



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202084

(11)

(B2)

/22/ Přihlášeno 30 08 77
/21/ /PV 1859-79/

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

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 12 82

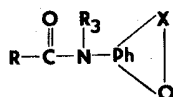
(72) Autor vynálezu FERRINI PIER GIORGIO dr., BINNINGEN /ŠVÝCARSKO/

(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ /ŠVÝCARSKO/

(54) Způsob výroby nových derivátů benzopyranu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů benzopyranu obecného vzorce I



(I)

v němž

R znamená hydroxymethylovou skupinu,

Ph znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která obsahuje skupinu R-CO-NR₃- a která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxykupinou nebo/a halogenem,

X znamená skupinu vzorce -CO-CR₁=CR₂-, ve které R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykem s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxykupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxykupinou nebo/a halogenem substituovaný fenyllový nebo pyridylový zbytek nebo znamenají společně 3- až 5členný alkylenný zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku a

R₂ může znamenat také alkoxykupinu, nebo alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a

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

ve volné formě nebo ve formě solí.

Skupinu $R-CO-NR_3$ obsahující 1,2-fenylenová skupina Ph může kromě této skupiny obsahovat ještě alespoň jeden, například jeden nebo dva, další substituenty, jakožto které přicházejí v úvahu například alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jako dále uvedený, například methyl, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako dále uvedená, například methoxy skupina, a halogeny, jako dále uvedená, například chlor.

3- až 5členný alkylenový zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku může být přímý nebo rozvětvený a je představován například 1,3-propylenovým zbytkem, 1,4-butylenovým zbytkem, 1,5-pentylenovým zbytkem nebo 2- nebo 3-methyl-1,4-butylenovým zbytkem.

Popřípadě, jak uvedeno, substituovaným fenylem nebo pyridylovým zbytkem je například popřípadě methylem, methoxyskupinou nebo chlorem substituovaný fenyl nebo pyridyl.

Pro shora uvedené a dále uvedené platí:

Popřípadě, jak uvedeno, substituovaným fenylem, jakož i fenylem v případně substituované benzoylové skupině je například popřípadě jednou nebo několikrát, například jednou nebo dvakrát substituovaný fenyl, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu především alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogeny, například jak jsou uvedeny dále, jakož i hydroxy skupina, jako je fenyl, o-, m- nebo p-tolyl, o-, m- nebo p-anisyl, o-, m- nebo p-chlorfenyl nebo 2,4-, 3,5- nebo 2,6-dichlorfenyl.

Popřípadě, jak uvedeno, substituovaným pyridylovým zbytkem je například případně jednou nebo několikrát substituovaný pyridylový zbytek, jako 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl nebo 6-methoxy-2-pyridyl.

Alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a může být vázán v libovolné poloze, jako je methyl, ethyl, propyl nebo n-butyl nebo dále isopropyl, sek. nebo isobutyl.

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

Alkanoylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku obsahuje především až 4 atomy uhlíku a může mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je skupina acetylová, propionyllová, butyrylová nebo isobutyrylová.

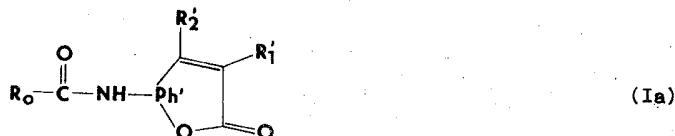
Halogenem je například halogen s atomovým číslem až do 35, jako je fluor, chlor nebo brom.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména vykazují antialergické účinky, které byly prokázány například na kryse v dávkách od asi 1 až do asi 100 mg/kg při orální aplikaci při testu na pasivní kožní anafylaxi (reakce PCA), který byl prováděn analogicky podle metody, kterou popsali Goose a Blair, Immunology, sv. 16, str. 749 (1969), přičemž pasivní kožní anafylaxe byla vyvolána způsobem, který popsal Ovary, Progr. Allergy, sv. 5, str. 459 (1958). Uvedené látky způsobují dále inhibici imunologicky indukovaného uvolňování histaminu, například z peritoneálních buněk krys infikovaných in vitro Nippostrongylus brasiliensis (srov. Dukor a další, Intern. Arch. Allergy (1976) v tisku). Dále jsou zmíněné látky vysoce účinné při různých bronchokonstrikčních modelech, jak se dá prokázat například v rozmezí dávky od asi 1 do asi 3 mg/kg i. v. pomocí bronchokonstrikce u krysy, která byla vyvolána IgE-protilátkou a v rozsahu dávek od asi 1 mg/kg i. v. pomocí

