

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
- LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

106681

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.11.75 (P. 185106)

Pierwszeństwo: 30.11.74 dla zastrz. 9, 18, 28,
39

16.05.75 dla zastrz. 8, 17, 27,

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76
38 Wielka Brytania

Opis patentowy opublikowano: 27.02.1982

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
N: 1-1

Int. Cl.² C07D 311/24

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Fisons Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2.

W przeszłości, sugerowano możliwość wykorzystania wielu pochodnych kwasu jednochromonokarboksylowego-2, pochodnych 2-jednochromono- (54H)-tetrazolu oraz pochodnych kwasu benzodwupiranokarboksylowego-2 do leczenia chorób wywoływanych reakcjami antygen – przeciwciało, np. dychawicy alergicznej (patrz np. brytyjskie opisy patentowe nr 1 024 645, 1 032 362, 1 049 289, 1 093 673, 1 223 690, 1 116 562, 1 147 976, 1 291 864, 1 389 227, 1 321 879, 1 368 243 oraz 1 362 782 i francuski opis patentowy nr 1 481 033. Godne uwagi pod tym względem są zwłaszcza brytyjskie opisy patentowe nr nr 1 029 213 i 1 230 087). Niektóre spośród tych związków wykazują aktywność w jednym lub kilku różnych testach farmakologicznych stosowanych zwykle w tego typu badaniach, lecz albo są słabo absorbowalne albo wykazywane przez nie inne własności są niezadawalające lub wręcz nieodpowiednie do tego, aby można było takie związki podawać doustnie. Pewna ilość pochodnych jednochromonowych nie nadaje się do podawania drogą wziewania, gdyż np. wywołuje podrażnienia lub ich działanie trwa nieodpowiednią ilość czasu. Odkryta w 1965 roku (brytyjski opis patentowy nr 1 144 905) bis-chromonowa pochodna chromonoglicerynianu sodowego znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu dychawicy alergicznej drogą wziewania. Jednakże metoda inhalacji posiada w pewnych przypadkach istotne wady np. powoduje konieczność stosowania skomplikowanych urządzeń do podawania leku lub wywołuje doświadczoną czasem przez astmatyków trudność w inhalowaniu proszków. Wynalazcy stwierdzili że niewielka, określona grupa pochodnych jednochromonowych jest łatwiej absorbowalna przy podawaniu doustnym i/lub posiada inne, bardziej korzystne własności niż bardzo do nich zbliżona budową grupa znanych już związków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R₃ oznacza atom wodoru, lub grupę alkiłową o 1–6 atomach węgla, R₅ oznacza atom wodoru grupę hydroksylową, grupę alkoksyłową o 1–6 atomach węgla, grupę alkanoiloksyłową o 2–6 atomach węgla, grupę alkenyloksylową o 2–6

atomach węgla, grupę nitrową, grupę $-NR_1R_2$, atom chlorowca, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksyłową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-CH=CH-$ lub $-O-(CH_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, natomiast trzeci z podstawników X lub Z oznacza grupę alkenylołą o 2–6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenylołą lub oznacza atom chlorowca grupę formylołą lub prostą, rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak hydroksyloła, atom chlorowca, grupa $-CO-$, grupa fenyloła lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla – trzeci z podstawników X lub Z może oznaczać atom wodoru, a R_1 i R_2 które mogą być takie same lub różne, oznaczają – każdy z osobna – atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, oraz jego dopuszczalne farmaceutycznie sole.

Według wynalazku, związku o wzorze 1, wytwarza się na drodze cyklizacji związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOH$ i OM lub atom chlorowca albo $-H$ i $-O-C(COOH)=CR_3COOH$ w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

Alternatywnie cyklizacji poddaje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOM$ i $-OM$ albo atom chlorowca albo $-H$ i $-O-C(COOM)=CR_3COOM$ w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się otrzymaną sól związku o wzorze 1 w związek o wzorze 1 lub w inną dopuszczalną farmakologicznie sól albo cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COD$ i $-OM$ lub atom chlorowca albo $-H$ i $-O-CD=CR_3D$ w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, D oznacza grupę, którą można zhydrolizować do grupy $-COOH$ a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego; hydrolizuje się grupę D do grupy $-COOH$ i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1, w farmakologicznie dopuszczalną sól albo cyklizuje się związek o wzorze 2, w którym R_5 , X, Y, i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-CO-CHR_3COD$ i $-OM$ albo atom chlorowca albo $-H$ i $-O-CD=CR_3D$, w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę, którą można utlenić do grupy $-COOH$, M oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, utlenia się grupę D do grupy $-COOH$ i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

W przypadku gdy A^2 oznacza grupę $-OM$, proces cyklizacji można prowadzić albo ogrzewając substrat, albo poddając go działaniu zasadowego lub obojętnego środowiska. Jednakże, najkorzystniej jest prowadzić cyklizację w obecności kwasu, na przykład kwasu chlorowodorowego, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, np. w etanolu. Reakcję można prowadzić w temperaturze od około 20° do $150^\circ C$. Korzystnie gdy grupę D stanowi grupa estrowa tj. niższy alkiloeter. W przypadku, gdy A^2 oznacza atom chlorowca, cyklizację można prowadzić w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, korzystnie w wysoko wrzącym rozpuszczalniku polarnym, takim jak pirydyna, dwumetyloformamid lub sześciometylofosforamid. Reakcję prowadzi się korzystnie przy użyciu silnej zasady, na przykład metalu alkalicznego, takiej jak wodorek sodu, korzystnie w temperaturze od około 80° do $200^\circ C$, w środowisku pozbawionym wolnego tlenu, np. w obojętnej atmosferze azotu.

Gdy A^1 i A^2 oznaczają $-H$ i $-O-CD=CR_3D$ proces cyklizacji można prowadzić poddając związek o wzorze 2 działaniu czynnika cyklizującego, np. środka odwadniającego, takiego jak kwas chlorosulfonowy, kwas polifosforowy lub kwas siarkowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku bezwodnym, w temperaturze od 0° do $100^\circ C$. Cyklizację można prowadzić również w następujący sposób: wolne grupy karboksylowe związku o wzorze 2 przeprowadza się w grupy karboksylowe, które następnie podstawia się na drodze międzycząsteczkowej reakcji Friedela-Craftsa.

Grupę D może stanowić np. grupa estrowa, np. ester alkilowy o 1–10 atomach węgla, grupa chlorku kwasowego, grupa amidowa lub grupa nitrylowa, tj. grupy, które można zhydrolizować do grupy $-COOH$. Hydrolizę można prowadzić w typowy sposób, na przykład w środowisku łagodnie zasadowym, przy użyciu na przykład węglanu sodowego, wodorotlenku sodowego lub kwaśnego węglanu sodowego, lub w środowisku kwasowym, przy użyciu na przykład mieszaniny wodnego roztworu dioksanu i kwasu chlorowodorowego lub bromowodoru w kwasie octowym. Hydrolizę można prowadzić w temperaturze od około $25^\circ C$ do $120^\circ C$, w zależności od rodzaju użytych związków. Alternatywnie – grupę D może stanowić grupa alkilowa, taka jak grupa metylowa lub hydroksymetylowa, grupa aryloalkenyloła taka jak grupa styryloła lub grupa acyloła, na przykład niższa grupa alkanoilowa, taka jak grupa acetyloła lub formyloła. Utlenianie można prowadzić

w zwykły sposób to znaczy taki, który nie spowoduje dodatkowych zmian w cząsteczce w stopniu mogącym wpływając na znaczne obniżenie wydajności pożądanego produktu. I tak, na przykład grupę alkilową lub hydroksymetylową można utleniać przy użyciu dwutlenku selenowego w wodnym roztworze dioksanu utrzymując mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną lub przy użyciu kwasu chromowego w wodnym roztworze kwasu octowego, utrzymując mieszaninę, w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Grupy aryloalkenylowe można utlenić przy użyciu na przykład obojętnego lub alkalicznego roztworu nadmanganianu potasowego w wodnym roztworze etanolu, natomiast grupy acylowe – przy użyciu na przykład kwasu chromowego lub wodnego roztworu podchlorynu, na przykład podchlorynu sodu. Grupę formylową można utlenić przy użyciu na przykład kwasu chromowego lub tlenku srebrowego.

Związki o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają grupy $-\text{COCHR}_3\text{COD}$ i $-\text{OM}$ lub atom chlorowca, można wytwarzać na drodze reakcji związku o wzorze 3, w którym R_3 , R_5 , X , Y , Z i M mają podane wyżej znaczenie, ze związkiem o wzorze $R_1\text{COD}$, w którym D ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza grupę łatwo odszczepialną, taką jak grupa alkoksylowa, atom chlorowca, grupa aminowa, alkiloaminowa, podstawiona grupa aminowa taka jak grupa arylosulfonyloaminowa, lub podstawiona grupa alkiloaminowa, reagująca z karbanionem grupy $-\text{COCH}_2\text{R}_3$ związku o wzorze 3 oraz w – razie potrzeby – hydrolizy uzyskanego związku do związku o wzorze 2. Preferowanymi związkami o wzorze 3 są szczawiany alkilu, takie jak szczawian etylu.

Związki o wzorze 2, w których A^1 i A^2 oznaczają grupy $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{CD}=\text{CHD}$ można wytwarzać w typowy sposób na drodze reakcji związku o wzorze 4, w którym R_5 , X , Y i Z mają wyżej podane znaczenie z acetylenodwukarboksylenem dwualkilu, po której może nastąpić – w razie potrzeby – hydroliza uzyskanego produktu. Związki o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają grupy: $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{CD}=\text{CR}_3\text{D}$, można wytwarzać na drodze reakcji związku o wzorze 4 z odpowiednim chlorowcofumaraniem o wzorze $\text{D}(\text{R}_3)\text{C}=\text{C}(\text{chlorowiec})\text{D}$, w którym R_3 i D mają wyżej podane znaczenie. Pochodne chlorowcofumaranowe można wytwarzać na drodze odwodorniania odpowiedniej pochodnej kwasu dwuchlorowcobursztynowego.

Związki o wzorach 3, $R'\text{COD}$ i 4 są albo związkami znanymi albo można je wytwarzać sposobami konwencjonalnymi.

Związki o wzorze 1 i wytwarzane niniejszym sposobem produkty pośrednie można wydzielać z zawierających je mieszanin poreakcyjnych typowymi sposobami.

