je nula nebo 1 a  $R_{13}$  má shora uvedený význam, nebo /c/ skupinu obecného vzorce  $-O-CO-R_{15}$ , kde  $R_{15}$  má význam uvedený u  $R_{13}$  nebo značí skupinu obecného vzorce



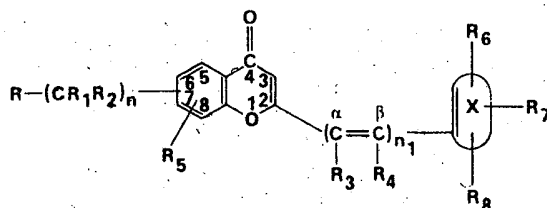
kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /d/ skupinu obecného vzorce  $-S-R_{13}$ , kde  $R_{13}$  má shora uvedený význam, přičemž  $R_7$  a  $R_8$ , jsou-li vázány na sousedních atomech uhlíku, tvoří popřípadě dohromady methyldioxyskupinu, ethyldioxyskupinu nebo propyldioxyskupinu, a zbytek  $R-(CR_1R_2)_n-$  je v poloze 6 nebo 7 benzopyronového jádra, kromě sloučenin vyloučených v bodě 1, a farmaceuticky přijatelných solí a optických isomerů sloučenin obecného vzorce Ib, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IIb



/IIb/

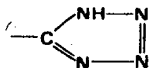
ve kterém  $n$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  mají shora uvedený význam, při teplotě 20 až 120 °C, popřípadě v přítomnosti kyselých katalyzátorů a inertního rozpouštědla, a získaná sloučenina obecného vzorce Ib se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce Ib, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce Ib přemění na její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo se popřípadě směs optických isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 5,6-benzo-gama-pyronu obecného vzorce Ic



/Ic/

ve kterém  $n$  a  $n_1$  je nula nebo 1,  $R$  značí buď /a/ kyanoskupinu, karboxyskupinu nebo skupinu vzorce

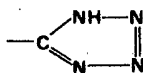


nebo /b/ skupinu  $-\text{COR}_9$ , kde  $R_9$  je skupina  $-\text{NHOH}$  nebo

skupina obecného vzorce

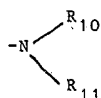


kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo, je-li  $R_{10}$  atom vodíku, značí  $R_{11}$  popřípadě skupinu

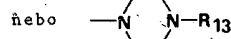


nebo skupinu obecného vzorce  $-\text{CH}(\text{R}_{12})\text{COOH}$ , kde  $R_{12}$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až

6 atomy uhlíku, nebo popřípadě  $R_{10}$  a  $R_{11}$  tvoří společně s přilehlým atomem dusíku N-pyrrolidinovou, piperidinovou nebo morfolinovou skupinu, nebo /c/ skupinu  $-\text{COOR}_{13}$ , kde  $R_{13}$  je alkylová nebo alkenylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná alespoň jednou atomem halogenu, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, fenylem popřípadě hydroxylem substituovaným fenylem, skupinou obecného vzorce

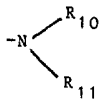


kde  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mají shora uvedený význam, skupinou obecného vzorce  $-\text{OR}_{14}$ , a/nebo skupinou obecného vzorce  $-\text{OCOR}_{14}$ , kde  $R_{14}$  je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina vzorce

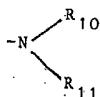


kde

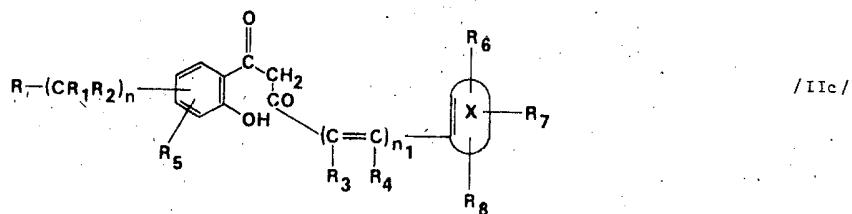
$R_{13}$  má shora uvedený význam,  $R_1$  a  $R_2$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R_3$  a  $R_4$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_8$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě buď /a/ atom vodíku nebo halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /b-/ skupinu obecného vzorce  $-\text{O}/\text{m}-\text{R}_{13}$ , kde m je nula nebo 1 a  $\text{R}_{13}$  má shora uvedený význam, nebo /c-/ skupinu obecného vzorce  $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_{15}$ , kde  $\text{R}_{15}$  má význam uvedený u  $\text{R}_{13}$  nebo značí skupinu obecného vzorce



kde  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{11}$  mají shora uvedený význam, nebo /d-/ skupinu obecného vzorce  $-\text{S}-\text{R}_{13}$ , kde  $\text{R}_{13}$  má shora uvedený význam, přičemž  $\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$ , jsou-li vázány na sousední atomy uhlíku, tvoří po případě dohromady methylenedioxy skupinu, ethylenedioxy skupinu nebo propylenedioxy skupinu, X značí 5- nebo 6členný heteromonocyklický zbytek s alespoň jednou dvojnou vazbou a s jedním nebo dvěma heteroatomy tvořenými dusíkem, sírou a/nebo kyslíkem; přičemž je-li X dusíkový zbytek, je popřípadě atom dusíku vázán na atom kyslíku za tvorby N-oxidu, a zbytek  $\text{R}-\text{CR}_1\text{R}_2/\text{n}$  je v poloze 6 nebo 7 benzopyronového jádra, kromě sloučenin vyloučených v bodě 1, a farmaceuticky přijatelných solí a optických isomerů sloučenina obecného vzorce Ic, vyznačujících se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IIc



ve kterém n,  $n_1$ , R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  a X mají shora uvedený význam, při teplotě 20 až 120 °C, popřípadě v přítomnosti kyselých katalyzátorů a inertního rozpouštědla, a získaná sloučenina obecného vzorce Ic se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce Ic, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce Ia přemění na její farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo se popřípadě směs optických isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako kyselého katalyzátoru používá kyseliny chlorovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny mravenčí.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako inertního rozpouštědla používá methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu, kyseliny octové a jejich směsí.