



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246098
(11) (52)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 311/04
A 61 K 31/35

(22) Přihlášeno 22 06 84

(21) [PV 3161-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 06 83
[507383] Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu

COHEN NOAL, MONTCLAIR; WEBER GUISEPPE F., CEDAR GROVE,
NEW JERSEY [Sp. st. a.]

(73)

Majitel patentu

F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESellschaft,
BASILEJ [Švýcarsko]

(54) Způsob výroby derivátů dihydrobenzopyranu

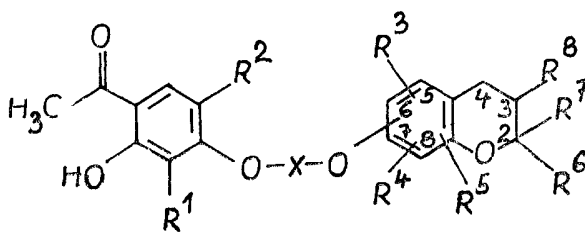
1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů dihydrobenzopyranu dále uvedeného a definovaného obecného vzorce I. Uvedené sloučeniny mají cenné farma-

2

kologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů dihydrobenzopyranu obecného vzorce I



(I)

v němž

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R² znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

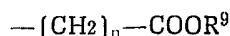
R³, R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1 až

3 substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitro skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s tím omezením, že pouze jeden ze substituentů R³, R⁴ a R⁵ znamená alkanoylovou nebo arylkarbonylo-

vou skupinu definovanou shora a buď
 R^6 a R^7 znamenají oba atom vodíku a
 R^8 znamená skupinu $-\text{COOR}^9$,

nebo

R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
 R^7 znamená skupinu vzorce



a

R^8 znamená atom vodíku a

R^9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

X znamená alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od nuly do 4.

Tyto sloučeniny jsou vhodné k léčení alergických onemocnění.

Alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, označovanou dále v popise také jako „nižší alkylová skupina“ se rozumí přímá nebo rozvětvená nasycená uhlovodíková skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, výhodně s až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová, neopentylová, pentylová, heptylová apod. skupina.

Výraz „halogen“ označuje halogení brom, chlor, fluor a jod.

Alkanoylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, označovanou dále také jako „nižší alkanoylová skupina“ se rozumí skupina odvozená od alifatické karboxylové kyseliny s až 7 atomy uhlíku, jako je například formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina apod. Arylkarbonylová sku-

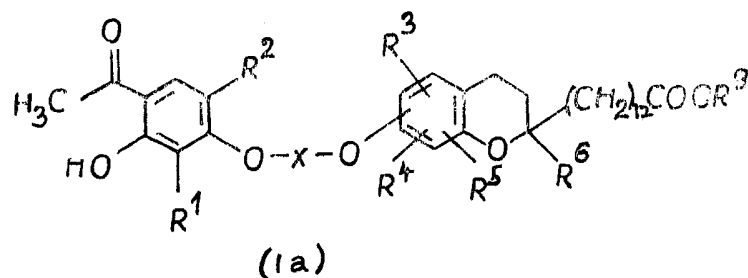
pina se odvozuje od aromatické karboxylové kyseliny, jako od benzenkarboxylové kyseliny apod. Alkanoylová skupina a arylkarbonylová skupina se mohou dále v popisu vyskytovat pod společným označením „acylová skupina“. Výhodnou acylovou skupinou je alkanoylová skupina.

Výraz „alkylenová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku“ označuje skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 3 až 7 atomy uhlíku, jako například propylenovou skupinu, 2-methylpropylenovou skupinu, butylenovou skupinu, pentamethylenovou skupinu, hexamethylenovou skupinu, heptamethylenovou skupinu apod.

Výraz „aryl“ označuje fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu obsahující jeden až tři substituenty zvolené ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech.

Výraz „arylalkylová skupina“ označuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, ve kterém je jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno aryllovou skupinou, jako je například benzylová skupina apod. Skupiny a sloučeniny označené výrazem „nižší“ obsahují až 7 atomů uhlíku, výhodně až 4 atomy uhlíku.

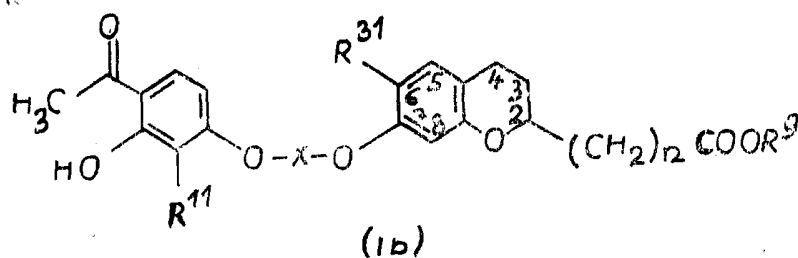
Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , X a n mají shora uvedený význam.

Další výhodnou skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ib



v němž

R^9 a R^{11} znamenají alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{31} znamená acylovou skupinu,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od 0 do 4.

Další velmi výhodnou skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 znamená acylovou skupinu,

R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku a

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku.

Ještě výhodnější skupinu sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž

R^1 znamená propylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 znamená acylovou skupinu,

R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku a

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

ethylester (rac)-6-acetyl-7-[5-[4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy]pentyloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny,

ethylester (rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny,

ethylester (rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny,

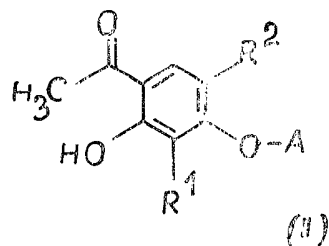
ethylester (rac)-6-[3(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny,

ethylester (rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny

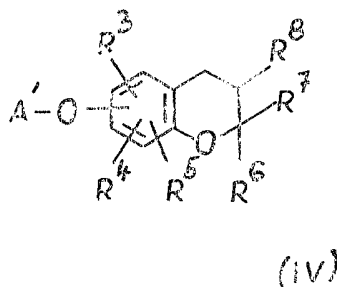
a

ethylester (rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



působí sloučeninou obecného vzorce IV



v kterýchžto vzorcích

buď A znamená vodík a

A' znamená skupinu $-X-Z$,

nebo

A znamená skupinu $-X-Z$ a

A' znamená vodík,

Z znamená atom halogenu, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a X mají shora uvedené významy,

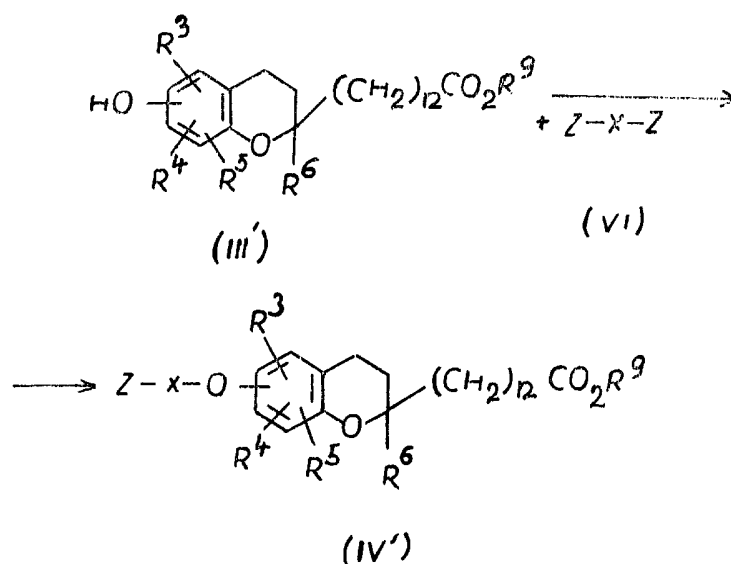
načež se popřípadě získaný racemát rozdělí na opticky aktivní isomery.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce IV za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, se může provádět za bezvodých podmínek v inertním rozpouštědle, například v acetonu, methyl-ethylketonu, diethylketonu, dimethylformamidu nebo v podobných rozpouštědlech, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, v dimethylformamidu, výhodně při teplotě v rozmezí od asi 70 °C do asi 100 stupňů Celsia, a v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například uhličitanu draselného nebo pod. Výhodným rozpouštědlem je směs acetonu a dimethylformamidu. Výsledná sloučenina obecného vzorce I se může získat za použití běžných metod, například krystalizací, chromatografií apod.