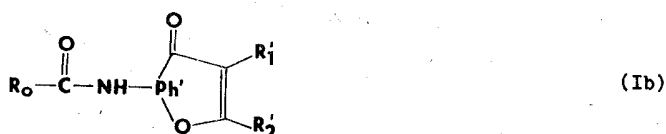
bronchokonstrikce u morčete, která byla vyvolána IgG-protilátkou. Sloučeniny podle vynálezu jsou tudíž použitelné jako prostředky k potlačování alergických reakcí, například k léčbě a profylaxi alergických onemocnění, jako je astma, a to jak astma vyvolané vnějšími faktory, tak i astma vyvolané vnitřními faktory, nebo dalších alergických onemocnění, jako je senná rýma, zánět spojivek, kopřivka a ekzémy.

- Vynález se týká především sloučenin obecného vzorce I, v němž
- R znamená hydroxymethylovou skupinu,
- Ph znamená skupinu $R-CO-NR_3$ - obsahující, popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu,
- X znamená skupinu $-CO-CR_1=CR_2$, ve které R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako acetyl, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl, nebo popřípadě, jak uvedeno dále, substituovaný fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek nebo společně představují tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu a
- R_2 může znamenat také hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, a
- R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty fenylového zbytku 1,2-fenylenové skupiny Ph a pyridylového zbytku přicházejí v úvahu alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl, alkoxy-skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, halogen, jako chlor a hydroxyskupina,
- ve volné formě nebo ve formě soli.

Vynález se dále týká zejména jednak sloučenin obecného vzorce Ia



a jednak sloučenin obecného vzorce Ib



v nichž

- R znamená hydroxymethylovou skupinu,
- Ph' znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_0-CO-NH-$ a která je navíc popřípadě substituována, jak uvedeno dále,
- R_1 a R_2 znamenají společně tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu nebo

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

R_2' znamená některý z významů uvedených pro R_1' nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, přičemž jako substituenty případně substituované 1,2-fenylénové skupiny Ph' a substituovaného fenylového a pyridylového zbytku R_1' nebo/a R_2' přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylová skupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, halogen, jako chlor nebo/a hydroxyskupina,

vždy ve volné formě nebo ve formě soli.

Vynález se týká především jednak sloučenin obecného vzorce Ia, v němž R_O znamená hydroxymethylovou skupinu,

Ph' znamená 1,2-fenylénovou skupinu, která obsahuje skupinu $R_O-CO-NH-$ a která je v některé z volných poloh popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo hydroxyskupinou,

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

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

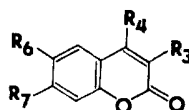
a jednak sloučenin obecného vzorce Ib, v němž

R a Ph' mají shora uvedené významy a

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

ve volné formě nebo ve formě soli.

Vynález se týká zcela zvláště sloučenin obecného vzorce Ic



(Ic)

v němž

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

a druhý znamená vodík, a

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

ve volné formě nebo ve formě soli.

Nové sloučeniny se mohou vyrábět o sobě známým způsobem.

Výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá například v tom, že se ve sloučenině obecného vzorce II



v němž

R_3 , Ph a X mají shora uvedený význam a

R' znamená zbytek, který je redukčně převeditelný na hydroxymethylovou skupinu vzorce RCO-NR_3- ,

hydrolyzuje skupina R' na hydroxymethylovou skupinu vzorce RCO-NR_3- , načež se popřípadě takto získaná sloučenina přemění na jinou sloučeninu vzorce I.