Preferowane są związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, składającym się z 1–4 atomów węgla, taką jak grupa metylowa lub propylowa, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla taką jak grupa metoksylowa lub propoksylova, grupa acetoksylova, alkiloksylova, nitrowa, aminowa, grupę jedno lub dwualkiloaminową, w której część alkilowa składa się z 1–4 atomów węgla, taką jak grupa dwumetyloaminowa lub jednoetyloaminowa, atom chloru lub fluoru, grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, składającą się z 1–4 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, grupę hydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla taką jak grupa hydroksymetylowa lub grupę hydroksyalkoksylową o 1–4 atomach węgla taką jak grupa 2-hydroksypropoksylova; sąsiadująca ze sobą para podstawników X , Y i Z aa korzystnie para X i Y , tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, podstawiony ewentualnie jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru, prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1–8 atomach węgla taką jak grupa etylowa, n-propylowa, n-heksylowa, cykloheksylometylowa lub cyklopentylometylowa, grupę alkilową lub heksenylova 1, atom chlorowca taki jak atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla taką jak grupa 2-hydroksypropylowa, grupę chloroalkilową o 1–4 atomach węgla taką jak grupa chloropropylowa, grupę chlorohydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla taką jak grupa chlorohydroksypropylowa, grupę formylową, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla podstawioną grupą ketonową, taką jak grupa formylowa, propionylowa lub 3-ketobutylowa, grupę fenyloalkilową, w której część alkilowa składa się z 1–3 atomów węgla taką jak grupa benzylowa lub fenyloetylowa, grupę styrylową lub grupę alkoksyalkilową, w której część alkoksylowa składa się z 1–4 atomów węgla i część alkilowa składa się z 1–4 atomów węgla taką jak grupa etoksymetylowa.

Szczególnie preferowane są takie związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, aminową, grupę jedno lub dwualkiloaminową, atom fluoru lub grupę alkoksylową, ten z podstawników X lub Z który nie tworzy części łańcucha, oznacza grupę propylową, a sąsiadująca ze sobą para podstawników spośród X , Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$ lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

Do szczególnie preferowanych związków o wzorze 1 należą te, z których R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, atom fluoru, chloru lub grupę metoksylową.

Preferowane są również wolne kwasy o wzorze 1.

Do specjalnej grupy związków o wzorze 1 należą te, w których R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub hydroksylową, X i Y tworzą wspólnie łańcuch $-\text{CH}_2/4-$, a Z oznacza grupę alkilową, alkenylową lub atom chlorowca. Do innej grupy związków o wzorze 1 należą te, w których R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, nitrową $-\text{NR}_1\text{R}_2$ lub atom chlorowca, X i Y tworzą wspólnie łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$, a Z oznacza grupę alkilową lub alkenylową.

Niektóre spośród związków o wzorze 1 mogą występować w postaci dwu lub więcej izomerów optycznych lub tworzyć mieszaninę racemiczną lub inną. Izomery optyczne można rodzielać, całkowicie lub częściowo, na drodze typowych sposobów takich jak tworzenie soli z optycznie czynną zasadą na przykład z cynchonidyną a następnie krystalizacja frakcjonowana soli połączona z odzyskiwaniem wolnego kwasu.

Dopuszczalne farmaceutycznie pochodne związków o wzorze 1 obejmują dopuszczalne farmaceutycznie sole kwasowej grupy karboksylowej-2. Do grupy odpowiednich soli powyższych związków zależą: sól amonowa, sole metali alkalicznych takich jak sód, potas, lit oraz sole metali ziem alkalicznych takich jak wapń lub magnez, sole odpowiednich zasad organicznych, na przykład hydroksyloaminy, niższych alkiloamin takich jak metyloamina, lub etyloamina, podstawionych niższych alkiloamin takich jak na przykład alkiloaminy podstawione grupą hydroksylową, na przykład trój(hydroksymetylo)metyloamina, lub prostych związków heterocyklicznych zawierających atom azotu, takich jak piperydyna lub morfolina.

Farmaceutycznie dopuszczalną sól korzystnie jest uzyskiwać na drodze reakcji wolnego kwasu o wzorze 1 z odpowiednią zasadą, taką jak wodorotlenek węgla lub kwaśny węgiel metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych w roztworze wodnym lub na drodze reakcji podwójnej wymiany z odpowiednią solą. W przypadku stosowania mocnej zasady należy zachować dużą ostrożność przez na przykład utrzymywanie dostatecznej niskiej temperatury reakcji, w celu niedopuszczenia do hydrolizy lub jakiegokolwiek rozkładu związku o wzorze 1. Dopuszczalną farmaceutycznie sól odzyskuje się z mieszaniny poreakcyjnej na drodze na przykład wytrącania rozpuszczalnikowego i/lub usuwania rozpuszczalnika przez odparowanie, lub na drodze na przykładzie liofilizowania.

Związki o wzorze 1 oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie sole są użyteczne ze względu na wykazywaną czynność farmakologiczną w stosunku do zwierząt. Użyteczność ich polega zwłaszcza na inhibitowaniu uwalniania i/lub oddziaływania mediatorów farmakologicznych które wynika z połączenia in vivo pewnych rodzajów przeciwciała i określonego antygeny, na przykład połączenia przeciwciała „reaginio” z określonym antygenem jak to podano w przykładzie XXVII brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601. U ludzi, zmiany, zarówno przedmiotowe wynikające z inhalowania określonego antygeny przez osobę podatną na uczulenie inhibitowane, są przez wcześniejsze podanie nowych związków. Tak więc, stosowanie nowych związków wskazane jest przy leczeniu dychawicy, na przykład dychawicy uczuleniowej oraz tak zwanej astmy, „wewnętrznej”, przy której może nie występować uczulenie na zewnętrzne działanie antygeny. Omawiane nowe związki mogą być również przydatne w leczeniu innych przypadków chorobowych wywołanych reakcjami przeciwciała-antygen, takich jak gorączka sienna, niektóre choroby oczu, takie jak jaglica, uczulenie pokarmowe takie jak pokrzywka lub wyprysk alergiczny oraz uczulenie żołądkowo-jelitowe występujące zwłaszcza u dzieci, na przykład uczulenie na mleko.

W wymienionych przypadkach wielkość dawki leku będzie się oczywiście różnić w zależności od rodzaju użytego związku, sposobu podawania oraz sposobu leczenia. Jednakże – w przypadku zwierząt – zadowalające wyniki uzyskuje się zwykle wówczas, gdy stosuje się dawkę od 0,1 do 50 mg na kilogram masy ciała zwierzęcia (zgodnie z przykładem XXVII ze wspomnianego już brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601), a w przypadku ludzi – dzienną dawkę o wielkości od 1 do 3500 mg, korzystnie od 1 do 3000 mg, a najkorzystniej od 1 do 600 mg, podawaną w porcjach – 1–6 razy dziennie – lub w postaci leku o odpowiedniej szybkości uwalniania. Tak więc dawka jednostkowa odpowiednia do podawania doustnego lub drogą inhalowania zawiera od 0,17 do 600 mg korzystnie od 0,17 do 500 mg a najkorzystniej od 0,17 do 100 mg związku czynnego, zmieszanego korzystnie ze stałym lub ciekłym dopuszczalnym farmaceutycznie rozcieńczalnikiem, nośnikiem lub lekiem pomocniczym.

Związki o wzorze 1 oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie pochodne są korzystniejsze od podobnych związków o zbliżonej budowie, z uwagi na ich większą skuteczność w pewnych wzorcowych testach farmakologicznych łatwiejszą absorbowalność (wskazuje na to poziom związków w osoczu lub stosunek aktywności związków przy podawaniu dojelitowym i dożylnym w próbie opisanej w przykładzie XXVII brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601), dłuższe działanie – jak wskazuje pomiar metodą półokresu życia osocza, lub większą aktywność przy podawaniu doustnym. Wyższość związków wytwarzanych sposobem według wynalazku nad podobnymi związkami o zbliżonej budowie wykazano poniżej.

Sposób testowania.

Psy Beagle o wadze 12–20 kg pozbawia się pokarmu na około 16 godzin przed doświadczeniem pozostawiając im wodę do picia w dowolnych ilościach, po czym podaje się im za pomocą sondy żołądkowej lub w kapsułce badany związek w ilości 10 mg na kilogram masy ciała. Po ustalonym czasie pobiera się z żyły odpromieniowej każdego zwierzęcia próbki krwi, z których za pomocą łagodnego odwirowywania oddziela się osocze. Oddzielone osocze zakwasza się 3 n roztworem HCl w ilości równej 1/10 jego objętości i wytrząsa z eterem lub odpowiednią mieszaniną heksanu i eteru. W niektórych przypadkach odpędza się do sucha rozpuszczalnik, a do pozostałości dodaje niewielką objętościowo ilość mieszaniny etanolu i eteru w stosunku 1 : 1 i rozdziela metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym. Pasma zawierające badany związek wycina się i eluuje metanolem.

Alternatywny sposób wydzielania związku z roztworu polega na wytrząsaniu z 0,1 molowym roztworem buforu fosforanowego o pH = 6,0. Ilość badanego związku w metanolu lub buforze o pH = 6 oznacza się metodą spektrofotometryczną na podstawie widma absorpcyjnego w zakresie fal 240–370 m. Dla uzyskania standardowej krzywej wzorcowej do czystego osocza dodaje się znane ilości badanego związku i całość ekstrahuje w ten sam sposób jak próbki krwi pobranej u psów. Wyniki i ich interpretacja.

Przedstawione w tablicy 1 zawartości chromonu w osoczu podane są w $\mu\text{g/ml}$.