Sloučeniny obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce III, které se dále používají jako výchozí látky, lze připravovat podle reakčních schémat I až XIII následujícím způsobem:

Reakční schéma I

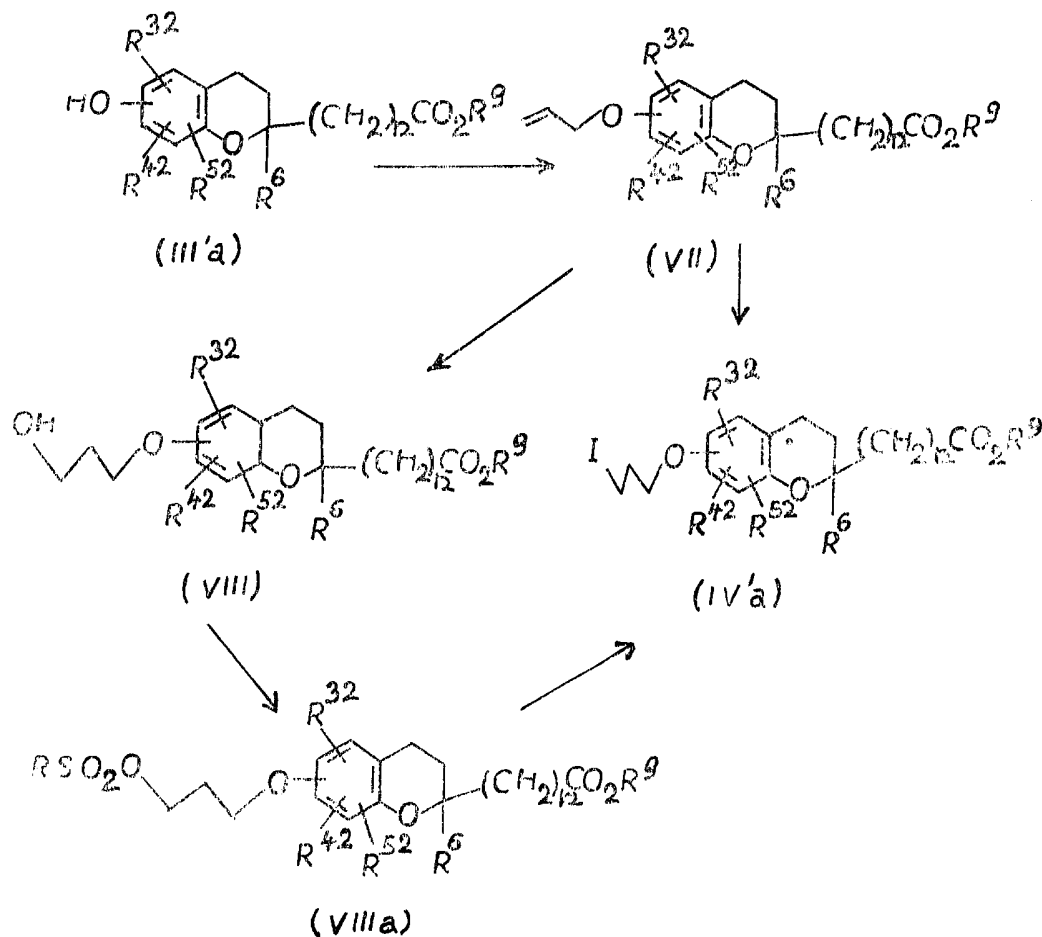


Symbole R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , X , Z a n mají shora uvedené významy.

Reakční schéma I znázorňuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, se sloučeninou obecného vzorce III' za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV'. Tato reakce se může provádět v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methyl-ethylketonu nebo pod., výhodně v dimethylformamidu, v přítomnosti báze, například

uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného nebo pod., nebo hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina vzorce IV' se může získat za použití běžných metod, například krystalizací, extrakcí, chromatografickými postupy nebo podobnými postupy.

Reakční schéma II



Obecné symboly mají přitom následující význam:

R^6 , R^9 a n mají shora uvedené významy, R^{32} , R^{42} a R^{52} znamenají atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

R znamená nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu.

Při postupu, který je znázorněn reakčním schématem II, se uvádí v reakci sloučenina obecného vzorce III' a s allylhalogenidem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII, v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methylethylketonu apod., výhodně v dimethylformamidu, za přítomnosti báze, například uhličitanu alkalického kovu jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného nebo pod., nebo hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozsahu od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina vzorce VII se může izolovat za použití běžných metod, například krystalizací, extrakcí, chromatografií nebo podobnými postupy.

Sloučenina obecného vzorce VII se převádí na sloučeninu obecného vzorce VIII za podmínek, které se obvykle používají pro hydroboraci olefinu. Tak například při použití hydridu obecného vzorce $(Q)_2BH$, kde Q znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu, výhodně boranu (BH_3), dicyklohexylboranu nebo boran-dimethylsulfidového komplexu, v inertním etherickém rozpouštědle, výhodně v tetrahydrofuranu, při teplotě v rozsahu od asi 0 °C do asi 100 °C, výhodně při teplotě místnosti. Vzniklý organoboranový meziprodukt se oxiduje, výhodně za použití alkalického peroxidu vodíku, nebo podobných činidel. Výsledná sloučenina obecného vzorce VIII se může izolovat běžnými metodami.

Sloučenina obecného vzorce VIII se uvádí v reakci se sulfonylchloridem obecného vzorce RSO_2Cl , v němž R znamená alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, jako fenylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIIIa, za podmínek, které se ob-

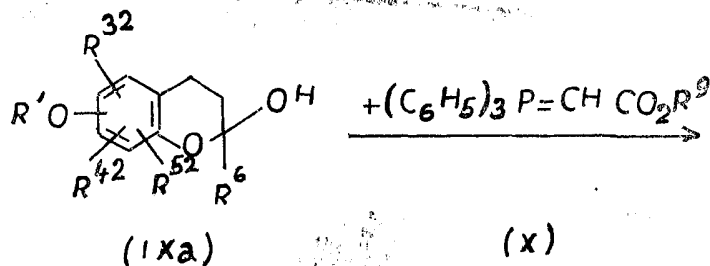
vykle používají pro přeměnu alkoholu na ester sulfonové kyseliny, výhodně na ester methansulfonové kyseliny. Tak například se sulfonace provádí v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, za použití sulfonačního činidla, jako je alkylsulfonylchlorid, výhodně methansulfonylchlorid, v přítomnosti báze, například tri(nižší)alkylaminu, pyridinu nebo pod., výhodně triethylaminu, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 25 °C, výhodně při teplotě 0 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce VIIIa se může izolovat za použití běžných metod.

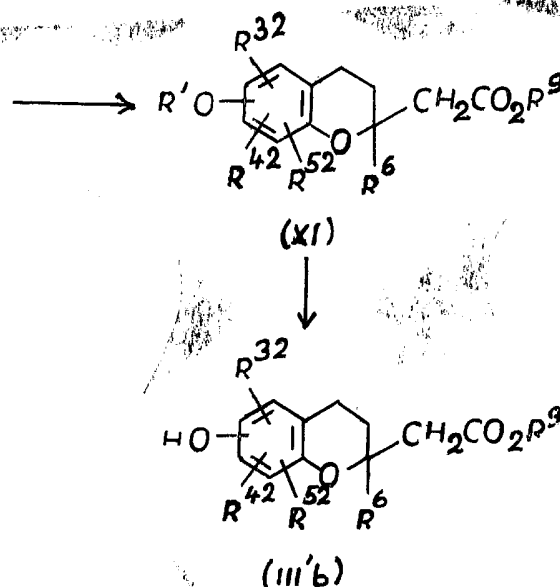
Sloučenina obecného vzorce VIIIa se převádí na sloučeninu obecného vzorce IV' a

za podmínek které se obvykle používají pro přeměnu esterů sulfonových kyselin na jodidy. Tak například se na sloučeninu obecného vzorce VIIIa působí jodidem alkalického kovu, například jodidem sodným, jodidem lithným, jodidem draselným apod., výhodně jodidem sodným, v rozpouštědle, například v dialkylketonu, jako v ethylmethyleketonu, acetonu apod., výhodně v acetonu, při teplotě v rozmezí mezi asi 20 °C a asi 100 °C, výhodně při 20 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV'a se může izolovat běžnými metodami.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce VII převádí na sloučeninu obecného vzorce IV' a za podmínek, které se běžně používají pro přeměnu terminálního olefinu na primární jodid hydroborací a jodací. Tak například se tato reakce může provádět za použití jodu a hydridu vzorce $(Q)_2BH$, v němž Q znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu, výhodně dicyklohexylboranu, v přítomnosti inertního etherického rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu a báze, například soli karboxylové kyseliny s alkalickým kovem, výhodně octanu sodného, při teplotě mezi asi 0 °C a asi 20 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV'a se může izolovat běžnými metodami.

Reakční schéma III





Obecné symboly mají následující významy:

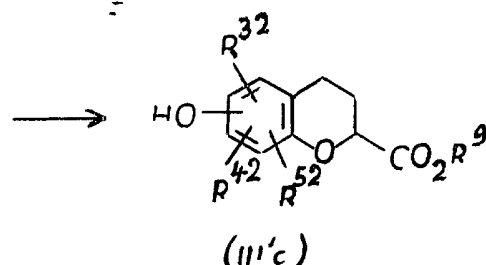
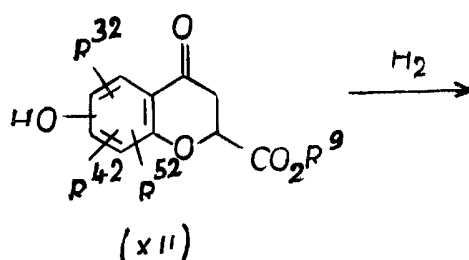
R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^6 a R^9 mají významy uvedené shora a

R' znamená arylalkylovou skupinu.

Reakční schéma III znázorňuje reakci sloučeniny obecného vzorce IXa se sloučeninou obecného vzorce $(C_6H_5)_3P = CHCO_2R^9$, v němž R^9 znamená nižší alkylovou skupinu, výhodně ethylovou skupinu, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravit známými postupy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI. Tato reakce se může provádět v inertním aromatickém uhlovodíku, výhodně v toluenu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě asi 110 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XI se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XI se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIb', kteroukoli ze známých metod katalytické hydrogenolýzy. Tak například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako paládium na uhlí, v rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu, výhodně při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce IIIb' se může izolovat obvyklými metodami.