Skupinou, která je redukčně převeditelná na hydroxymethylovou skupinu, je například popřípadě hydratovaná formylová skupina. Tato skupina se může tvořit také za reakčních podmínek, například z karboxylové skupiny, popřípadě přítomné ve formě soli, například ve formě sodné soli nebo přítomné ve formě anhydridu nebo esteru, jako například ve formě halogen-, například chlor- nebo bromkarbonylové skupiny, nebo ve formě smíšeného anhydridu s difenylfosforečnou kyselinou nebo ve formě nižšího alkylesteru, například methylesteru nebo isopropylesteru. Redukce takovýchto skupin se provádí obvyklým způsobem. V případě halogenkarbonylové skupiny se používá výhodně vodíku, který je katalyticky aktivován například paládiumem na nosiči, jako na síranu barnatém, popřípadě v přítomnosti kokatalyzátoru obsahujícího síru, jako thiomocoviny. Anhydridy s difenylfosforečnou kyselinou se mohou redukovat výhodně za použití nadbytku natriumboranátu. Karboxylové skupiny přítomné ve formě soli se redukuje výhodně boranem, jako diboranem nebo boran-etherovým komplexem, například boranem v tetrahydrofuranu, zatímco karboxylové skupiny přítomné ve formě esteru se redukuje výhodně natriumanilinborhydridem, který se získá reakcí natriumborhydridu s acetanilidem v pyridinu.

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

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

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

Alkylačními činidly s 1 až 7 atomy uhlíku jsou například reaktivní esterifikované alkanoly s 1 až 7 atomy uhlíku, jako alkanoly s 1 až 7 atomy uhlíku esterifikované minerální kyselinou, například kyselinou jodovodíkovou, chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou nebo kyselinou sírovou, organickou sulfonovou kyselinou, například p-toluen-, p-brombenzen-, benzen-, methan-, ethan- nebo ethensulfonovou kyselinou, nebo fluorsulfonovou kyselinou, jakož i diazoalkany s 1 až 7 atomy uhlíku. Jako etherifikační činidla lze uvést zejména alkylchloridy s 1 až 7 atomy uhlíku, odpovídající jodidy a bromidy, například methyljodid, dialkylsulfáty s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylech, například dimethyl- nebo diethylsulfát nebo methylfluorsulfonát, alkylsulfonáty s 1 až 7 atomy uhlíku, jako jsou alkylsulfonáty s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylsulfonát, p-toluen-, p-brombenzen-, methan- nebo ethansulfonát, jako i diazomethan.

Tato reakce se může provádět obvyklým způsobem, při reakci s diazoalkanem s 1 až 7 atomy uhlíku například v inertním rozpouštědle, jako v etheru, například v tetrahydrofuranu, nebo při použití reaktivních esterifikovaných alkanolů s 1 až 7 atomy uhlíku, například v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, jako anorganické báze, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo terciární nebo kvartérní dusíkaté báze, například pyridinu, alfa-pikolinu, chinolinu, triethylaminu nebo tetraethyl- nebo benzyltriethylamoniumhydroxidu, nebo/a rozpouštědle obvyklém pro příslušnou reakci, které může být představováno také nadbytkem alkylhalogenidu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfátu s 1 až 7 atomy uhlíku, které se používají například pro etherifikaci, nebo/a jako bazického kondenzačního činidla používané terc. dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, popřípadě za zvýšené teploty. Doporučit lze zejména metylaci pomocí methyljodidu ve směsi amylalkoholu a uhličitanu draselného při teplotě varu.

Obráceně je také možno alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku ve významu R_0 přeměnit na hydroxy skupinu, například v přítomnosti kyselého činidla, kyseliny halogenovodíkové, například kyseliny jodovodíkové, v inertním rozpouštědle, například v ethanolu nebo kyselině octové.

Dále je možno ve sloučenině získané postupem podle vynálezu nahradit alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu nebo/a především R_1 vodíkem. Tak lze alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou benzoylovou skupinu odštěpit obvyklým způsobem, jako působením bazických činidel, jako alkálií, například zředěného hydroxidu sodného nebo především roztoku uhličitanu sodného, výhodně asi 5% roztokem uhličitanu sodného.