T a b l i c a 1

Związek o wzorze 5 lub nazwa związku			Zawartość chromonu w osoczu w g/ml po określonym czasie (w godzinach)		
R ₃	R ₅	R ₁₀	3	5	7
H	H	propylo	—	5,4	—
H	OH	propylo	6,3	10,8	—
H	Cl	propylo	—	—	5,6
H	C ₂ H ₅ NH—	propylo	10	11,1	11,4
kwas 4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			17	10,1	11,9
H	F	propylo	5	5,9	6,7
kwas 7,8,9,10-czterowodoro-5-hydroksy-4-keto-6-propylo-4H-nafto[1,2-b]piranokarboksylowy-2			—	—	3,9
H	CH ₃ O	propylo	9,4	—	—
CH ₃	H	propylo	43	37	32
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b'] dwupiranokarboksylowy-2			10,5	6	4,5
H	propoksy	propylo	6	6,6	5,5
kwas 5-hydroksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			35,4	36,7	28,7
Związek według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 291 811, tj. kwas cykloheksano(g)chromonokarboksylowy-2			0,55	0,7	—

A. Stężenie jakiegokolwiek podawanego doustnie związku w osoczu wynika ze stopnia jego absorpcji i dostępności biologicznej. Na ogół aktywność biologiczna leku jest proporcjonalna do jego stężenia w osoczu. Podany niżej sposób testowania związków stosowany jest do oznaczania niektórych ilości pochodnych chromonu w objętościach osocza sięgających 10 mililitrów.

B. (i) Osobniki męskie lub żeńskie szczurów rasy Charles River caesarean o wadze 200–250 g uczula się albuminą wstrzykując im po 1 mg albuminy w mięsień tylnej łapy, a następnie podając dootrzewnowo 0,5 ml Bordetella pertusis. Po upływie 14 dni szczury wykrawia się przekłuwając im serce i zbiera z każdego po 15–20 ml krwi.

(ii) Osobniki męskie lub żeńskie szczurów wywodzących się z rasy Charles River caesarean o wadze 200–250 g zakaża się podskórnie 4000 larw *N. brasiliensis*, a po upływie 4 tygodni, również podskórnie, dalszymi 6000 tych larw. Po upływie 7 dni szczury wykrawia się przekłuwając im serce i zbiera z każdego po 15–20 ml krwi.

Próbki krwi odwirowuje się w ciągu 30 minut z prędkością 3500 obrotów/minutę w celu oddzielenia osocza od komórek krwi. Zebraną surowicę stosuje się do wytwarzania surowicy zawierającej przeciwciała albuminy lub *N. brasiliensis*. Wstępną próbę uczuleniową przeprowadza się w celu oznaczenia najmniejszej ilości surowicy potrzebnej do uzyskania na skórze zwierząt kontrolnych używanych w opisanym niżej tekście bąbla o średnicy 2 cm. Stwierdzono, że optymalną wrażliwość szczurów o wadze 100–130 g uzyskuje się stosując surowicę rozcieńczoną ośmioma częściami roztworu soli fizjologicznej. Tak rozcieńczony roztwór nazwany jest przeciwciałem surowicy A.

Na podstawie wielu doświadczeń stwierdzono, że wyniki uzyskiwane dla *N. brasiliensis* i albuminy są porównywalne.

Antygen do reakcji z przeciwciałem w surowicy A wytwarza się usuwając z zakażonych szczurów robaki *N. brasiliensis*, odwirowując homogeniczny roztwór, a następnie zbierając górną warstwę cieczy po odwirowaniu i rozcieńczając ją dziesięciokrotnie większą objętością solanki. Alternatywny sposób polega na stosowaniu jako antygenu roztworu zawierającego 10 mg/ml albuminy. Roztwory antygeny znane są pod nazwą roztwór B.

Szczury wywodzące się z rasy Charles River ceasarian o wadze 100–130 g uczula się wstrzykując śródskórnie w prawy bok 0,1 ml surowicy A.

a/ Ocena dożylnego stosowania leku.

Pozwala się na rozwój uczulenia u szczurów w ciągu 24 godzin, po czym wstrzykuje się dożylnie 1 ml/100 g masy ciała mieszaniny 0,25 ml odpowiedniego roztworu B, 0,25 ml roztworu barwnika Evans Blue i 0,5 ml roztworu zawierającego różne stężenia badanego związku.

b/ Ocena stosowania dojelitowego.

Pozwala się na rozwój uczulenia u szczurów w ciągu 24 godzin, po czym szczury głodzi się w ciągu 4 godzin przed testowaniem w celu opróżnienia dwunastnicy. Następnie dwunastnicę ekspozuje się za pomocą otwarcia jamy brzusznej szczura, którego znieczuliła się podając mu dożylnie Sagatal (0,5 ml 20% roztworu na 100 g masy ciała). Badany związek wprowadza się w 1 ml podwielokrotnościach bezpośrednio do jelita cienkiego za pomocą strzykawki podskórnej. Badane związki podaje się w odpowiednim, z góry określonym czasie przed wprowadzeniem antygeny, przy którym uzyskuje się maksymalne działanie inhibitujące. Działanie antygeny przerywa się wstrzykując szczurom dożylnie 1 ml/100 g masy ciała mieszaniny 0,25 ml odpowiedniego roztworu B 0,25 ml roztworu barwnika Evans Blue i 0,5 ml solanki. Dla przebadania każdego poziomu zawartości substancji aktywnej w roztworze używa się pięciu szczurów. Dodatkowych 5 szczurów używa się w każdym teście jako zwierząt kontrolnych. Wielkości dawek badanych związków są tak dobrane, aby uzyskać pewien okres wartości inhibitowania.

30 minut po podaniu roztworu B szczury zabija się, zdejmując z nich skóry i odwraca. Intensywność reakcji anafilaksji ocenia się porównując rozmiary charakterystycznych niebieskich bąbli uzyskanych w wyniku rozlania się barwnika Evans Blue z rozmiarami bąbli uczuleniowych wytworzonych u zwierząt kontrolnych. Rozmiary bąbli ocenia się według skali od 0 (brak bąbla, tj. 100% inhibitowania) do 4 (żadnej różnicy w rozmiarze bąbla, tj. brak inhibitowania). Procent inhibitowania dla każdego poziomu dawki oblicza się ze wzoru:

$$\% \text{ inhibitowania} = \frac{(\text{wynik grupy kontrolnej} - \text{wynik grupy badanej}) \cdot X 100}{\text{wynik grupy kontrolnej}}$$

Procent inhibitowania uzyskany dla różnych poziomów dawki przedstawia się graficznie dla każdego związku. Z wykresów tych określa się wielkość dawki ID_{50} potrzebnej do uzyskania 50% inhibitowania reakcji anafilaktycznej. Badane związki stosowane były w postaci soli sodowych.

Oddzielnie badano działanie związków podawanych dojelitowo i dożylnie. Przedstawiony w tablicy 2 stosunek

$$\frac{\text{jelitowa } ID_{50} \text{ mg/kg}}{\text{dożylna } ID_{50} \text{ mg/kg}}$$

daje dobry obraz stopnia absorpcji związków podawanych doustnie, przy czym niższa wartość tego stosunku oznacza większą absorpcję.

Tablica II

Związek o wzorze 5 lub nazwa związku			Stosunek jelitowa ID ₅₀ dożylna ID ₅₀
R ₃	R ₅	R ₁₀	
H	H	propylo	3,4
H	H	allito	2,1
H	H	etylo	1,9
H	NH ₂ —	propylo	1,5
H	HO—	propylo	2,4
H	Cl	propylo	3,7
H	—N(CH ₃) ₂ HCl	propylo	1,9
kwas 4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			1,6
H	F	propylo	3,2
H	CH ₃ O—	propylo	4,7
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b']dwu- piranokarboksylowy-2			10
H	H	fenyloetylo	1,6
kwas 5-metoksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			6,4
kwas 6,7,8,9-czterowodoro-7-metylo-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]- piranokarboksylowy-2			2,5
kwas 7,8-dwuwodoro-6-metylo-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b: 5,4-b']dwupiranokarboksylowy-2			2,7
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-(fenylo-etylo)-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4-b'] dwupiranokarboksylowy-2			2,1
Związek według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3,652,765 tj. kwas cyklopentano(g)chromonokarboksylowy-2			2,1 20

Wytwarzane sposobem według wynalazku związku stosuje się w środkach farmaceutycznych. Środek farmaceutyczny zawiera (korzystnie w ilości nie większej niż 80% wagowych, a najkorzystniej w ilości nie większej niż 50% wagowych) związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalną farmaceutycznie sól oraz farmaceutycznie dopuszczalny lek pomocniczy, rozpuszczalnik lub nośnik. Przykładami odpowiednich leków pomocniczych, rozcieńczalników lub nośników są – w przypadku tabletek, kapsułek lub drażetek: mikrokryształiczna celuloza, fosforan wapnia, ziemia okrzemkowa, cukier taki jak laktoza, dekstroza, mannit, talk, kwas stearynowy, skrobia, kwaśny węgiel sodu i/lub żelatyna w przypadku czopków: naturalne lub utwardzone oleje lub woski, a w przypadku preparatów do inhalowania – gruboziarnista laktoza. Związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalne farmaceutycznie pochodne występują korzystnie w postaci cząstek o średnicy 0,01–10 mikronów. Środki farmaceutyczne mogą również zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące i barwiące oraz przyprawy. Preferowane są środki przeznaczone do podawania doustnego, których zawartość uwalniania jest w przewodzie żołądkowo-jelitowym.

Sposób według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady, w których temperatury podawane są w °C.

Przykład I. Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2 o wzorze 6

(a) 6-acetylo-7-alliloksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalen o wzorze 7.

Mieszaninę 2,0 g 6-acetylo-7-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu, 1,7 g bromku allilu, 2,2 g bezwodnego węgla potasowego w 50 ml N,N-dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa się do 400 ml wody z lodem i w dalszym ciągu miesza. Wytrącony osad odsącza się, przemycza wodą i suszy, uzyskując 2,28 g 6-acetylo-7-alliloksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 62–63°C.

(b) 7-acetylo-5-allilo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalen o wzorze 8.

60,2 g produktu uzyskanego w przejściu (a) ogrzewa się w ciągu 1 godziny na fluidalnej łaźni piaskowej w temperaturze 140–200°C, a następnie w ciągu 7 godzin w temperaturze 200°C. Po schłodzeniu, uzyskuje się 58,6 g 7-acetylo-5-allilo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w postaci brązowego oleju (Schemat 1, przegrupowanie Klaisena).

(c) 7-acetylo-6-hydroksy-5-propylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalen

Do roztworu 115 g produktu uzyskanego w przejściu (b) w 500 ml etanolu dodaje się 9 g katalizatora (5% palladu na węglu) i mieszaninę wytrząsa się w ciągu 1 godziny w atmosferze wodoru, który znajduje się pod nadciśnieniem 0,28–0,35 at, w temperaturze pokojowej. Następnie odsąca się katalizator, przesącz zatęża i schładza. Wytrącony osad odsąca się i suszy uzyskując 96 g 7-acetylo-6-hydroksy-5-propylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu o temperaturze 52–53°C.