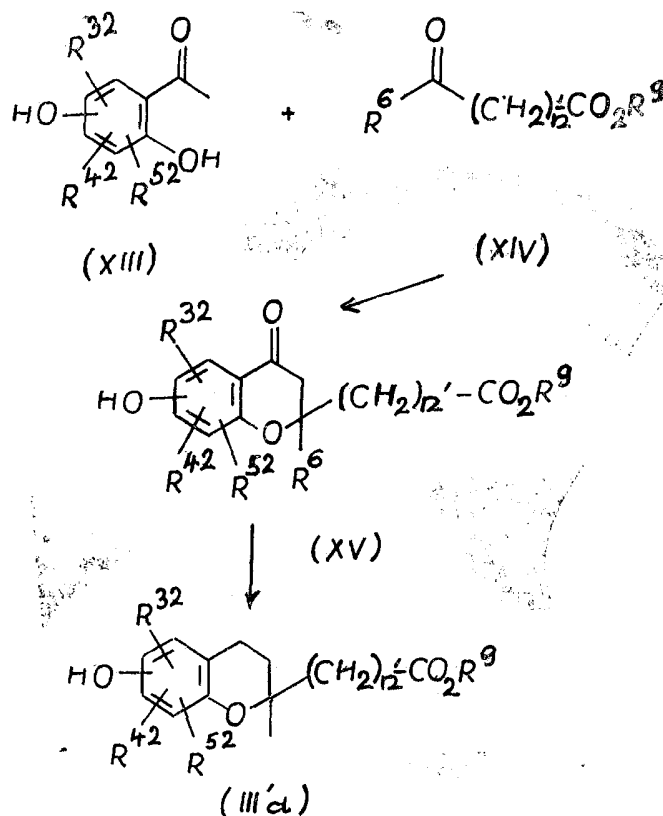
Reakční schéma IV



přičemž

R^{32} , R^{42} , R^{52} a R^9 mají shora uvedený význam.

Podle reakčního schématu IV se sloučeniny obecného vzorce XII, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, hydrogenují za vzniku sloučenin obecného vzorce IIIc'. Zejména pak se reakce provádí za použití katalyzátoru, například paládium na uhlí, v rozpouštědle, jako v nižší karboxylové kyselině, výhodně v octové kyselině, při teplotách v rozmezí mezi asi 20 °C a asi 150 °C, výhodně při 25 °C, a za zvýšeného tlaku, výhodně při tlaku 0,345 MPa. Výsledné sloučeniny obecného vzorce IIIc' se mohou izolovat obvyklými metodami.



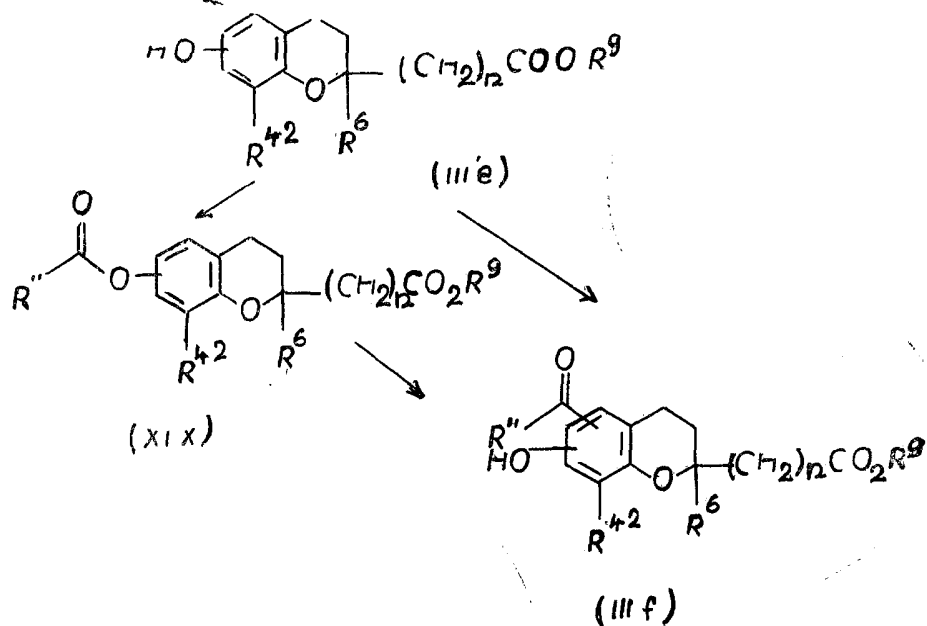
Obecné symboly R³², R⁴², R⁵², R⁶ a R⁹ mají shora uvedené významy a n' znamená číslo 2, 3 nebo 4.

Podle reakčního schématu V se sloučeniny obecného vzorce XIII, které jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravovat známými postupy, uvádějí v reakci se sloučeninami obecného vzorce XIV, které jsou známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XV. Tato reakce se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako například cyklického sekundárního aminu, jako pyrrolidinu, a v inertním aromatickém uhlovodíku, výhodně v toluenu, při teplotě mezi asi 25 °C a asi 150 °C, výhodně při 110

stupních Celsia. Výsledná sloučenina obecného vzorce XV se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno redukovat na sloučeniny obecného vzorce III'd' za použití například boranu v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako fluoridu boritého, chloridu boritého, chloridu hlinitého a podobně, výhodně bortrifluorid-etherátu, a v inertním etherickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotách mezi asi 0 °C a asi 25 °C, výhodně při 0 °C. Výsledné sloučeniny obecného vzorce III'd' lze izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma VI



přičemž

R^{42} , R^6 , R^9 a n mají shora uvedené významy, a

R'' znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu.

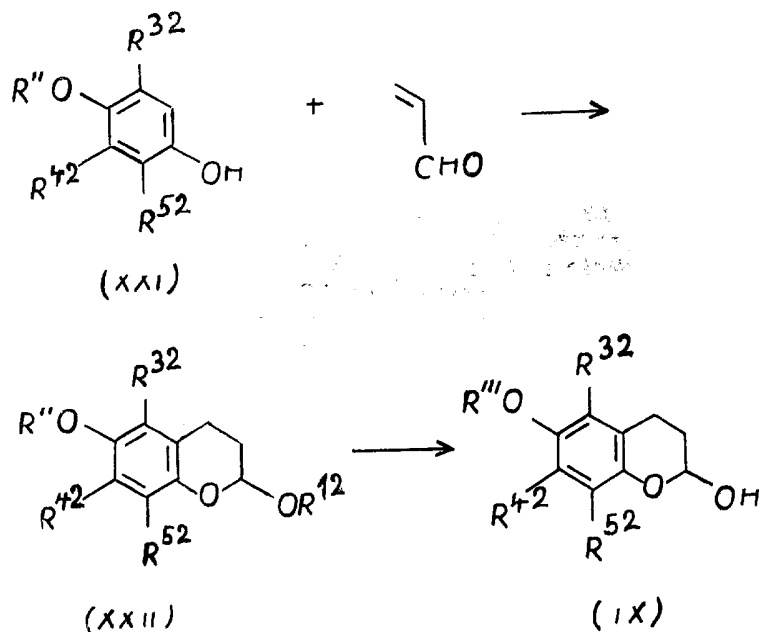
Reakční schéma VI ilustruje reakci fenolické sloučeniny obecného vzorce IIIe' na její acylderivát obecného vzorce XIX za použití kteréhokoli vhodného acylačního činidla, jako například (nižší)alkanoylhalogenidu nebo anhydridu nižší alkanové kyseliny, výhodně acetanhydridu, ve vhodné bázi, například pyridinu, nižší alkylaminu nebo pod., výhodně pyridinu, při teplotách mezi asi 0 °C a asi 150 °C, výhodně při 25 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XIX se může izolovat obvyklými metodami, pokud je taková izolace žádoucí.

Sloučenina obecného vzorce XIX se může převést na sloučeninu obecného vzorce IIIf' za použití obvyklých reakčních podmínek pro provedení Friesova přesmyku fenylesterů. Tak například se tento přesmyk může provádět v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, například v přítomnosti chloridu hlinitého, chloridu ciničitého, fluo-

ridu boritého apod., výhodně bortrifluorid-etherátu, v rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, nižší alkanové kyselině apod., výhodně v octové kyselině, při teplotách mezi asi 20 °C a asi 150 °C, výhodně při 120 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce IIIf' se izoluje za použití obvyklých metod.

Jinak lze sloučeninu obecného vzorce III'e přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'f za podmínek obvykle používaných při provádění acylace fenolu podle Friedel-Craftse. Tak například se taková acylace může provádět za použití Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, jako například chloridu hlinitého, chloridu ciničitého, fluoridu boritého apod., výhodně za použití plynného fluoridu boritého, a acylačního činidla, jako například nižšího alkanoylhalogenidu, anhydridu nižší alkanové kyseliny, nižší alkanové kyseliny nebo podobných činidel, výhodně v octové kyselině, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při 80 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'f se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma VII



přičemž

R^{32} , R^{42} a R^{52} mají shora uvedený význam, R''' znamená atom vodíku nebo aryl(nížší)alkylovou skupinu, výhodně benzylovou skupinu a

R^{12} znamená nižší alkylovou skupinu.