Nové sloučeniny se mohou, vždy podle volby výchozích látek a pracovních postupů, vyskytovat ve formě některého z možných isomerů nebo jejich směsi, například ve formě isomerů co do orientace X, dále vždy podle počtu asymetrických atomů uhlíku jako čisté optické isomery, jako antipody nebo jako směsi isomerů, jako racemáty, směsi diastereoisomerů nebo jako směsi racemátů.

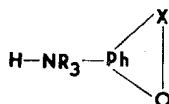
Získané směsi isomerů s přihlédnutím k orientaci X, směsi diastereomerů a směsi racemátů se mohou dělit na základě fyzikálně chemických rozdílných složek známým způsobem na čisté isomery, diastereomery nebo racemáty, například chromatografií nebo/a frakční krystalizací.

Získané racemáty se dají dále podle známých metod rozložit na optické antipody, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů, nebo reakcí kyselého reakčního produktu s opticky aktivní bází, která tvoří s racemickou kyselinou soli a rozdělením tímto způsobem získaných solí, například na základě jejich rozdílné rozpustnosti, na diastereomery, ze kterých se mohou působením vhodných činidel uvolnit antipody. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se jako výchozí látky používá sloučeniny, která byla získána jako meziprodukt na libovolném stupni postupu a provedou se chybějící stupně, nebo při nichž se výchozí látka používá ve formě soli nebo/a racemátu, popřípadě antipodů, nebo se zejména tvoří za reakčních podmínek.

Výchozí látky jsou známe, nebo se mohou, pokud jsou nové, vyrábět o sobě známými metodami.

Tak lze výchozí látky obecného vzorce II vyrábět například tím, že se na sloučeninu obecného vzorce III

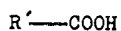


(III)

v němž

Ph, R_3 a X mají shora uvedené významy,

nebo na její adiční sůl s kyselinou působí příslušnou kyselinou, například kyselinou obecného vzorce IV



(IV)

v němž

R' má shora uvedený význam,

nebo s jejich funkčním derivátem.

Funkčními deriváty kyselin vzorce IV jsou především esterifikované, amidované nebo anhydridisované karboxylové skupiny, jako nižší alkoxykarbonyl, popřípadě substituovaný karbamoyl, například karbamoyl nebo imidazolyl-1-karbonyl, nebo halogenkarbonyl, například chlor-, nebo bromkarbonyl, nebo deriváty kyseliny obsahující skupinu vzorce $-\text{CON}_3$ nebo $\text{CON}_2^+ \text{Hal}^-$. Jako příklady kyseliny vzorce IV a jejich funkčních derivátů lze zejména uvést: kyselinu šťavelovou, oxalylhalogenidy, jako oxalylchlorid nebo oxalylbromid, (nižší)alkylesterchloridy a di(nižší)alkylestery šťavelové kyseliny, nižší alkylester di(nižší)alkoxyoctové kyseliny, jako ethylester, například ethylester diethoxyoctové kyseliny, halogenacetanhydridy, jako chloracetanhydrid nebo chloracetylchlorid a kyselinu vinnou, popřípadě anhydrid 2,3-diacetoxyjantarové kyseliny, dále cinnamoylchlorid.

Reakce sloučenin vzorce III s kyselinami vzorce IV a jejich deriváty se může provádět obvyklým způsobem, například v přítomnosti činidla vázajícího vodu, jako anhydridu kyseliny, například kysličníku fosforečného, nebo dicyklohexylkarbodiimidu, nebo kondenzačního činidla, například kyselého nebo zásaditého kondenzačního činidla, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, nebo hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu. Při reakci s anhydridem kyseliny, jako s chloridem kyseliny, se výhodně používá jako kondenzačního činidla organické dusíkaté báze. Reakce s karboxylovými kyselinami se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázajícího vodu. Podle potřeby se pracuje vždy v inertním rozpouštědle, při teplotě místnosti nebo za chlazení nebo za zahřívání, například v rozmezí teplot od asi 0 až do asi 100 °C, v uzavřené nádobě nebo/a pod inertním plynem, například dusíkem.