(d) Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

Do mieszanego roztworu etanolanu sodowego w etanolu, uzyskanego z 89,3 g sodu i 2,7 l etanolu, dodaje się roztwór 180 g produktu wytworzonego w przejściu (c) i 283 g szczawianu etylu w 500 ml etanolu i mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym schładza i wylewa do mieszanej mieszaniny 500 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, 10 l wody i 1,5 l chloroformu. Po oddzieleniu warstwy chloroformowej warstwę wodną przemywa się kolejną porcją 1,5 l chloroformu, po czym warstwy chloroformowe łączy się, przemywa wodą i zatęża aż do uzyskania brązowego oleju. Roztwór tego oleju w 1 l etanolu zawierającego 1,5 ml stężonego kwasu chlorowodorowego utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym zatęża i schładza. Wytrącony osad odsąca się i przekształca z etanolu, uzyskując 202 g eteru etylowego kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2 o temperaturze topnienia 98–99,5°C (Reakcję obrazuje schemat 2).

(e) Sól sodowa kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

Mieszaninę 9,5 g produktu wytworzonego w przejściu (d) 2,8 g kwaśnego węgla sodowego w 60 ml metanolu i 100 ml wody utrzymuje się w ciągu 1,5 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje. Uzyskaną pozostałość rozpuszcza w 500 ml wody, przesącza i zakwasza kwasem chlorowodorowym. Wytrącony osad odsąca się przemywa wodą suszy uzyskując 8,2 g białego osadu, który następnie rozpuszcza się w roztworze 2,37 g kwaśnego węgla sodowego w 50 ml wody. Uzyskany roztwór przesącza się zatęża do niewielkiej objętości i rozcieńcza acetonem. Po schłodzeniu roztworu i potarciu wewnętrznej ścianki naczynia, krystalizuje 4,9 g białego osadu soli sodowej 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

(f) Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowy-2.

Roztwór 0,3 g produktu wytworzonego w przejściu (e) w 25 ml wody zakwasza się 2 n roztworem kwasu chlorowodorowego i odsąca wytrącony osad kwasu organicznego. Osad przemywa się i suszy uzyskując 0,24 g wymienionego w tytule związku w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 245–248°C.

P r z y k ł a d II. Sól sodowa kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]-piranokarboksyłowego-2

(a) Do mieszanego roztworu 5,75 g produktu wytworzonego w przejściu (c) przykładu I i 7,3 g szczawianu etylu w 50 ml eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 60–80°C, dodaje się porcjami, w ciągu 2 minut, 2,5 g 50% (w procentach wagowych) zawiesiny wodoru sodowego w oleju, co powoduje burzenie się mieszaniny. Po opadnięciu piany mieszaninę miesza się i ogrzewa w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym schładza i dodaje 35 ml roztworu chlorowodoru w etanolu. Uzyskaną mieszaninę utrzymuje się w ciągu 5 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie schładza i rozcieńcza chloroformem. Po odsączeniu chlorku sodu przesącz odparowuje się. Uzyskaną pozostałość ekstrahuje się wrzącym eterem naftowym o zakresie temperatur wrzenia: 540–60°C; ekstrakt przesącza się, zatęża i schładza aż do wystąpienia krystalizacji. Wytrącony produkt odsąca się uzyskując 6,0 g kremowego osadu o temperaturze wrzenia 98–99,5°C, zidentyfikowanego na podstawie analizy wykonanej metodami spektroskopii masowej, magnetycznego rezonansu jądrowego i chromatografii cienkowarstwowej – jako ester etylowy 6,7,8,9-czterowodoro-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

(b) Uzyskany eter przeprowadza się w sól sposobem podanym w przykładzie I (e).

P r z y k ł a d III. Sól sodowa kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]-piranokarboksyłowego-2.

(a) Ester etylowy kwasu 10-allilo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]-piranokarboksyłowego-2.

Stosując warunki reakcji opisane w części (d) przykładu I i poddając 58,6 g produktu wytworzonego w części (b) przykładu I działaniu 29,4 sodu i 93,1 g szczawianu etylu w 1 l etanolu, uzyskując się 50,2 g estru etylowego kwasu 10-allilo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2 w postaci jasnożółtego osadu o temperaturze topnienia 98–101°C. Reakcja przebiega analogicznie jak w przykładzie I d z tym, że grupa 5-allilowa występuje w miejsce grupy 5-propylowej.

(b) Uzyskany ester przeprowadza się w sól sposobem opisanym w przykładzie I (e).

P r z y k ł a d IV. Kwas 10-etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksyłowy-2

(a) 5-etylo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalen

Mieszaninę 15,0 g 5-acetylo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu, 40 ml dioskanu i 50 ml 50% roztworu HCl zawierającego 16,0 g amalgamatu cynku utrzymuje się w ciągu 18 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie schładza i przesącza. Przesącz ekstrahuje się eterem – ekstrakty przemywa wodą, suszy nad $MgSO_4$, przesącza i odparowuje do sucha. Osad przekształca się z eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 60–80°C uzyskując z wydajnością 97% 13,5 g 5-etylo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w postaci jasnożółtych igieł o temperaturze topnienia 94–95°C.

(b) Ester metylowy kwasu 10-etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

Roztwór 12,7 g produktu uzyskanego w przejściu (a), 10,2 dwukarboksylanu dwumetyloacetylenu w 50 ml dioksanu zawierającego 10 kropli „Tritonu B” tj. 40% roztworu wodnego wodorotlenku benzylotrójmetyloamoniowego, ogrzewa się w ciągu 20 minut na łaźni wodnej, po czym dodaje 100 ml wody i całość ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty suszy się nad $MgSO_4$ i przesącza. Po odparowaniu przesącza do sucha uzyskuje się pomarańczowy olej będący mieszaniną estru kwasu maleinowego i fumarowego. Widmo NMR wskazuje na większą zawartość fumaranu – izomeru wykorzystywanego do cyklizacji w kierunku uzyskania pochodnej chromonowej.

19,7 g mieszaniny maleinianu i fumaranu ogrzewa się z 200 g kwasu polifosforowego w ciągu 18 godzin w temperaturze 100°C, po czym mieszaninę wylewa do wody z lodem i ekstrahuje octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się dokładnie wodą, suszy nad $MgSO_4$, przesącza i odparowuje do sucha. Do oleistej pozostałości dodaje się eteru i całość schładza do temperatury 0°C, w której następuje wytrącanie 3,3 g krystalicznego osadu estru metylowego kwasu 10-etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2 w postaci białych igieł.

(c) Kwas 10-etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowy-2.

Mieszaninę 3,0 g produktu uzyskanego w przejściu (b) i 3,0 g kwaśnego węgla sodowego w 100 ml wody utrzymuje się w ciągu 3 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym schładza i zakwasza. Wytrącony biały osad odsącza się i suszy, uzyskując – z wydajnością 84% – 2,4 g wymienionego w tytule związku o temperaturze topnienia 269–271°C.

(d) Sól sodowa kwasu 10-etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

2,14 g produktu wytworzonego w przejściu (c) rozpuszcza się w roztworze 0,66 g kwaśnego węgla sodowego w 50 ml wody, po czym roztwór przesącza i liofilizuje, uzyskując biały osad, z którego – po dalszym wysuszeniu pod próżnią w temperaturze 60°C – otrzymuje się z wydajnością 95% – pożądaną sól sodową.

Przykład V.

(a) Kwas 10-allilo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowy-2

Mieszaninę 6,6 g produktu wytworzonego w przejściu (a) przykładu III, 1,78 g kwaśnego węgla sodowego, 100 ml wody i 50 ml metanolu utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym gorący roztwór przesącza się, a przesącz odparowuje. Jako pozostałość uzyskuje się biały osad, który rozpuszcza się w wodzie, a następnie zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym. Wytrącony z roztworu biały osad odsącza się, przemywa dokładnie zimną wodą i suszy w suszarce próżniowej, uzyskując – z wydajnością 100% – 6,0 g średnio czystego osadu wymienionego w tytule związku w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 235–237°C. Po dwukrotnym przekształceniu z etanolu uzyskuje się z wydajnością 79% – 4,6 g próbki czystego do analizy związku w postaci kremowego, krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 238–240°C.

(a) Sól sodowa kwasu 10-allilo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2

Sposobem opisanym w części (d) przykładu IV przeprowadza się 3,0 g produktu uzyskanego w przejściu (a) w 2,9 g jego soli sodowej.

Przykład VI. Kwas 10-bromo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowy-2

(a) 7-acetylo-5-bromo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksynaftalen.

Do ochłodzonej do temperatury –10°C mieszaniny 8,15 g chlorku glinowego i 4,75 g 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksynaftalenu w 250 ml chlorometanu dodaje się w ciągu ponad 1 godziny, mieszając roztwór 6,0 g bromu w 150 ml dwuchlorometanu i całość pozostawia do ogrzania w ciągu nocy do temperatury pokojowej. Następnie, pod dodaniem do mieszaniny 400 ml rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Uzyskany roztwór przesącza się i odparowuje do sucha otrzymując – jako pozostałość – olej, który została się podczas schładzania dając – z wydajnością 79% – 5,3 g osadu 7-acetylo-5-bromo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksynaftalenu o temperaturze topnienia 127–130°C.

(b) Ester etylowy kwasu 10-bromo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksyłowego-2.

5,3 g produktu wytworzonego w przejściu (a) poddaje się reakcji z 2,3 g sodu i 7,3 g szczawianu etylu w warunkach opisanych w części (d) przykładu I, uzyskując z wydajnością 72% – 5,0 g wymienionego w tytule estru o temperaturze topnienia 130–132°C.

(c) Kwas 10-bromo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2

Sposobem opisanym w części (b) przykładu V przeprowadza się z wydajnością 83% – 4,2 g estru wytworzonego w przejściu (b) w 3,2 odpowiedniego kwasu karboksylowego o temperaturze topnienia 188–191°C.