Podle reakčního schéma VII se sloučeniny obecného vzorce XXI, které jsou známými látkami nebo se mohou připravovat známými postupy, mohou uvádět v reakci s akroleinem za vzniku sloučenin obecného vzorce XXII, přičemž se pracuje v přítomnosti katalyzátoru, např. silné minerální kyseliny jako chlorovodíkové kyseliny, sírové kyseliny, arylsulfonové kyseliny nebo alkan-

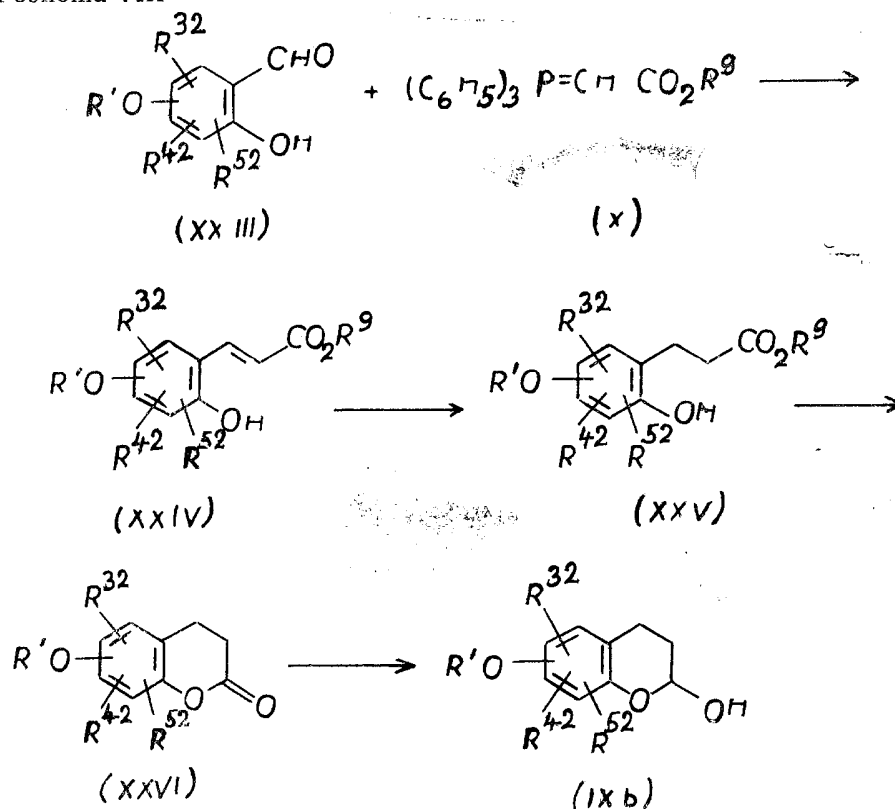
sulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo podobných kyselin, výhodně za použití sírové kyseliny, v rozpouštědle, například v nižším alkanolu jako ethanolu, methanolu, nebo podobných rozpouštědlech, výhodně v methanolu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 150 stupních Celsia. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXII se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XXII se převádí na sloučeninu obecného vzorce IX za

použití silné minerální kyseliny, jako zředěné chlorovodíkové kyseliny, sírové kyseliny, nebo arylsulfonové kyseliny, nebo alkansulfonové kyseliny, jako například p-toluensulfonové kyseliny, nebo podobných kyselin jako katalyzátoru, výhodně za použití zředěné vodné chlorovodíkové kyseliny, v orga-

nickém rozpouštědle, které je mísitelné s vodou, jako v acetonu, methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu, octové kyselině, nebo v podobných rozpouštědlech, výhodně v acetonu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě 60 °C.

Reakční schéma VIII



V reakčním schématu VIII mají obecné symboly R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^9 a R' shora uvedené významy.

Podle reakčního schéma VIII se sloučeniny obecného vzorce XXIII, které jsou známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, mohou uvádět v reakci se sloučeninami obecného vzorce X, které jsou rovněž známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXIV, v inertiálním organickém etherickém rozpouštědle, nebo v aromatickém uhlovodíku, například v tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethoxyethanu, benzenu, toluenu, xylenu, nebo v podobných rozpouštědlech, výhodně v toluenu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 110 °C. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XXIV se mohou izolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XXIV se může hydrogenovat na sloučeninu obecného vzorce XXV za použití hydrogenačního katalyzátoru, jako například paladia na uhlí, oxidu palatičitého, niklu, nebo pod., výhodně oxidu palatičitého, v přítomnosti rozpouštěd-

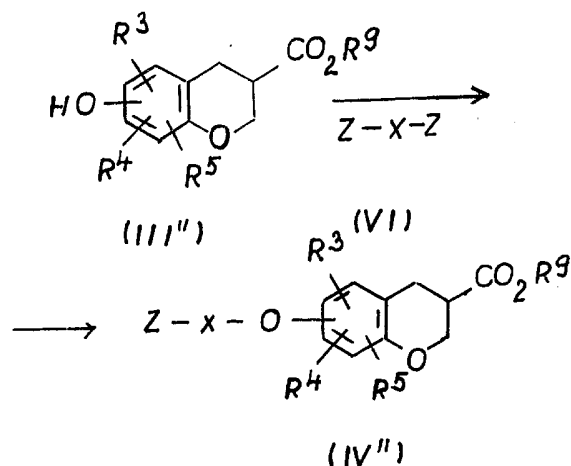
la jako například nižší alkanové kyseliny, ethylacetátu apod., výhodně ethylacetátu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 20 °C, a při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXV se může izolovat obvyklými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce XXV se mohou přeměnit na sloučeniny obecného vzorce XXVI zmýdelňováním a následující laktonizací. Zmýdelňování se může provádět za použití hydroxidu alkalického kovu, výhodně hydroxidu draselného, v rozpouštědle, například v nižším alkoholu, výhodně v methanolu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 65 °C. Laktonizace se může provádět například působením anhydridu nižší alkanové kyseliny, jako acethanhydridu, který se může používat také jako rozpouštědlo, při teplotách v rozsahu od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při teplotě varu acethanhydridu. Výsledné sloučeniny obecného vzorce XXVI se mohou izolovat obvyklými metodami.

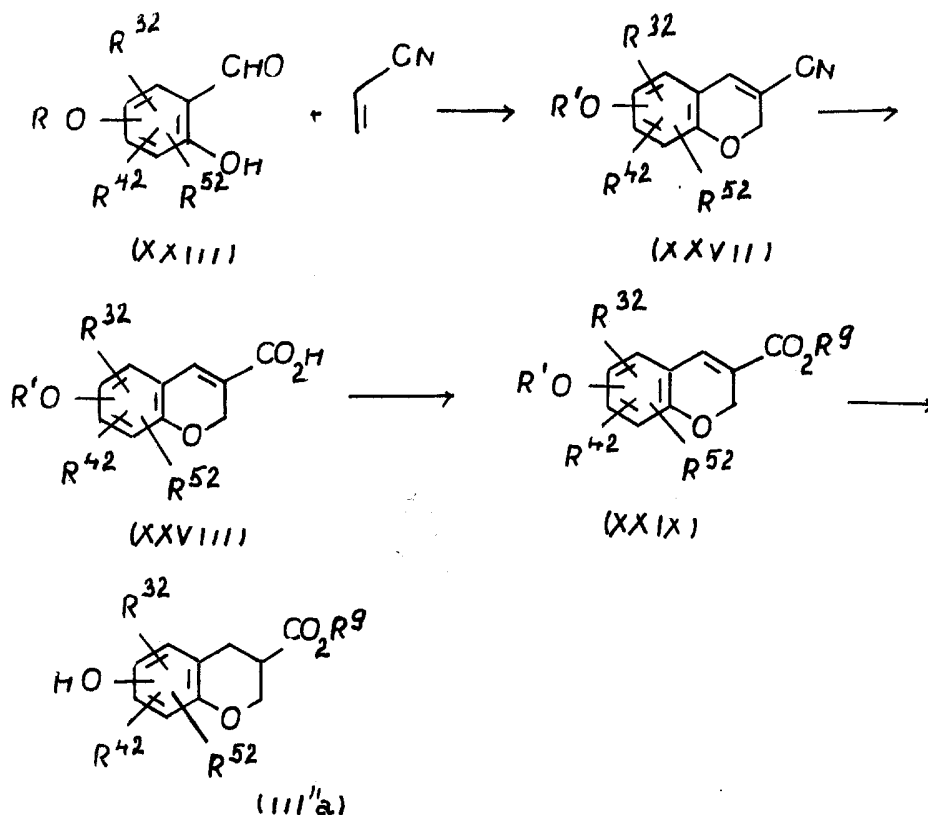
Sloučeniny obecného vzorce XXVI se mohou přeměnit na sloučeniny obecného vzorce IXb použitím běžných redukčních činidel,

například di(nižší)alkylaluminiumhydridu, výhodně diisobutylaluminiumhydridu, při teplotě v rozmezí od asi -50°C do asi -100 stupňů Celsia, výhodně při -75°C v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, v chlorovaném alkanu nebo v nižším alkanu, výhodně v dichlormethanu. Výsledné sloučeniny obecného vzorce IXb se mohou izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma IX



Reakční schéma X



příčemž

R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , X a Z mají shora uvedené významy.

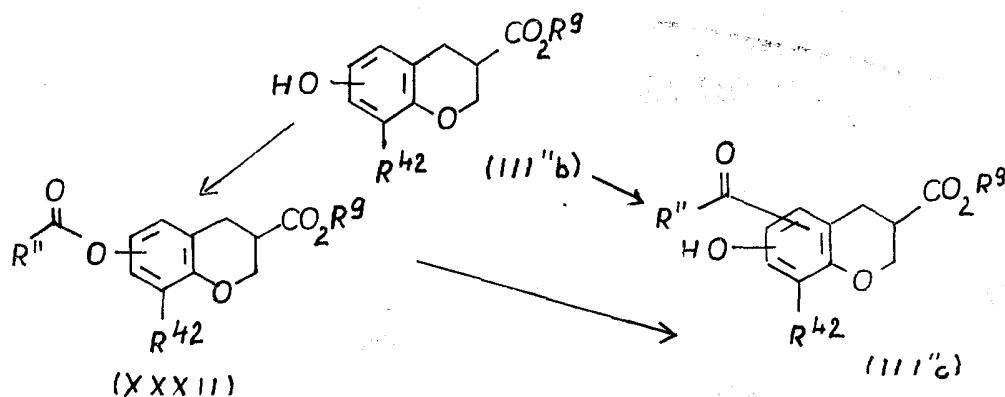
V reakčním schématu IX je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce III'' za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV''. Tato reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, acetonu, methylethylketonu nebo podobných rozpouštědlech, výhodně v dimethylformamidu, v přítomnosti báze, jako například uhličitany alkalického kovu, jako uhličitany draselného, uhličitany sodného, nebo pod., nebo hydridu alkalického kovu jako hydridu sodného nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi 20 stupňů Celsia do asi 150°C , výhodně při teplotě místnosti. Výsledná sloučenina obecného vzorce IV'' se může izolovat obvyklými metodami, například krystalizací, extrakcí, chromatografováním apod.