Při postupu podle vynálezu se výhodně používá takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, které byly na začátku označeny jako zvláště cenné.

Předložený vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vzorce I podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky použitelnou sůl. U farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedná o takové, které jsou určeny pro topikální a lokální, jakož i enterální, jako orální nebo rektální, jakož i parenterální aplikaci a k inhalaci pro teplokrevné jedince a obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Dávka účinné látky závisí na druhu teplokrevného jedince, na stádiu a individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

Nové farmaceutické přípravky obsahují například od asi 10 do asi 95 %, výhodně od asi 20 do asi 90 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu jsou například takové, které se vyskytují ve formě aerosolu nebo sprayů nebo v dávkovatelných jednotkách, jako je dražé, tablety, kapsle nebo čípky, dále ampule.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísících, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak je možno získat farmaceutické přípravky pro orální aplikaci tím, že se účinná

látku kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje, a směs, popřípadě granulát, je-li to žádoucí nebo je-li to nutné, po přidání vhodných pomocných látek, se zpracuje na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, přípravky na bázi celulózy nebo/a fosforečnanů vápenatých, například fosforečnan vápenatý nebo střední fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatělý škrob, například zmazovatělý kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob nebo bramborový škrob, želatina, tragant, methylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidon, nebo/a popřípadě látky umožňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný. Pomocnými prostředky jsou především prostředky k regulaci tekutosti a lubrikátory, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které jsou popřípadě rezistentní vůči žaludeční šťávě, přičemž obsahují kromě jiného koncentrované roztoky cukrů, které mohou ještě obsahovat popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a kysličník titaničitý. Používá se roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel nebo k výrobě povlaků rezistentních vůči žaludeční šťávě, roztoků vhodných přípravků na bázi celulózy, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. K tabletám nebo povlakům jader dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími, orálně aplikovatelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako je glycerin nebo sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojidla, jako jsou škroby, kyseliny stearové, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základová hmota pro přípravu čípků se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou; jako základové hmoty přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci se hodí především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve vodě rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, jako jsou odpovídající olejovité suspenze pro injekční aplikaci, přičemž se používá vhodných lipofilních rozpouštědel nebo prostředků, jako jsou mastné oleje, například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, jako je například ethyloléat nebo triglyceridů nebo vodné suspenze vhodné pro injekční aplikaci, které obsahují látky zvyšující viskozitu, jako je například natriumkarboxymethylcelulóza, sorbit nebo/a dextran a popřípadě také stabilizátory.

Inhalačními přípravky pro léčení dýchacích cest nasální nebo bukalní aplikací jsou například aerosoly nebo sprays, které mohou obsahovat farmakologicky účinnou látku dispergovanou ve formě pudru nebo ve formě kapek roztoku nebo suspenze. Přípravky s vlastnostmi dispergovaného pudru obsahují kromě účinné látky obvykle kapalný propellant s teplotou varu nižší než je teplota místnosti a popřípadě nosné látky, jako jsou kapalné nebo pevné neionogenní nebo anionické povrchově aktivní prostředky nebo/a pevná ředidla. Přípravky, ve kterých je farmakologicky účinná látka přítomna v roztoku, obsahují kromě této účinné látky vhodný propellant, dále, pokud je to nutné, přídavné rozpouštědlo nebo/a stabilizátor. Místo

propelantu se může používat také vzduch pod tlakem, přičemž se tento tlakový vzduch může získávat pomocí vhodných stlačovacích a uvolňovacích zařízení podle potřeby.

Farmaceutické přípravky pro topikální a lokální použití jsou například pro léčbu pokožky představovány koupelemi a krémy, které obsahují kapalnou nebo polopevnou emulzi oleje ve vodě nebo vody v oleji, a mastmi (přičemž tyto masti obsahují výhodně konzervační činidlo), pro léčbu očí jsou představovány očními kapkami, které obsahují účinnou látku ve vodném nebo olejovitém roztoku a očními mastmi, které se výhodně připravují ve sterilní formě, pro ošetřování nosu pudry, aerosoly a sprayi (podobně shora popsaným pro ošetřování dýchacích cest), jakož i hrubým pudrem, který se aplikuje rychlou inhalací nosními otvory, a nosními kapkami, které obsahují účinnou sloučeninu ve vodném nebo olejovitém roztoku, nebo pro lokální aplikaci k ošetření ústní sliznice bonbóny, které obsahují účinnou látku ve hmotě tvořené obecně z cukru a arabské gumy nebo tragantu, a ke které se mohou přidávat chuťové přísady, jakož i pastilkami, které obsahují účinnou látku v inertní hmotě, například ze želatiny a glycerinu nebo cukru a arabské gumy.