(d) Sól sodowa kwasu 10-bromo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2

Sposobem opisanym w części (d) przykładu IV przeprowadza się – z wydajnością 89% (2,3 g kwasu wytworzonego w przejściu (c) w 2,7 g odpowiedniej soli sodowej.

Przykład VII. Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2.

(a) 5,6,7,8-czterowodoro-2-propionoksynaftalen

Do mieszanego roztworu 44,5 g 5,6,7,8-czterowodoro-2-hydroksynaftalenu w 200 ml suchej pirydyny dodaje się 45,6 g bezwodnika kwasu propionowego. Uzyskaną mieszaninę ogrzewa się mieszając w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej, pozostawia na noc, po czym wylewa do mieszanego, 5 n roztworu kwasu chlorowodorowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się 1 n roztworem HCL, wodą i suszy nad MgSO₄. Po przesączeniu i odparowaniu uzyskuje się 161 g wymienionego w tytule związku w postaci jasnobrażowego oleju.

(b) 5,6,7,8-czterowodoro-2-hydroksy-3-propionylonaftalen

Do mieszaniny 120 g chlorku glinowego i 52,6 g chlorku sodowego dodaje się w ciągu ponad 10 minut, w temperaturze 160°, 60 g produktu wytworzonego w przejściu (a), po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze 180°C, a następnie schładza i wylewa do wody z lodem. Wytrącony osad ekstrahuje się eterem, ekstrakt przesącza i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 40–60°C, uzyskując 14,5 g 5,6,7,8-czterowodoro-2-hydroksy-3-propionylonaftalenu w postaci jasnobrażowego osadu o temperaturze topnienia 57–58°C.

(c) 2-allyloksy-5,6,7,8-czterowodoro-3-propionylonaftalen

14,5 g produktu wytworzonego w przejściu (b) poddaje się reakcji z 11,5 g bromku allilu w warunkach podanych w części (a) przykładu I, uzyskując 18,8 g jasnobrażowego oleju wymienionego w tytule związku, którego budowę potwierdza analiza za pomocą spektrometrii mas oraz metodą NMR.

(d) 1-allylo-5,6,7,8-czterowodoro-2-hydroksy-3-propionylonaftalen

18 g produktu wytworzonego w przejściu (c) poddaje się przegrupowaniu termicznemu sposobem opisanym w części (b) przykładu I, uzyskując 17 g wymienionego w tytule związku.

(e) Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2

17 g produktu wytworzonego w przejściu (d) poddaje się reakcji z 8 g sodu i 25,5 g szczawianu etylu w warunkach podanych w części (d) przykładu I, uzyskując 16 g jasnobrażowego oleju wymienionego w tytule związku, którego budowę potwierdza analiza metodą NMR.

(f) Ester etylowy 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

16 g produktu wytworzonego w przejściu (e) uwodornia się w obecności katalizatora palladowego na węglu drzewnym w warunkach podanych w części (b) przykładu III, uzyskując 16,2 g wymienionego w tytule związku w postaci brązowego osadu o niskiej temperaturze topnienia.

(g) Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2

Mieszaninę 6,2 g produktu wytworzonego w przejściu (f), 80 ml lodowatego kwasu octowego i 20 ml 5 n roztworu kwasu chlorowodorowego ogrzewa się, mieszając na łaźni wodnej w ciągu nocy, a następnie odparowuje. Uzyskaną pozostałość ekstrahuje się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, po czym wyciąg przesącza i zakwasza. Wytrącony osad wydziela się na drodze dekantacji, rozciera z wodą, suszy i ponownie rozciera z mieszaniną eteru i eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 40–60°C. Uzyskuje się 3,5 g nierozpuszczalnego, szarawobiałego osadu kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 162–164°C.

(h) Sól sodowa kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-3-metylo-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2

Do 2,8 g produktu wytworzonego w przejściu (g) dodaje się roztwór 0,78 g kwaśnego węglanu sodowego w 30 ml wody i całość przesącza, a następnie zatęża do niewielkiej objętości i rozcieńcza acetonem. Wytrącony osad odsącza się, uzyskując 2,65 g szarawobiałego osadu pożądanej soli sodowej.

Przykład VIII. Kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b']dwupiranokarboksylowy-2 o wzorze 9

(a) 6-acetylo-7-alliloksy-2,3-dwuwodoro-4H(1)benzopiran

20 g 6-acetylo-2,3-dwuwodoro-7-hydrokso-4H(1)benzopiranu poddaje się reakcji z 12,1 ml bromku allilu w warunkach podanych w części (a) przykładu I, uzyskując z wydajnością 99%—23,9 wymienionego w tytule związku o temperaturze topnienia 62–64°C.

(b) 6-acetylo-8-allilo-2,3-dwuwodoro-7-hydrokso-4H(1)benzopiran

23,9 g wytworzonego w przejściu (a) eteru allilowego ogrzewa się w ciągu 1,25 godziny w temperaturze 200–210°C, a następnie schładza rozcieńczając wodą i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy i odparowuje, uzyskując — z wydajnością 97,5% — 23,3 g produktu w temperaturze topnienia 67–71°C.

(c) 6-acetylo-2,3-dwuwodoro-7-hydrokso-8-propylo-4H(1)benzopiran

10 g produktu wytworzonego w przejściu (b) rozpuszcza się w 200 ml etanolu i uwodarnia w obecności 1 g katalizatora: 5% palladu na węglu drzewnym, pod ciśnieniem 3,15 at tak długo, aż przestanie być zużywany wodór. Następnie odsąca się katalizator, a przesącz odparowuje — uzyskując z wydajnością 95,2%, 9,6 g pożądanego produktu o temperaturze topnienia 62–66°C.

(d) Ester etylowy kwasu 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b'] dwupiranokarboksylowego-2

9,6 g produktu wytworzonego w przejściu (c) poddaje się reakcji z 4,71 g sodu i 15,0g szczawianu etylu w warunkach podanych w części (d) przykładu I, uzyskując — z wydajnością 82,6% — 10,7 g wymienionego w tytule estru o temperaturze topnienia 100–103°C.

(e) Kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4-b']dwupiranokarboksylowego-2

8,0 g estru wytworzonego w przejściu (d) hydrolizuje się w warunkach podanych w części (b) przykładu V, uzyskując 5,9 g odpowiedniego kwasu o temperaturze topnienia 261–262°C (z rozkładem).

(f) Sól sodowa kwasu 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4-b']dwupiranokarboksylowego-2

4,64 g produktu wytworzonego w przejściu (e) rozpuszcza się w roztworze wodnym 1,354 kwaśnego węglanu sodowego w 200 ml wody, po czym roztwór przesącza i liofilizuje, uzyskując 4,15 g soli sodowej, która po zanalizowaniu okazuje się dwuwodzianem.

Przykład IX. Sól sodowa kwasu 8,9-dwuwodoro-5-metoksy-8,8-dwumetylo-4-keto-4H,10H-benzo [1,2-b:3,4-b']dwupiranokarboksylowego-2 o wzorze 10

(a) 5-hydrokso-7-metokso-2,2-dwumetylochroman wytwarza się zgodnie ze sposobami literaturowymi.

(b) Kwas 8,9-dwuwodoro-5-metokso-8,8-dwumetylo-4-keto-4H-10H-benzo [1,2-b:3,4-b']dwupiranokarboksylowy-2

Do roztworu 7,5 g acetylenodwukarboksyłanu metylu w 100 ml dioksanu zawierającego 10 kropli „Tritonu 8” dodaje się 10,0 g 5-hydrokso-7-metokso-2,2-dwumetylochromanu i uzyskaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej, następnie dodaje się roztworu 4,0 g wodorotlenku sodowego w 20 ml wody i ogrzewanie kontynuuje w ciągu dalszych 2 godzin. Po odpędzeniu rozpuszczalnika organicznego do pozostałości dodaje się 50 ml wody, mieszaninę zakwasza i wydzielony olej ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt suszy się nad MgSO₄ przesącza i odparowuje do sucha. Uzyskany olej rozpuszcza się w 50 ml stężonego H₂SO₄, mieszaninę miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do wody z lodem i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad MgSO₄, przesącza i odparowuje do sucha. Uzyskany olej rozciera się octanem etylu i schładza do temperatury 0°C, po czym odsąca wytrącony osad i suszy. Następnie wysuszony osad krystalizuje się z etanolu uzyskując — z wydajnością 23% — 3,4 g kwasu 8,9-dwuwodoro-5-metokso-8,8-dwumetylo-4-keto-4H,10H-benzo [1,2-b:3,4-b']dwupiranokarboksylowego-2 w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 225–226°C.

(c) Sól sodowa kwasu 8,9-dwuwodoro-5-metokso-8,8-dwumetylo-4-keto-4H,10H-benzo [1,2-b:3,4-b']dwupiranokarboksylowego-2

1,4-g kwasu uzyskanego w przejściu (b) przeprowadza się sposobem opisanym w części (d) przykładu IV, z wydajnością 87% w 1,3 g jego soli sodowej.

Przykład X. Kwas 10-formylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2

(a) 5,6,7,8-czterowodoro-3-acetylo-1-formylnaftol-2

Do oziębionego w mieszaninie wody z lodem roztworu 9,5 g 5,6,7,8-czterowodoro-3-acetylnaftolu-2 w 500 ml suchego dwuchlorometanu dodaje się w ciągu ponad 3 minut 38 g czterochloru tytanowego, mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut, po czym w ciągu ponad 5 minut dodaje się 8,05 eteru dwuchlorometylo-metylowego i całość pozostawia w mieszaninie wody z lodem w ciągu dalszych 10 minut. Następnie mieszaninę

miesza się bez chłodzenia w ciągu 30 minut i ogrzewa w ciągu dalszych 20 minut do temperatury 35°C.

Mieszaninę poreakcyjną wylewa się do 250 ml wody z lodem miesza w ciągu 5 minut i oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje trzema porcjami po 75 ml deuchlorometanu. Po osuszeniu, połączone frakcje organiczne odparowuje się, uzyskując – z wydajnością 95% – 10,5 czerwonopomarańczowego osadu. dostatecznie czystego do zastosowania w dalszych reakcjach.

Po przekrystalizowaniu niewielkiej próbki z etanolu uzyskuje się wymieniony w tytule związek w postaci czerwonopomarańczowych igieł o temperaturze topnienia 77,5–78,5°C.