V reakčním schématu X mají obecné symboly R^{32} , R^{42} , R^{52} , R^9 a R' shora uvedené významy.

Podle reakčního schématu X se může uvádět v reakci sloučenina obecného vzorce XXIII s akrylonitrilem za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXVII. Tato reakce se provádí výhodně v přítomnosti katalyzátoru, například aminu, jako triethylaminu, diazabicykloundecenu, diazabicyklo(2,2,2)oktanu, přičemž posléze uvedený amin je výhodným katalyzátorem, při teplotě v rozsahu od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 80 °C, bez rozpouštědla. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXVII se může ozolovat obvyklými metodami.

Sloučenina obecného vzorce XXVII se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce XXVIII zmýdlením, například působením hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu draselného, v rozpouštědle, jako v organickém rozpouštědle, které je mísitelné s vodou, například v tetrahydrofuranu, methanolu, ethanolu, nebo pod., výhodně v ethanolu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 60 °C až 70 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXVIII se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma XI



přičemž

R^{42} , R^9 a R'' mají shora uvedené významy.

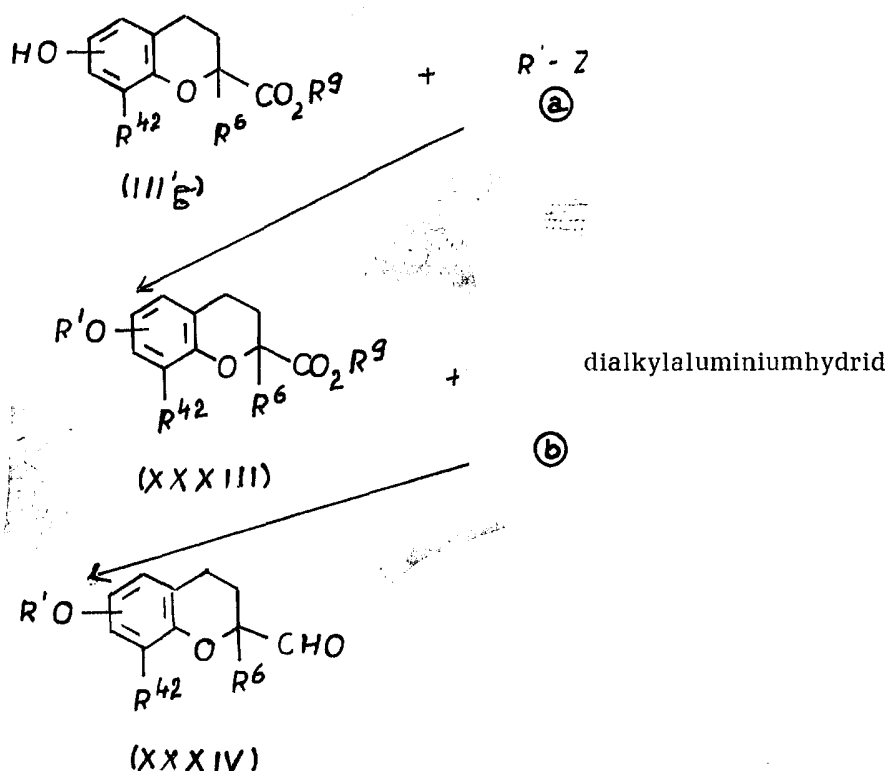
V reakčním schématu XI je znázorněna přeměna sloučeniny obecného vzorce III'b na sloučeninu obecného vzorce III'c, kte-

Přeměna sloučeniny obecného vzorce XXVIII na sloučeninu obecného vzorce XXIX se může provádět esterifikací za použití nižšího alkoholu jako reakčního činidla a rozpouštědla, jako například ethanolu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 100 °C, výhodně při 78 °C, v přítomnosti katalyzátoru, například silné kyseliny, jako sírové kyseliny, p-toluensulfonové kyseliny nebo podobných kyselin, výhodně p-toluensulfonové kyseliny. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXIX se může izolovat pomocí obvyklých metod.

Sloučenina obecného vzorce XXIX se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'a a katalytickou hydrogenací, například v přítomnosti paladia na nosiči, niklu, platiny, výhodně paladia na uhlí, v přítomnosti rozpouštědla, například nižšího alkanolu, octové kyseliny, ethylacetátu, nebo pod., výhodně ethanolu, při teplotách od asi 20 °C do asi 200 °C, výhodně při 20 °C, při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'a se může izolovat obvyklými metodami.

rá se může uskutečnit přímo nebo přes sloučeninu obecného vzorce XXXII, jak je popsáno shora v reakčním schématu VI pro přeměnu sloučeniny obecného vzorce III'e na sloučeninu obecného vzorce III'f.

Reakční schéma XII



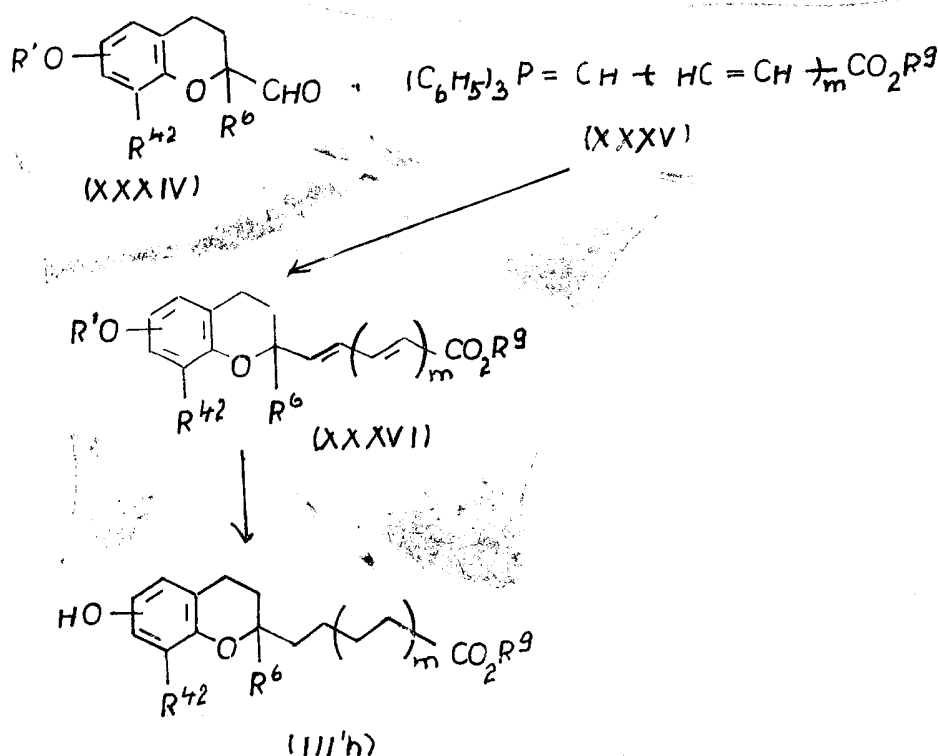
Ve shora uvedeném reakčním schématu mají obecné symboly R^{42} , R^6 , R^9 , R' a Z shora uvedené významy.

V reakčním schématu XII je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce III'g se sloučeninou obecného vzorce (a) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXIII. Tato reakce se provádí za bezvodých podmínek v inertním rozpouštědle, například v acetonu, methylethylketonu, diethylketonu, dimethylformamidu, nebo v podobných rozpouštědlech, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, výhodně při teplotě v rozsahu od asi 40 °C do asi 100 °C, v přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například uhličitanu draselného, nebo pod. Výhodným

rozpouštědlem je aceton. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXXIII se může izolovat obvyklými metodami, například krystalizací, chromatografií, nebo podobnými metodami.

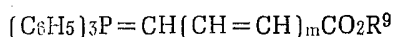
Sloučenina obecného vzorce XXXIII se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce XXXIV působením obvyklého redukčního činidla, například di(nížejší)alkylaluminiumhydridu, výhodně diisobutylaluminiumhydridu, při teplotě v rozmezí od asi -50 °C do asi -100 °C, výhodně při teplotě -75 °C v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, v chlorovaném alkanu, nebo v nižším alkanu, výhodně v toluenu. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXXIV se může izolovat obvyklými metodami.

Reakční schéma XIII



V reakčním schématu XIII znamená symbol m číslo 0 nebo 1 a R^{42} , R^6 , R^9 a R' mají shora uvedené významy.

V reakčním schématu XIII je znázorněna reakce sloučeniny obecného vzorce XXXIV se sloučeninou obecného vzorce



v němž

R^9 znamená nižší alkylovou skupinu, výhodně ethylovou skupinu, a

m znamená číslo 0 nebo 1, které jsou známými sloučeninami, nebo se mohou připravovat známými postupy, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXXVI. Tato reakce se provádí v inertním aromatickém uhlovodíku jako rozpouštědle, výhodně v toluenu, při teplotách v rozmezí od asi 20 °C do asi 150 °C, výhodně při teplotě asi 150 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXXVI se může izolovat za použití obvyklých metod.

Sloučenina obecného vzorce XXXVI se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce III'h kteroukoli známou metodou katalytické hydrogenace. Tak například působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako paládia na uhlí, v rozpouštědle, například v alkanolu jako v ethanolu, nebo v ethylacetátu, výhodně při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku. Výsledná sloučenina obecného vzorce III'h se může izolovat pomocí obvyklých metod.