Vynález se rovněž týká použití nových sloučenin vzorce I a jejich solí jako farmakologicky účinných sloučenin, zejména jako antialergik, výhodně ve formě farmaceutických přípravků. Denní dávka, která se aplikuje teplokrevným jedincům o hmotnosti asi 70 kg, činí asi 200 až asi 1 200 mg.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuji. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

2,0 g surového 4-methyl-7-chloroxalylaminokumarinu se suspenduje ve 30 ml methanolu a k této suspenzi se po částech přidá celkem 0,4 g natriumborhydridu. Reakční směs se nechá míchat 24 hodin při teplotě místnosti, potom se přikape 10 ml vody, produkt se odfiltruje a suspenduje se ve 30 ml 5% vodného roztoku triethanolaminu. Směs se míchá 30 minut, potom se znovu zfiltruje a zbytek na filtru se promyje vodou. Získá se 4-methyl-7-hydroxyacetylaminokumarin o teplotě tání 252 až 254 °C.

Výchozí látku lze vyrobit například následujícím způsobem:

1,75 g 4-methyl-7-aminokumarinu se rozpustí ve směsi 30 ml methylformamidu a 1,1 g triethylaminu a k tomuto roztoku se přikape 1,2 g oxalylchloridu. Směs se míchá přes noc, potom se odpaří za sníženého tlaku k suchu, zbytek se promyje toluenem a vysuší se ve vakuové sušárně. Získá se asi 2,0 g surového 4-methyl-7-chloroxalylaminokumarinu, který je možno používat bez dalšího čištění.

Analogicky lze vyrobit též další sloučeniny spadající do rozsahu předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 2

Tablety, které obsahují 0,1 g 7-hydroxyacetylamino-4-methylkumarinu, se připraví následujícím způsobem:

Složení (pro 1 000 tablet):

7-hydroxyacetylamino-4-methylkumarin	100 g
laktóza	50 g
pšeničný škrob	73 g
koloidní kyselina křemičitá	13 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	2 g
mastek	12 g
voda	podle potřeby

7-hydroxyacetylamino-4-methylkumarin se smísí s jedním dílem pšeničného škrobu, laktózou a s koloidní kyselinou křemičitou a směs se proseje sítí. Další díl pšeničného škrobu se zmazovává pomocí pětinasobného množství vody na vodní lázni a shora uvedená prášková směs se prohněte s tímto zmazovatělným škrobem, až vznikne slabě plastická hmota. Plastická hmota se protlačí sítí o velikosti otvorů asi 3 mm, vysuší se a získaný suchý granulát se znovu protluče sítí. Potom se přimísí zbývající pšeničný škrob, mastek a hořečnatá sůl kyseliny stearové a získaná směs se slisuje na tablety o hmotnosti 0,25 g (opatřené rýhou).

P ř í k l a d 3

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

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

Výroba:

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

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů benzopyranu obecného vzorce I



v němž

R znamená hydroxymethylovou skupinu,

Ph znamená 1,2-fenylenovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy skupinou nebo/a halogenem,

X znamená skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{CR}_2-$, ve které

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy skupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy skupinou nebo/a halogenem substituovaný fenylový nebo pyridylový zbytek nebo znamenají společně 3- až 5členný alkylenový zbytek se 3 až 7 atomy uhlíku a

R_2 může znamenat také hydroxy skupinu, alkanoyloxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylem s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy skupinou nebo/a halogenem substituovanou benzoyloxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a

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

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



v němž

Ph, R_3 a X mají shora uvedené významy, a

R' znamená zbytek převeditelný redukcí na žádanou hydroxymethylovou skupinu,

nebo její soli redukuje skupina R' na hydroxymethylovou skupinu, načež se popřípadě takto získaná sloučenina přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo/a získaná solitvorná sloučenina se převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R' znamená popřípadě hydratovanou formylovou skupinu nebo popřípadě ve formě solí nebo ve formě halogenidu nebo v esterové formě přítomnou karboxylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se redukce provádí hydridem sodnaboritým, boranem, natriumanilinoborhydridem nebo katalyticky aktivovaným vodíkem.