(b) Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-10-formylo-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

5,5 g produktu wytworzonego w przejściu (a) poddaje się reakcji z 1,45 g sodu i 18,25 g szczawianu etylu w warunkach podanych w części (d) przykładu I, uzyskując 7,7 g wymienionego w tytule estru w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 134–135°C.

(c) Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-10-formylo-5-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2

8,0 g produktu wytworzonego w przejściu (b) poddaje się hydrolizie w warunkach podanych w części (b) przykładu V, uzyskując odpowiedni kwas o temperaturze topnienia 200°C (z rozkładem).

(d) Sól sodowa kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-10-formylo-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

3,0 g produktu wytworzonego w przejściu (c) przeprowadza się sposobem podanym w części (d) przykładu IV w 2,9 jego soli sodowej.

Przykład XI. Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-10-etoksymetylo-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

(a) 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-5-chlorometylnaftalen.

Do roztworu 100 g 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksynaftalenu w 350 ml kwasu octowego dodaje się 29 g paraformaldehydu 500 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i 150 ml kwasu ortofosforowego, mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin, wylewa do 3 l wody i ekstrahuje octanem etylu wydzielony olej. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad MgSO₄ przesącza i odparowuje do sucha; uzyskaną oleistą pozostałość rozciera się z niewielką ilością eteru. Wytrącony żółty osad odsącza się, suszy uzyskując – z wydajnością 78% – 98 g 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-5-chlorometylnaftalenu o temperaturze topnienia 98–99°C

(b) 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-5-hydroksymetylnaftalen

Do roztworu 23,8 g produktu wytworzonego w przejściu (a) w 500 ml etanolu dodaje się roztwór 11,2 g wodorotlenku potasowego w 250 ml etanolu i 100 ml wody i uzyskaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni wodnej, po czym wylewa do 2 l wody i całość zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym. Zakwaszoną mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakty suszy nad MgSO₄, przesącza i odparowuje do sucha, uzyskując, z wydajnością 95% – 2 g 7-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-5-hydroksymetylnaftalenu w postaci oleju.

(c) Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-10-etoksymetylo-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

Do roztworu 4,0 g sodu w 50 ml etanolu dodaje się 15,4 produktu wytworzonego w przejściu (b) w 50 ml etanolu, po czym do uzyskanej mieszaniny dodaje się 50 g szczawianu etylu i całość utrzymuje się w ciągu 2 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie wylewa do mieszaniny 500 ml chloroformu i 100 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Warstwę organiczną oddziela się i odparowuje do sucha, a uzyskaną pozostałość zmieszaną z 200 ml etanolu zawierającego dodatkowo 5 ml kwasu chlorowodorowego utrzymuje się w ciągu 2 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Uzyskany roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu, przemywa dokładnie wodą, suszy nad MgSO₄ i przesącza. Przesączone odparowuje się do sucha, a uzyskaną oleistą pozostałość rozpuszcza w niewielkiej ilości octanu etylu i pozostawia do krystalizacji. Uzyskuje się – z wydajnością 30% – 6,3 g wymienionego w tytule estru w postaci krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 115–116°C. Należy zauważyć, że w tych warunkach reakcji następuje konwersja grupy hydroksymetylowej wyjściowego naftolu do grupy etoksymetylowej.

(d) Kwas 10-etoksymetylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2

3,0 g produktu wytworzonego w przejściu (c) poddaje się hydrolizie do odpowiedniego kwasu o temperaturze topnienia 239°C w warunkach podanych w części (b) przykładu V.

(e) Sól sodowa kwasu 10-etoksymetylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2

2,2 g produktu wytworzonego w przejściu (d) przeprowadza się w 2,0 g jego soli sodowej sposobem podanym w części (d) przykładu IV:

Przykład XII. Kwas 7,8-dwuwodoro-6-metylo-4-keto-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4-b'] dwupiranokarboksylowy-2

(a) 2,3-dwuwodoro-4-hydroksy-7- metoksy-4-metylo-4H- 1-benzopiran

145 g tj. 64,2 ml jodku metylu w 50 ml suchego eteru wkrapla się do mieszanej mieszaniny 22 g skrawków magnezu w 730 ml suchego eteru. Po ustaniu reakcji wstępnej mieszaninę utrzymuje się w ciągu 0,5 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym schładza i mieszając wkrapla 77,9 g 2,3-dwuwodoro-7-metoksy-4- keto-4H-1- benzopiranu w 440 ml suchego eteru. Uzyskaną mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie schładza i rozkłada utworzony kompleks przez dodanie roztworu chlorku amonowego. Warstwę eterową oddziela się, przemywa i suszy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się – z wydajnością 89% – 78 g wymienionego w tytule związku. Budowę związku potwierdzają analizy uzyskane metodą spektrometrii mas oraz NMR.

(b) 7-metoksy-5-4-metylo-2H-1-benzopiran

73,3 g karbinolu wytworzonego w przejściu (a) miesza się w ciągu 20 godzin w atmosferze azotu, z 19,3 g tj. 11,6 ml tlenochlorku fosforu w 380 ml suchej pirydyny, po czym mieszaninę wylewa do wody i ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się kolejno rozcieńczonym kwasem, roztworem kwaśnego węgla sodowego, wodą i suszy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się – z wydajnością 87,2% – 58 g pozostałości. Analiza wykonana metodą spektrometrii mas wskazuje na pożądany związek. Natomiast analiza metodą NMR sugeruje, że produkt jest w rzeczywistości mieszaniną izomeryczną alkenów.

(c) 2,3-dwuwodoro-7-metoksy-4-metylo-4H-1-benzopiran

29 g mieszaniny alkenów wytworzonych w przejściu (b) rozpuszcza się w 300 ml etanolu i uwodarnia pod ciśnieniem 3,15 atm, w obecności 1,0 g katalizatora: 5% palladu na węglu drzewnym tak długo, aż przestanie być zużywany wodór. Następnie katalizator odsącza się na sicie molekularnym, a przesącz odparowuje uzyskując – z wydajnością 99,4% – 29,2 g pożądanego związku. Analizy wykonane metodą spektrometrii mas i NMR wskazują na pożądany związek.

(d) 6-acetylo-2,3-dwuwodoro-7-metoksy-4-metylo- 4H-1-benzopiran

58 g estru metylowego wytworzonego w przejściu (c) rozpuszcza się w 1 l suchego benzenu, dodaje 22,3 ml lodowatego kwasu octowego i przez mieszaninę przepuszcza w ciągu 1 godziny gazowy fluorek borowy, po czym mieszanie kontynuuje się w ciągu nocy. Uzyskaną mieszaninę wylewa się do masy, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje dodatkową ilością eteru. Połączone wyciągi organiczne przemywa się roztworem kwaśnego węgla sodowego, wodą i suszy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się – z wydajnością 95% – 67,8 g pożądanego produktu. Analiza wykonana metodą spektrometrii mas i NMR wskazuje na pożądany związek.

(e) 6-acetylo-3,3-dwuwodoro-7-hydroksy-4-metylo-4H-1- benzopiran

57,4 g produktu wytworzonego w przejściu (d) w 500 ml suchego chlorku metylenu poddaje się w temperaturze -70°C reakcji z 61 g chlorku borowego w 1500 ml suchego chlorku metylenu. Po usunięciu mieszaniki chłodzącej mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie wylewa do wody. Warstwę chlorku metylenu oddziela się, przemywa wodą i suszy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się 65,7 g surowego produktu, który następnie rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje kilkakrotnie roztworem wodorotlenku sodowego. Ekstrakty zakwasza się, wytrącony osad ekstrahuje eterem, przemywa wodą i suszy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika uzyskuje się 36,4 g produktu o temperaturze topnienia $91-96^{\circ}\text{C}$. Wytworzony produkt przekształca się z etanolu uzyskując wymieniony w tytule związek o temperaturze topnienia $104-105^{\circ}\text{C}$.

(f) Ester etylowy kwasu 7,8-dwuwodoro-4-keto- 6-metylo-4H,6H- benzo[1,2-b:5,4-b']dwupiranokarboksylowego-2.

17,7 g produktu wytworzonego w przejściu (e) poddaje się reakcji z 9,9 g sodu i 31,4 g szczawianu etylu, w warunkach podanych w części (d) przykładu I, uzyskując 23,5 g wymienionego w tytule związku o temperaturze topnienia $114-115^{\circ}\text{C}$.

(g) Kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-6-metylo-4H, 6H-benzo [1,2-b:5,4-b']dwupiranokarboksylowy-2

21,5 g estru wytworzonego w przejściu (f) hydrolizuje się sposobem podanym w części (c) przykładu IV, uzyskując 13,9g odpowiedniego kwasu o temperaturze 293°C (z rozkładem)

(h) Sól sodowa kwasu 7,8-dwuwodoro-4-keto -6- metylo-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4b'] dwupiranokarboksylowego-2

5,0 g kwasu wytworzonego w przejściu (g) przeprowadza się sposobem podanym w części (b) przykładu IV w 4,8 g jego soli sodowej.

P r z y k ł a d XIII. Opisanymi wyżej sposobami można wytwarzać następujące związki:

Kwas 7,8-dwuwodoro-4- keto-6-metylo- 10-propylo-4H,6H-benzyllo [1,2-b:5,4.b'] dwupiranokarboksylowy-2 o temperaturze topnienia $234-236^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem)

- Kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-(2-feniloetylo)-4H,6H-benzo [1,2-b:5,4]dwpiranokarboksylowy-2
o temperaturze topnienia 262–264°C
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-5-nitro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 267,2°C*
- Kwas 5-amino-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2.
temperatura topnienia 285° (rozkład)
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-5-hydroksy-4-eto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 260–262°C
- Kwas 5-chloro-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 269–271°C
- Chlorowodorek kwasu 5-dwumetyloamino-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]
piranokarboksylowego-2
temperatura topnienia 209° (rozkład)
- Kwas 5-etyloamino-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 213–216°C
- Kwas 4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 265–267°C
- Kwas 5-fluoro-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 249–253°C.
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-(2-hydroksypropylo)-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 235°C
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-5-metoksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2,
temperatura topnienia 228–229°C
- Kwas 5-alkiloksy-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 162–168°C
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-5-propoksy-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 208°C (rozkład)
- Ester metylowy kwasu 7,8,9,10-czterowodoro-5-metoksy-4-keto-6-propylo-4H-nafto
[2,3-b]piranokarboksylowego-2,
temperatura topnienia 124°C
- Kwas 5-hydroksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 283°C (rozkład)
- Kwas 6,7,8,9-czterowodoro-10-[2,3-dwuhydroksypropylo-1]-4-keto-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2,
temperatura topnienia 217–218°C
- Kwas 10-(3-chloro-2-hydroksypropylo-1)-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto [2,3-b]pirano
karboksylowy-2, temperatura topnienia 242–244°C
- Kwas etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-(2-styrylo)-4H-bluzo [2,3-b]piranokarboksylowy-2,
temperatura topnienia 168–169°C
- Kwas etylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-(2-feniloetylo)-4H-benzo [2,3-b]piranokarboksylowy-2
temperatura topnienia 156–158°C
- Kwas 5-metoksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2,
temperatura topnienia 245–247°C.