Nové sloučeniny vzorce I mají antialer-

gickou účinnost a představují rovněž mezi produkty syntézy odpovídajících volných kyselin, které se používají jako léčiva při léčení alergických onemocnění.

Tak se výsledná sloučenina vzorce I může přeměnit na odpovídající volnou kyselinu hydrolýzou, která se výhodně provádí působením hydroxidů alkalických kovů, například hydroxidu lithného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo pod., ve směsi vody a rozpouštědla mísitelného s vodou, například methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu nebo pod., při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem. Výsledná sloučenina se může izolovat za použití běžných metod, například krystalizací, chromatografickým nebo podobně.

Antialergická účinnost volných kyselin sloučenin vzorce I se může prokázat pokusy in vitro a pokusy na teplokrevných zvířatech pomocí standardních farmakologických metod. Jako příklady takových metod lze uvést:

a) Test na morčecím ileu (in vitro):

Biologický systém pro zkoumání morčecího ilea popsali Orange a Austen, Adv. Immunol. 10, 105 — 144 (1969). Segment o délce 1,5 cm se vyjme ze zvířat o hmotnosti 300 až 400 g a zavěsí se do orgánové lázně s obsahem 10 ml Tyrodeho roztoku s 10^{-6} M atropinsulfátu pyrilaminmaleátu. Lázeň se udržuje při t. 37 °C a provzdušňuje se smě-

sí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. SRS-A, která se používá při těchto zkoumáních, se získá tak, že se působí na rozdrcení plicní fragmenty aktivně sensitizovaných morčat vaječným albuminem in vitro. Pro ileum se stanoví křivka odpovědi na různé dávky SRS-A. Dávka SRS-A, která v 50 % vyvolá maximální kontrakci (ED_{50}) se pak používá pro následující pokusy. Potom se stanoví koncentrace zkoumané látky (IC_{50}), která v 50 % způsobí inhibici konstriktce morčecího ilea, která byla způsobena SRS-A. V tomto biologickém systému má standardní sloučenina, tj. 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-2-hydroxypropoxy]-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina, působící antagonisticky na SRS-A, IC_{50} $3,5 \times 10^{-8}$ M.

b) Test na bronchokonstrikci — morče (pokus in vivo; aerosol)

Samci morčat (kmen Hartley) o hmotnosti 300 až 500 g se narkotizují uretranem (2 gramy/kg) intraperitoneálně a do jugulární žíly se zavede polyethylenová kanyla pro podávání testovaných látek. Tracheální tlak se zaznamenává pomocí kanyly zavedené do průdušnice a spojené s tlakovým přenašečem (Statham). Po chirurgické přípravě zvířat se nechá uplynout určitá doba za účelem stabilizace plicních funkcí. Testovaná sloučenina se podává podle následujícího předpisu: Propanolol (0,1 mg/kg) se podává intravenózně, protože zvířata spontánně dýchají. 5 minut poté se zvířata vystaví pětiminutovému působení 1% aerosolu (g/100 ml) roztoku testované sloučeniny (upraveného na alkalickou hodnotu pH, která je potřebná pro rozpuštění testované látky) nebo destilované vody s odpovídající hodnotou pH [pro kontrolní účely]. K podá-

ní testovaných sloučenin inhalací se použije rozprašovacího přístroje s použitím ultrazvuku (Monaghan — model 750). Frekvence ultrazvuku rozprašovače se upraví tak, aby vznikly částice o průměru 1 až 8 μ m (průměrně 3 μ m). Vodné roztoky se připravují v čerstvém stavu a přivádějí se do komory rozprašovače. Výstup z rozprašovacího přístroje se upravuje tak, že aerosol se přivádí do tracheální kanyly trubicí ve tvaru písmene Y. Na konci této periody se zvířata paralyzují pomocí sukcinylcholinu (1,2 miligramu/kg, i. v.) a zavede se jim mechanické umělé dýchání (Harvardův respirátor) při frekvenci 40 dechů/min a 2,5 ml dechového objemu. Zvířatům se potom podá maximální konstriktická dávka leukotrienu E_4 nitrožilně 30 sekund po podání sukcinylcholinu.

Změna tlaku (cm H_2O) mezi počátečním a vrcholným ventilačním tlakem se uvádí jako průměr pro 3 kontrolní zvířata a pro 5 pokusných zvířat (ošetřených účinnou látkou podle vynálezu). Procento inhibice se vypočte z následujícího vzorce:

$$\frac{\text{kontrolní zvířata} - \text{ošetřená zvířata}}{\text{kontrolní zvířata}} \times 100$$

Testují-li se sloučeniny podle vynálezu o různých koncentracích, pak se procento inhibice odpovídající každé koncentraci vynechá jako logaritmus koncentrace na osu úseček proti procentu inhibice (na osu pořadnic) a hodnota IC_{50} se stanoví z lineární analytické regrese.

Za použití volných kyselin sloučenin vzorce I, které jsou dále uvedeny v tabulce I, se při shora popsáném testu dosáhne výsledků uvedených v tabulce I.

Tabulka I

SRS-A antagonismus

testovaná sloučenina	test na morčecím ileu (in vitro) IC_{50} (M)	test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC_{50} (%)
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	1×10^{-7}	>1,0
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	2×10^{-7}	1,0

testovaná sloučenina	test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC ₅₀ (%)
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-propyl-3H-1-benzopyran-2-octová kyselina	5×10^{-7}	0,71
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	5×10^{-7}	>1,0
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina	8×10^{-8}	0,12
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	1×10^{-7}	0,67
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octová kyselina	4×10^{-7}	1,0
(rac)-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	0,50
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-8}	0,14
(rac)-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	1,0
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,20

testovaná sloučenina	test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	test na bronchokonstrikci — test na bronchokonstrikci — IC ₅₀ (%)
(rac)-6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	0,38
(rac)-7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-7}	0,34
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-8}	0,052
(rac)-6-acetyl-7-[7-(4-acetyl-4-hydroxy-2-propylfenoxy)heptylloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-6}	1,0
(rac)-8-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-7}	0,59
(rac)-7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	1,0
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	
(rac)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentylloxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	

testovaná sloučenina	test na morčecím ileu (in vitro) IC ₅₀ (M)	test na bronchokonstrikci — — morče (in vivo; aerosol) IC ₅₀ (%)
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)hexyloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	3×10^{-6}	
(rac)-6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)butoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	2×10^{-6}	
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-6}	
(rac)-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	8×10^{-7}	
(+)-(R)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	5×10^{-7}	
(—)-(S)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	8×10^{-7}	
(S)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	6×10^{-8}	
(R)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina	1×10^{-7}	

Jestliže se při shora popsaném biologickém pokusu nahradí leukotrien E₄ leukotrienem D₄, tj. (rac)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinou, pak lze zjistit hodnotu inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,0056 %;

pro (R)-(-)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu, byla zjištěna hodnota inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,018 % a

pro (S)-(+)-6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu byla zjištěna hodnota inhibice bronchokonstrikce IC₅₀ 0,0018 %.

c) Test na antagonisty leukotrienu (při orální aplikaci)

Samci morčat (kmen Hartley, Charles River) o hmotnosti 400 až 600 g se intraperitoneálně narkotizují urethanem (2 g/kg) a do jugulární žíly se zavede polyethylenová kanyla pro podávání testovaných sloučenin. Tracheální tlak se zaznamenává z tlakového přenašeče (Statham). Po chirurgické přípravě zvířat se nechá uplynout určitá doba za účelem stabilizace spontánního dýchání. Jestliže předchozí studie prokázaly potenciující účinek propranololu (0,1 mg/kg, i. v.) na bronchokonstrikci indukovanou syntetickým leukotrienem, podává se propranolol 5 minut před podáním leukotrienu. O dvě minuty později se spontánní dýchání paralyzuje pomocí sukcynylcholinchloridu (1,2 miligramu/kg, i. v.) a zvířatům se zavede umělé dýchání (Harvardův respirátor) při frekvenci 40 dechů/min a při dechovém objemu 4,0 ml. Zvířatům se potom podá maximální konstriktorická dávka, a to buď leukotrienu C₄, nebo leukotrienu D₄ nebo leukotrienu E₄ (25 μg/kg, i. v.) během 5 minut. Dvě hodiny před podáním leukotrienu se aplikuje jako kontrola nosné prostředí nebo testovaná látka v dávce 10 mg/kg per os (je-li to nutné k rozpuštění testované látky upravena na alkalickou hodnotu pH). Dále se určí hodnota ID₅₀ pro testovanou sloučeninu, a to tím, že se její dávka z 10 mg/kg p. o. změní na 100, 50, 30, 20, 5, 3 a 1 mg/kg p. o.

K určení doby trvání účinku při orálním podání se mění doba mezi podáním testované látky a aplikací leukotrienu.

Při testu c), kdy se testované sloučeniny aplikují orálně, bylo zjištěno, že racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypentyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanová kyselina, je-li aplikována orálně v dávce 10 mg/kg, vykazuje 46% ± ± 14 % inhibici bronchokonstrikce, která byla indukována leukotrienem D₄.