4. Způsob podle bodu 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž

R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2,

Ph znamená skupinu $\text{R}-\text{CO}-\text{NR}_3-$ obsahující popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu,

X znamená skupinu $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{CR}_2-$, ve které R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě, jak uvedeno dále, substituovanou fenyllovou nebo pyridylovou skupinu nebo společně představují tri-, tetra- nebo pentamethylenovou skupinu a

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

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

příčemž jako substituenty fenyllové skupiny, 1,2-fenylenevé skupiny ve významu Ph a pyridylové skupiny přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen a hydroxyskupina.

5. Způsob podle bodu 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin vzorce II, v němž

R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2,

Ph znamená skupinu $-\text{R}-\text{CO}-\text{NH}-$ obsahující, popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenylenevou skupinu a

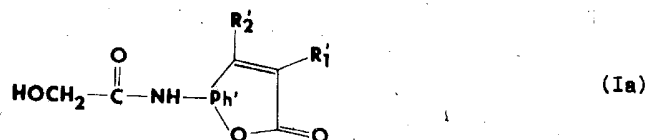
X znamená skupinu $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{CR}_2-$, ve které R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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

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

R_3 znamená vodík, a jako substituenty fenylové, 1,2-fenyleneové skupiny Ph a pyridylové skupiny přicházejí v úvahu alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen.

6. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ia



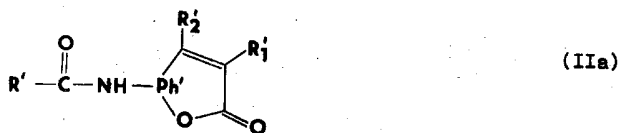
v němž

Ph' znamená skupinu R_0 -CO-NH- obsahující, navíc popřípadě jak uvedeno dále, substituovanou 1,2-fenyleneovou skupinu,

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

R_2 má význam uvedený pro symbol R_1 nebo znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako substituenty přidavně substituované 1,2-fenyleneové skupiny Ph' a substituovaného fenylového a pyridylového zbytku R_1 nebo/a R_2 přicházejí v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogen,

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce IIa



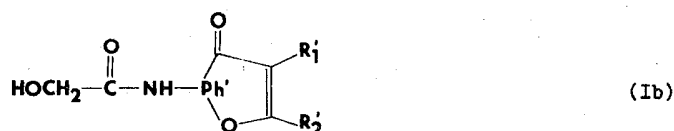
v němž

R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2,

Ph', R_1 a R_2 mají shora uvedené významy,

nebo její soli.

7. Způsob podle bodu 1 nebo 3, k výrobě derivátů benzopyranu obecného vzorce Ib



v němž

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

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

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

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IIb



v němž

Ph', R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a

R' má význam uvedený v bodu 1 nebo 2,

nebo soli této sloučeniny.

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



v němž

jeden ze zbytků R_6 a R_7 znamená skupinu vzorce $\text{HOCH}_2\text{-CO-NH-}$,

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

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

ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce IIe



v němž

R_3' má význam symbolu R_3 nebo znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4' má význam symbolu R_4 nebo znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

jeden ze zbytků R_6' a R_7' znamená skupinu $R'-CO-NH-$, kde
 R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2,

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

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3, k výrobě 4-methyl-7-hydroxycetylamínokumarinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R' má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, R_3 znamená vodík, skupina $R'-C(=O)-NH-$ je v p-poloze ke skupině X a Ph není navíc substituován, a R_1 znamená vodík a R_2 znamená methylovou skupinu.