P r z y k ł a d XIV. Kwas 5-hydroksy-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2.

1. Ester etylowy kwasu 5-hydroksy-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2. 1,85 g sodu rozpuszcza się w 40 ml etanolu i mieszaninę dodaje się do 5 g 6-acetylo-5,7-dwuhydroksy-8-propylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w 40 ml etanolu. Dodaje się 11,72 g szczawianu dwuetylu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny. Mieszaninę chłodzi się pozostawiając ją w temperaturze pokojowej i zakwasza gazowym chlorowodorem. Po 30 minutowym okresie mieszania w temperaturze pokojowej, dodaje się 20 ml wody i mieszając chłodzi w ciągu kilkunastu godzin. Mieszaninę reakcyjną filtruje się i pozostałość przemywa wodą a następnie suszy otrzymując 6 g tytułowego związku jako żółte ciało stałe o temperaturze topnienia 103–106.

2. Kwas 5-hydroksy-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowy-2
Mieszaninę 6 g estru etylowego kwasu 5-hydroksy-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto [2,3-b]piranokarboksylowego-2, 18 g 47% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego i 90 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Produkt reakcji dodaje się do 500 ml wody i miesza przez 30 minut. Filtracja daje żółte ciało stałe, które dobrze przemywa się wodą i suszy. Ciało stałe krystalizuje się z izopropanolu otrzymując 1,56 g tytułowego związku jako żółte krystaliczne ciało stałe o temperaturze topnienia 271–273°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, grupę alkanoiloksyłową o 2-6 atomach węgla, grupę alkenyloksylową o 2-6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1-6 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksylową o 1-6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y tworzy łańcuch $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, natomiast Z oznacza grupę alkenylową o 2-6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyłową lub oznacza atom chlorowca, grupę formylową lub prostą, rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1-9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa $-\text{CO}-$, grupa fenyłowa, lub grupa alkoksylowa o 1-6 atomach węgla, lub para sąsiadujących ze sobą podstawników Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla natomiast X oznacza grupę alkenylową o 2-6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyłową lub oznacza atom chlorowca, formyl lub prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1-9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, $-\text{CO}-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1-6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, pozostały podstawnik X lub Z oznacza atom wodoru oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m., że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-\text{COCHR}_3\text{COCOOH}$ i $-\text{OM}$ lub atom chlorowca, albo $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CR}_3\text{COOH}$, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza grupę $-\text{OM}$, w której M oraz A^1 , R_5 , X, Y, Z we wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 cyklizację prowadzi się w środowisku kwaśnym w temperaturze 20-150°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza atom chlorowca, a pozostałe podstawniki w związku o wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 reakcję prowadzi się w wysokowrzącym rozpuszczalniku polarnym, w obecności mocnej zasady.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CR}_3\text{COOH}$ a R_3 i pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym w obecności czynnika odwadniającego.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym w podstawnikach określających A^1 i A^2 zgodnie z zastrz. 1, R_4 oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, o 1-4 atomach węgla, a R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, grupę acetoksyłową, alliloksyłową, atom chloru lub fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksylową o 1-4 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, lub taki łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru, grupę formylową, prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, grupę allilową lub heksenyłową-1, atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę chloroalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę chlorohydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla podstawioną grupą ketonową, grupę fenyloalkilową, której część alkilowa zawiera 1-3 atomów węgla, grupę styrylową, grupę alkoksyalkilową, której część alkoksylowa zawiera 1-4 atomów węgla i część alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_3 , A^1 i A^2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_5 oznacza atom fluoru lub grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, a podstawnik X lub Z, który nie tworzy części łańcucha, oznacza grupę propylową, natomiast sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4$ lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m., że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_5 oznacza atom fluoru, chloru lub grupę metoksyłową, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1.

8. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę nitrową, grupę $-NR_1R_2$, w której R_1 i R_2 które mogą być takie same lub różne, oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, atom chlorowca, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, podstawnik Z oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla lub prostą, rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla, oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOH$ i OM lub atom chlorowca albo $-H$ i $-O-C(COOH)=CR_3COOH$, w których R_3 , R_5 i Z mają wyżej podane znaczenie, M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

9. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, a podstawnik Z oznacza atom chlorowca oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOH$ i $-OM$ lub atom chlorowca albo $-H$ i $-O-C(COOH)=CR_3COOH$, przy czym R_3 , R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

10. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2, o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1–6 atomach węgla, grupę alkanoloxyłową o 2–6 atomach węgla, grupę alkenyloxyłową o 2–6 atomach węgla, atom chlorowca grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoxyłową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y tworzy łańcuch $-CH=CH-CH=CH-$ lub $-O(CH_2)_3-$ z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, natomiast Z oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyłową lub oznacza atom chlorowca, grupę formylową, prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa $-CO-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla, lub para sąsiadujących ze sobą podstawników Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$, $-CH=CH-CH=CH-$ lub $-O(CH_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla natomiast X oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyłową lub oznacza atom chlorowca lub prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, $-CO-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, pozostały podstawnik X lub Z oznacza atom wodoru oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_5 , X, i Y mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOM$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-C(COOM)=CR_3-COOM$, w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, M oznacza atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się otrzymaną sól związku o wzorze 1 w związek o wzorze 1 lub inną dopuszczalną farmakologicznie sól.

11. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza grupę $-OM$, w której M i pozostałe podstawniki we wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 10 cyklizację prowadzi się w środowisku kwaśnym o temperaturze 20–150°C.

12. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza atom chlorowca, a pozostałe podstawniki w związku o wzorze 2, mają znaczenie podane w zastrz. 10, reakcję prowadzi się w wysokowrzącym rozpuszczalniku polarnym, w obecności mocnej zasady.

13. Sposób według zastrz. 10 z n a m i e n n y t y m, że w przypadku stosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają $-H$ i $-O-C(COOM)=CR_3-COOM$, w której R_3 i M i pozostałe podstawniki we wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 10 reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym w obecności czynnika odwadniającego.

14. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym w podstawnikach określających A^1 i A^2 zgodnie z zastrz. 10, R_3 oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, o 1–4 atomach węgla, a R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, grupę acetoksylową, alliloksylową, atom chloru lub fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4

atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksyłową o 1–4 atomach węgla para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$ lub taki łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru, prostą rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1–8 atomach węgla, grupę alilową lub heksenylową-1, atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę chloroalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę chlorohydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla podstawioną grupę ketonową, grupę fenyloalkilową, której część alkilowa zawiera 1–3 atomów węgla, grupę styrylową, grupę alkoksyalkilową której część alkoksylowa zawiera 1–4 atomów węgla i część alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla.

15. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m., że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym w podstawnikach określających A^1 i A^2 zgodnie z zastrz. 10, R_3 ma znaczenie podane w zastrz. 10, R_5 oznacza atom fluoru lub grupę alkoksylową zawierającą 1–6 atomów węgla, a podstawnik X lub Z, który nie tworzy części łańcucha, oznacza grupę propylową, natomiast sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$ lub $-CH=CH-CH=CH-$.

16. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m., że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_5 oznacza atom chloru lub grupę metoksyłową a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 10.

17. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę nitrową, grupę $-NR_1R_2$, w której R_1 i R_2 które mogą być takie same lub różne, oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, atom chlorowca para sąsiadujących ze sobą podstawników X–Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, a Z oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m., że cyklizuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOM$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-C(COOM)=CR_3-COOM$, w których R_3 oznacza atom wodoru a R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się otrzymaną sól związku o wzorze 1 w związek o wzorze 1 lub inną dopuszczalną farmakologicznie sól.

18. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1 w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę hydroksylową grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$ a Z oznacza atom chlorowca, oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli z n a m i e n n y t y m., że cyklizuje się związek o wzorze ogólnym 2 w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COCOOM$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-C(COOM)=CR_3COOM$, w których R_3 oznacza atom wodoru, a R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, M oznacza atom metalu alkalicznego i ewentualnie przeprowadza się otrzymaną sól związku o wzorze 1 w związek o wzorze 1 lub inną dopuszczalną farmakologicznie sól.

19. Sposób wytwarzania podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1–6 atomach węgla, grupę alkanoiloksyłową o 2–6 atomach węgla grupę alkenyloksylową o 2–6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1–6 atomach węgla, lub grupę hydroksyalkoksyłową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y tworzy łańcuch $-CH=CH-CH=CH-$ lub $-O(CH_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, natomiast Z oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupę fenyłową lub oznacza atom chlorowca lub prostą rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa $-CO-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla lub w przypadku gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, pozostały podstawnik X lub Z oznacza atom wodoru oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m., że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COD$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-CD=-CR_3D$, w których R_3 ma wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę którą można zhydrolizować do grupy $COOH$, a M oznacza atom wodoru lub atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i hydrolizuje się grupę D do grupy $-COOH$ i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w farmakologicznie dopuszczalną sól.

20. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m., że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza grupę $-OM$, w której M i pozostałe podstawniki we wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 19, cyklizację prowadzi się w środowisku kwaśnym o temperaturze 20–150°C.

21. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m., że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza atom chlorowca, a pozostałe podstawniki w związku o wzorze 2,

mają znaczenie podane w zastrz. 19, reakcję prowadzi się w wysokowrzącym rozpuszczalniku polarnym, w obecności mocnej zasady.

22. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku stosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają $-H$ i $-O-CD=CR_3-D$, a D i pozostałe podstawniki mają znaczenie podane we wzorze 19, reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym w obecności czynnika odwadniającego.

23. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku gdy jako substrat stosuje się związek o wzorze 2, w którym podstawniki A^1 i A^2 określone są w zastrz. 19, D oznacza grupę estrową, amidową lub nitrową a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 19, hydrolizę prowadzi się w środowisku lekko zasadowym lub lekko kwaśnym.

24. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym w podstawnikach A^1 i A^2 określonych zgodnie z zastrz. 19, R_3 oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1-4 atomach węgla, R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, grupę acetoksylową, aliloksylową, atom chloru lub fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksylową o 1-4 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X , Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$ lub taki łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru, prostą rozgałęzioną lub cykloalkilową grupę o 1-8 atomach węgla, grupę alilową lub heksenyową-1, atom bromu lub chloru grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę chloroalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę chlorohydroksyalkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla podstawioną grupą ketonową, grupę fenyloalkilową której część alkilowa zawiera 1-3 atomów węgla, grupę styrylową, grupę alkoksylową, której część alkoksylowa zawiera 1-4 atomów węgla i część alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla.

25. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym podstawniki A^1 A^2 i R_3 określone są w zastrz. 19, R_5 oznacza atom fluoru lub grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla a podstawnik X lub Z , który nie tworzy części łańcucha oznacza grupę propylową, natomiast sąsiadująca ze sobą para podstawników X , Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$ lub $-CH=CH-CH=CH-$.

26. Sposób według zastrz. 19, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 12, w którym R_5 oznacza atom fluoru chloru lub grupę metoksylową, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 19.

27. Sposób wytwarzania podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2, o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, $-NR_1R_2$, w której R_1 i R_2 , które mogą być takie same lub różne, oznaczają każdy z osobna atom wodoru lub grupę alkilową o 1-6 atomach węgla atom chlorowca, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, Z oznacza grupę alkenylową o 2-6 atomach węgla lub prostą rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1-9 atomach węgla oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają grupę $-COCHR_3COD$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-CD=CR_3D$, w których R_3 oznacza atom wodoru, a R_5 , X , Y , Z ma znaczenie wyżej podane a D oznacza grupę którą można zhydrolizować do grupy $COOH$, a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i hydrolizuje się grupę D do grupy $-COOH$ i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w farmakologicznie dopuszczalną sól.

28. Sposób wytwarzania podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, a Z oznacza atom chlorowca oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COD$ i $-OM$ lub atom chlorowca lub $-H$ i $-O-CD=CR_3D$, R_3 R_5 X , Y , Z mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę którą można zhydrolizować do grupy $COOH$, a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i hydrolizuje się grupę D do grupy $-COOH$ i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w farmakologicznie dopuszczalną sól.

29. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, grupę alkanoiloksylową o 2-6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1-6 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksylową o 1-6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X , Y tworzy łańcuch $-CH=CH-CH=CH-$ lub $-O(CH_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, natomiast Z oznacza grupę alkenylową o 2-6 atomach węgla podstawioną grupą fenylową lub oznacza atom chlorowca lub prostą, rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1-9 atomach węgla podstawioną jedną lub więcej grupami

takimi jak grupa hydroksylowa atom chlorowca, grupa $-\text{CO}-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla, lub para sąsiadujących ze sobą podstawników Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla natomiast X oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyłową lub oznacza atom chlorowca lub prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami takimi jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca $-\text{CO}-$, fenyłowa lub grupa alkoksylowa o 1–6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–6 atomach węgla, pozostały podstawnik X lub Z oznacza atom wodoru a R_1 i R_2 które mogą być takie same lub różne oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze Z, w którym R_5 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A^1 , i A^2 oznaczają parę grup $-\text{COCHR}_3\text{COD}$ i $-\text{OM}$ i lub atom chlorowca, lub $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{CD}=\text{CR}_3\text{D}$, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę, którą można utlenić do grupy COOH a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i utlenia się grupę D do grupy COOH i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sol.

30. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza grupę $-\text{OM}$, w której M oraz A^1 , A^2 , R_5 , X, Y i Z we wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, cyklizację prowadzi się w środowisku kwaśnym o temperaturze 20–150°C.

31. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^2 oznacza atom chlorowca, a pozostałe podstawniki w związku o wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, reakcję prowadzi się w wysokowrzącym polarnym rozpuszczalniku. w obecności mocnej zasady.

32. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku stosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{CD}=\text{CR}_3\text{D}$, R_3 , D i pozostałe podstawniki w związku o wzorze 2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym w obecności czynnika odwadniającego.

33. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, D oznacza grupę alkilową, aryloalkilową, acylową lub formylową, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 29.

34. Sposób według zastrz. 29 lub 32, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku zastosowania jako substratu związku o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, D oznacza grupę alkilową a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 29, utlenienie prowadzi się przy użyciu dwutlenku selenowego.

35. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, R_3 oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1–4 atomach węgla a R_5 oznacza grupę alkoksylową o 1–5 atomach węgla, grupę acetoksylową, alliloksylową, atom chloru lub fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę hydroksyalkoksylową o 1–4 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{OCH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ lub taki łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru prostą rozgałęzioną lub cykloalkilową grupę o 1–8 atomach węgla, grupę allilową lub heksenylową-1, atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę chloroalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę chlorohydroksyalkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla podstawioną grupą ketonową, grupę fenyloalkilową, której część alkilowa zawiera 1–3 atomów węgla, grupę styrylową, grupę alkoksyalkilową, której część alkoksylowa zawiera 1–4 atomów węgla.

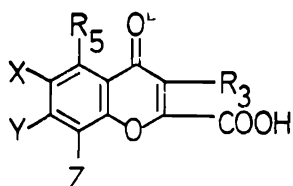
36. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym A^1 i A^2 mają znaczenie podane w zastrz. 29, R_3 oznacza alkil o 1–6 atomach węgla, a R_5 oznacza atom fluoru lub grupę alkoksylową o 1–6 atomach węgla, a podstawnik X lub Z, który nie tworzy części łańcucha, oznacza grupę propylową, natomiast sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)$ lub $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$.

37. Sposób według zastrz. 29, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_5 oznacza atom fluoru, chloru lub grupę metoksylową, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 29.

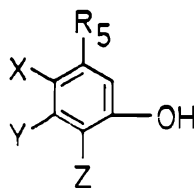
38. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, nitrową grupę NR_1R_2 ,

w której R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4$ Z oznacza grupę alkenylową o 2–6 atomach węgla lub prostą rozgałęzioną albo cykliczną grupę alkilową o 1–9 atomach węgla oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COD$ i OM lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-CD=CR_3D$ przy czym, R_3, R_5, X, Y, Z mają znaczenie podane wyżej, D oznacza grupę którą można utlenić do grupy COOH a M oznacza atom wodoru, lub atom metalu alkalicznego i utlenia się grupę D do grupy COOH i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.

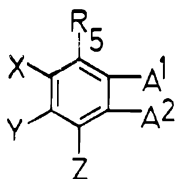
39. Sposób wytwarzania podstawionych nowych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę hydroksylową, para sąsiadujących ze sobą podstawników X i Y tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, natomiast Z oznacza atom chlorowca oraz jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli, z n a m i e n n y t y m, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym A^1 i A^2 oznaczają parę grup $-COCHR_3COD$ i $-OM$ lub atom chlorowca, lub $-H$ i $-O-CD=CR_3D$ przy czym R_3, R_5, X, Y, Z mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę którą można utlenić do grupy COOH a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego i utlenia się grupę D do grupy COOH i ewentualnie przeprowadza się uzyskany związek o wzorze 1 w jego dopuszczalną farmakologicznie sól.



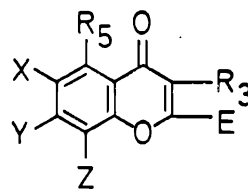
Wzór 1



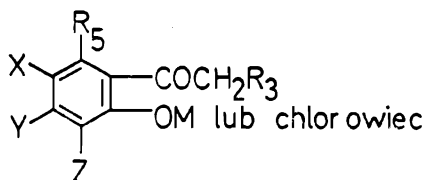
Wzór 4



Wzór 2

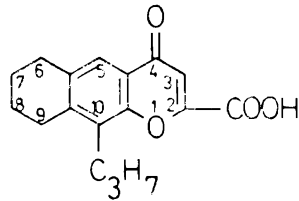


Wzór 5

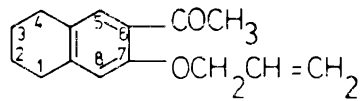


Wzór 3

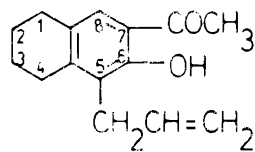
106 681



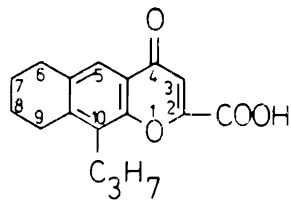
WZÓR 6



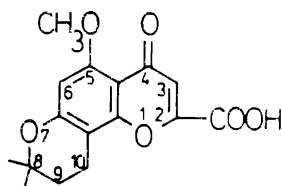
WZÓR 7



WZÓR 8

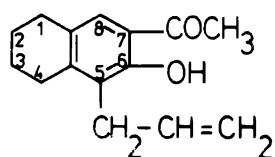
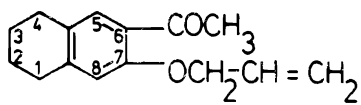


WZÓR 9

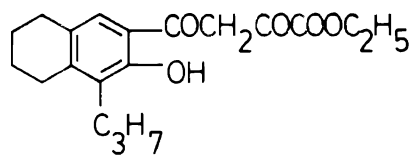
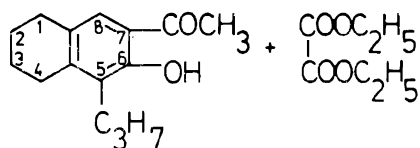


WZÓR 10

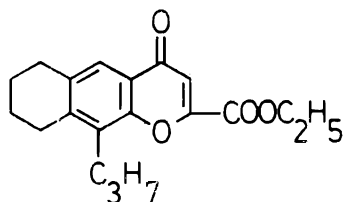
106 681



SCHEMAT 1



cyklizacja



SCHEMAT 2