Sloučenina vzorce I nebo přípravek obsahující terapeuticky účinné množství slou-

čeniny vzorce I se může aplikovat metodami, které jsou pro tento účel dobře známy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou aplikovat buď jednotlivě, nebo společně s dalšími farmaceutickými přípravky, například s antihistaminiky, inhibitory uvolnění mediátorů, methylxanthiny, β-agonisty nebo antiastmatickými steroidy, jako je například prednison a prednisolon, a to orálně, parenterálně, rektálně nebo inhalací, například ve formě aerosolu, ve formě prášků obsahujících mikročástice nebo ve formě roztoku aplikovatelného formou mlhy. Pro orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, kapsle, například ve směsi s maskem, škrobem, mléčným cukrem nebo dalšími inertními složkami, tj. s farmaceuticky použitelnými nosnými látkami, nebo vodné roztoky, suspenze, elixíry nebo vodné nebo alkoholické roztoky, například ve směsi s cukrem nebo s dalšími sladidly, aromatizujícími přípravky, barvivy, zahušťovadly a s dalšími běžnými farmaceutickými pomocnými látkami. V případě parenterální aplikace se mohou sloučeniny podle vynálezu aplikovat ve formě roztoků nebo suspenzí, například jako vodný roztok nebo jako roztok v podzemnicovém oleji nebo vodná suspenze v podzemnicovém oleji za použití pomocných látek a nosných látek, které se obvykle používají pro tento způsob aplikace. V případě aplikace ve formě aerosolů se mohou sloučeniny podle vynálezu rozpustit ve vhodném rozpouštědle, které je přijatelné z farmaceutického hlediska, například v ethylalkoholu nebo ve směsích mísitelných rozpouštědel, a potom se smísí s farmaceuticky použitelným propellantem. Takovéto aerosolové směsi se plní před použitím do tlakových nádob, opatřených ventilem upraveným pro uvolnění příslušné dávky stlačeného přípravku. Výhodně je takovým ventilem odměrný ventil, tj. ventil, který při stisknutí uvolní předem určenou účinnou dávku aerosolového prostředku.

V současné době je nejvýhodnějším způsobem aplikace sloučenin vzorce I inhalace, například ve formě aerosolu, a zvláště pak pro použití sloučenin podle vynálezu jako antiastmatických prostředků.

Dávka sloučeniny vzorce I, která má být aplikována a četnost aplikace je závislá na intenzitě a trvání účinku aplikovaného produktu, jakož i na způsobu podání, stejně tak, jako na závažnosti onemocnění, na stáří ošetřovaného teplokrevného živočicha apod. Dávka sloučeniny vzorce I předpokládaná při praktickém použití podle vynálezu se pohybuje v rozmezí od asi 25 do 1 000 mg/den, výhodně v rozmezí od asi 25 do asi 250 mg, a to buď jako jednotlivá dávka, nebo v několika dílčích dávkách rozdělených přes den.

Obsahují-li sloučeniny vzorce I vyráběné postupem podle tohoto vynálezu asymetrický atom uhlíku, pak se obvykle získávají

jako racemické směsi. Rozdělení takovýchto racemátů na opticky aktivní isomery se může provádět známými postupy.

Štěpení se může provádět působením opticky aktivního amínu jako štěpícího činidla na kyselinu odpovídající kyselinové složce esteru vzorce IV, jako působením (R)- nebo (S)- α -methylbenzylaminu, (R)- nebo (S)- α -naftylethylaminu, chininu, chinidinu, efedrinu apod., výhodně působením (R)- nebo (S)- α -methylbenzylaminu. Po rozdělení diastereomerních solí shora popsáným způsobem se opticky aktivní kyselina znovu získá působením kyseliny a po přeměně na odpovídající ester se přemění na odpovídající opticky aktivní sloučeninu vzorce I postupem popsáným shora pro přípravu racemických směsí.

V následujících příkladech se všechny reakce provádějí v atmosféře inertního plynu (argonu). Výraz „zpracuje se obvyklým způsobem“ nebo výraz „zpracování obvyklým způsobem“ zahrnuje trojnásobnou extrakci se speciifikovaným rozpouštědlem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se za vakua vodní vývěvy. Zbytek se suší až do konstantní hmotnosti ve vysokém vakuu při teplotě 40 až 50 °C. Sloupcová chromatografie se provádí za použití silikagelu o velikosti částic 0,063 až 0,2 mm.

Následující příklady vynález v širších souvislostech popisují a ilustrují, avšak jeho rozsah nikterak neomezuji.

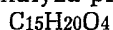
Příklad 1

Směs 30,4 g 2',4'-dihydroxyacetofenonu, 28,8 g ethylesteru levulové kyseliny, 21,3 g pyrrolidinu a 400 ml toluenu se míchá a reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Získaná směs se ochladí na ledové lázni a přidá se k ní 300 ml 1,2N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti, potom se k ní přidá ether a vodná vrstva se oddělí. Organický roztok se promyje 1,2N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Vodné kyselé roztoky se spojí a extrahují se dvakrát etherem. Organické roztoky se spojí, promyjí se vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíkatu sodného a solankou, potom se vysuší (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zfiltrovaný roztok se zahustí za sníženého tlaku. Zbýlý červený olej (42 g) se chromatografuje na 400 g silikagelu. Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1. Získá se 32,3 g (58,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě oranžového viskózního oleje.

Příklad 2

K míchanému roztoku 1,5 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny v 8 ml absolutního tetrahydrofuranu, ochlazeného na ledové lázni, se přidá 1,4 ml bortrifluorid-etherátu během 2 minut. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 5 minut a během této doby se přidá 5,4 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje při teplotě 0 až 5 °C po dobu 2,5 hodiny, načež se směs rozloží přidáním ledové kyseliny octové. Rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Získaný roztok se promyje roztokem hydrogenuhlíkatu sodného a solankou, potom se vysuší, zfiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Zbýlý oranžový olej (1,4 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla se získá 0,9 g (63,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

Analýza pro:



vypočteno:

68,16 % C, 7,63 % H;

nalezeno:

67,86 % C, 7,60 % H.

Příklad 3

K míchané suspenzi 120 mg 50% hydridu sodného dispergovaného v minerálním oleji v 0,5 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se přidá roztok 292 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 25 minut a poté se přidá roztok 364 mg 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se potom míchá 21 hodin při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ether a zředěná chlorovodíková kyselina a po zpracování reakční směsi obvyklým způsobem za použití etheru se získá 523 mg oranžového oleje. Tento produkt se chromatografuje na 50 g silikagelu. Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1. Získá se 257 mg (46,5 %) racemického ethylesteru 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Analýza pro:

$C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,65 % C, 7,73 % H.

Příklad 4

Ke směsi 1,55 g esteru z příkladu 3 a 35 mililitrů směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 se přidá 2,3 g monohydrátu hydroxidu lithného, přičemž se tento přídavek provádí za míchání. Směs se potom míchá 22 hodin při teplotě místnosti a zředí se vodou, načež se třikrát extrahuje etherem (etherické extrakty se odloží). Vodný roztok se okyslí na pH 1 přidáním nasyceného vodného roztoku šťavelové kyseliny a poté se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Získá se 1,4 g (95,8 %) racemické 3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě viskózního žlutého oleje.

Analýza pro:

$C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

68,62 % C, 7,23 % H.

Příklad 5

Směs 3,88 g 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 3,17 g ethylesteru levulové kyseliny, 0,83 ml pyrrolidinu a 20 ml toluenu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Výsledná tmavočerveně hnědá směs se ochladí, přidá se k ní 25 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a míchá se 30 minut při teplotě místnosti, potom se přidá voda a reakční směs se zpracuje za použití etheru obvyklým způsobem. Získá se 5,1 g tmavě-červeného oleje. Tato látka se chromatografuje na 100 g silikagelu. Jako elučního činidla se používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1. Získá se 2,9 g (45,3 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-3-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza pro:

$C_{18}H_{24}O_5$

vypočteno:

67,48 % C, 7,55 % H;

nalezeno:

67,31 % C, 7,54 % H.

Příklad 6

Postupuje se způsobem, který je popsán v příkladu 2, přičemž se 257 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-4-oxo-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny redukuje za použití boranu v tetrahydrofuranu a bortrifluorid-etherátu. Získá se 195 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. (Po chromatografickém čištění na silikagelu).

Analýza pro:

$C_{18}H_{26}O_4$

vypočteno:

70,56 % C, 8,55 % H;

nalezeno:

70,01 % C, 8,28 % H.

Příklad 7

K míchané suspenzi 108 mg 50% hydridu sodného dispergovaného v minerálním oleji (předtím promytého hexanem) v 1 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá roztok 268 mg racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-3-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti během 1 minuty. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se ke směsi přikape roztok 313 mg 4'-[3-brompropoxy]-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu ve 3 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Poté se přidá 0,3 g jodidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 2,5 hodiny, načež se k ní přidá 1 ml vody. Po 30 minutách se přidá 0,3 g monohydrátu hydroxidu lithného a 1 ml vody a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin. Reakční směs se okyslí na pH 1 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru. Oranžový olejovitý produkt (0,7 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla (v poměru 4 : 1) se získá 310 mg (69,1 %) racemické 3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě viskózního žlutého oleje (po vysušení při teplotě 60 °C za vysokého vakua).

Analýza pro:

$C_{30}H_{40}O_7$

vypočteno:

70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:

70,19 % C, 7,99 % H.

Příklad 8

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se uvede v reakci 15 g 2',5'-dihydroxyaceto-fenonu, který se kondenzuje s 14,2 g ethyl-esteru levulové kyseliny a 12,3 ml pyrrolidinu ve 200 ml toluenu. Surový produkt (20,5 g) se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1), přičemž se získá 17,6 g (64,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza pro:

$C_{15}H_{18}O_5$

vypočteno:

64,74 % C, 6,52 % H;

nalezeno:

64,28 % C, 6,64 % H.

Příklad 9

K roztoku 8,25 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny v 50 ml absolutního dimethyletheru ethylenglykolu se přidá 7,29 ml bortrifluorid-etherátu po kapkách za míchání a za chlazení na ledové lázni. Po 10 minutách míchání při teplotě 0 až 5 °C se ke směsi přidá 1,75 g komplexní sloučeniny boranu s dimethylaminem. V míchání se pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti a poté se ke směsi přidá 5 ml ledové kyseliny octové a roztok se vylije do studené vody a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru (spojené organické extrakty se navíc promyjí roztokem hydrogenuhlíkatu sodného). Bylo zjištěno, že surový produkt obsahuje podstatné množství výchozího ketonu, a proto se shora uvedená redukce a zpracování znovu opakuje. Tímto způsobem se získá 8,1 g žlutého oleje, který se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1). Získá se 5,8 g (74,1 %) racemického ethylesteru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 10

Za použití postupu, který je popsán v příkladu 7 se 0,695 g racemického ethyletheru 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny alkyluje pomocí

0,939 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu za použití hydridu sodného v absolutním N,N-dimethylformamidu. Po zmýdelnění (1,25 g monohydrátu hydroxidu lithného) se získá 1,4 g surové kyseliny. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (50 gramů) se získá 0,837 g (67 %) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvého oleje, přičemž se jako elučního činidla používá směs toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1.

Analýza pro:

$C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

68,36 % C, 7,20 % H.

Příklad 11

Postupem popsaným v příkladu 7 se alkyluje 0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny za použití 1,5 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu a 12,16 mmol hydridu sodného a 10 mmol jodidu sodného v N,N-dimethylformamidu. Po zmýdelnění za použití 1,5 g monohydrátu hydroxidu lithného se surová kyselina čistí chromatografickým na silikagelu. Získá se 1,16 g (68,9 %) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 108 až 110,5 °C.

Analýza pro:

$C_{25}H_{30}O_7$

vypočteno:

67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:

67,92 % C, 6,97 % H.

Příklad 12

365 mg 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji se promyje hexanem a suspenduje se ve 32 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. K míchané suspenzi se přidá 1 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a poté se k ní přikape 3,2 ml (4,47 g) allylbromidu. V míchání se pokračuje 90 hodin při teplotě místnosti a poté se přidají 3 ml methanolu. Směs se vylije do vody a potom se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru, přičemž se získá 1,8 g jantarově zbarveného oleje. Tento produkt se čistí

sloupcovou chromatografií na silikagelu a poté preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 19 : 1). Takto se získá 772 mg (67 %) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(2-propenyloxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. Tato látka se destiluje, přičemž se při teplotě lázně 105 až 107 °C a tlaku 2,6 Pa získá olej, který stáním krystaluje. Získaný pevný produkt taje při 68 až 70 °C.

Analýza pro:

$C_{18}H_{24}O_4$

vypočteno:

71,03 % C, 7,95 % H;

nalezeno:

71,37 % C, 7,90 % H.

Příklad 13

K roztoku 1,3 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(2-propenyloxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve 36 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1,98 ml směsi boranu a dimethylsulfidu za míchání a za chlazení na ledové lázni. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 až 5 °C a potom se rozloží přikápním 9 ml vody. Po 10 minutách míchání při teplotě 0 až 5 °C se ke směsi přikape 6,84 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a poté 2,2 ml 30% peroxidu vodíku. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 5 až 10 °C a potom se okyslí 7 ml 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Poté se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru, přičemž se získají 2 g oleje, který se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (silikagel, rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu 1 : 1). Tímto způsobem se získá 1,22 g (64 %) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

Analýza pro:

$C_{18}H_{26}O_5$

vypočteno:

67,06 % C, 8,13 % H;

nalezeno:

67,39 % C, 8,19 % H.

Příklad 14

K roztoku 0,3 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-hydroxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 5 ml bezvodého methylenchloridu a 0,33 ml triethylaminu se přidá 0,17 ml

methylenchloridu. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a potom se k ní přidá 1N roztok sírové kyseliny a poté se zpracuje obvyklým způsobem za použití methylenchloridu. Takto se získá 0,461 g racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-methansulfonyloxypropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě oleje, který se používá pro následující reakci bez dalšího čištění.

Příklad 15

Směs surového methansulfonátu z příkladu 14 (asi 0,932 mmol), 595 mg jodidu sodného a 5 ml acetonu se míchá při teplotě místnosti 43,5 hodiny a potom se zpracuje obvyklým způsobem po přidání vody za použití etheru (etherické extrakty se navíc promyjí zředěným roztokem hydrogensířičitanu sodného). Olejovitý produkt (390 mg) se chromatografuje na 20 g silikagelu. Elucí za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 a 9 : 1 se získá 306 mg (76,0 procenta) racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(3-jodpropoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje. Jodid připravený tímto způsobem v jiném postupu krystaluje na pevnou látku o teplotě tání 73 až 75,5 stupně Celsia.

Příklad 16

Směs 0,137 g 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 0,195 g bezvodého uhličitanu draselného a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se přidá roztok jodidu z příkladu 15 (0,306 g) v 5 ml N,N-dimethylformamidu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a 31 hodin při teplotě 60 stupňů Celsia. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Olejovitý produkt (0,406 g) se chromatografuje na 20 g silikagelu. Vymýváním směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se získá 0,291 g (82,5 procenta) racemického methylesteru 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. Produkt připravený tímto způsobem v jiném příkladu krystaluje a skýtá bezbarvou pevnou látku o teplotě tání 121 až 123 °C (z ethanolu).

Analýza pro:

$C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,31 % C, 7,67 % H.

Příklad 17

Roztok 0,246 g methylesteru z příkladu 16, a 0,227 g hydroxidu sodného v 8 ml methanolu a 2 ml vody se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Surový produkt se znovu rozpustí v etheru a roztok se promyje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná alkalická fáze se okyslí 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru. Získá se 0,161 g (67,3 %) kyseliny ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje. Překrystalováním ze směsi benzenu a hexanu se získá racemická 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 137 až 139 °C.

Analýza pro:

$C_{28}H_{36}O_7$

vypočteno:

69,40 % C, 7,49 % H;

nalezeno:

69,28 % C, 7,58 % H.

Příklad 18

Postupem popsaným v příkladu 12 se 1,42 gramu racemického methylesteru 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny alkyluje pomocí 2,79 g allylbromidu a 5,58 mmol hydridu sodného v bezvodém N,N-dimethylformamidu. Takto se získá 1,35 g methylesteru racemické 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-6-(2-propenyloxy)-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny (83,1 % teorie) ve formě žlutého oleje (po chromatografickém čištění na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako elučního činidla).

Analýza pro:

$C_{19}H_{26}O_4$

vypočteno:

71,67 % C, 8,23 % H;

nalezeno:

71,54 % C, 8,25 % N.

Příklad 19

K míchanému, ledem ochlazenému 1M roztoku boranu v 10 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 2 ml (1,64 g) cyklohexenu v 6 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se potom míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 1,5 hodiny. K výsledné suspenzi di-cyklohexylboranu se po kapkách přidá roz-

tok 1,59 g allyletheru z příkladu 18 ve 4 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 1 hodiny a při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Potom se přikape 20 ml 1M methanolickeho roztoku octanu sodného a poté 23,8 ml 0,4M methanolickeho roztoku jodu. Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin, načež se přidá 3,1 ml vodného thiosiranu sodného. Reakční směs se poté vylíje do vody a zpracuje se obvyklým způsobem za použití etheru. Cchromatografování surového produktu (4,4 g) na 100 g silikagelu se získá 1,71 g (76,7 % teorie) racemického methyletheru 3,4-dihydro-6-[3-jodpropoxy]-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě oleje za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 19:1 a 9:1 jako elučního činidla.

Příklad 20

Postupem popsaným v příkladu 16 se alkyluje 328 mg 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu působením 756 mg jodidu, který je popsán v příkladu 19, a 467 mg bezvodého uhlíčitanu draselného v bezvodém N,N-dimethylformamidu. Takto se získá 0,789 g (91,1 % teorie) racemického methylesteru 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého oleje (po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru v poměru 4:1 jako elučního činidla).

Příklad 21

0,639 methylesteru z příkladu 20 se zmýdelňuje působením hydroxidu sodného postupem, který je popsán v příkladu 17. Produkt, tj. surová kyselina, se chromatografuje na 30 g silikagelu. Za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jako elučního činidla se získá 0,336 g (59,6 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého sklovitého produktu.

Analýza pro:

$C_{29}H_{38}O_7$

vypočteno:

69,86 % C, 7,68 % H;

nalezeno:

69,63 % C, 7,89 % H.

Příklad 22

K míchanému roztoku 0,8 g racemického ethylesteru 3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové

kyseliny v 8 ml pyridinu se přidá 0,37 ml acethanhydridu. Reakční roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin, načež se vylíje do směsi ledu a vody a získaná směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného). 1,0 g olejovitého produktu se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 0,575 g (63,3 % teorie) racemického ethylesteru 7-acetoxy-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Analýza pro:
C₂₀H₂₈O₅

vypočteno:
68,94 % C, 8,10 % H;

nalezeno:
68,75 % C, 8,06 % H.

Příklad 23

K míchanému roztoku 276 mg racemického ethylesteru 7-acetoxy-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve 2 ml ledové kyseliny octové se při teplotě místnosti přidá 0,21 ml bistrifluorid-etherátu. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 105 °C a potom se ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a solankou a po zpracování obvyklým způsobem se získá 298 mg žluto-hnědého oleje. Tento produkt se chromatografuje na 30 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se získá 183 mg (72,1 % teorie) racemického 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bílé pevné látky. Teplota tání 154 až 156 °C.

Analýza pro:
C₁₈H₂₄O₅

vypočteno:
67,48 % C, 7,55 % H;

nalezeno:
67,17 % C, 7,72 % H.

Příklad 24

Roztok 692 mg racemického 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny a 100 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 10 ml absolutního ethanolu se míchá po dobu 17 hodin za zahřívání k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se ochladí a přidá se k němu malé množství nasyceného

ho roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, načež se roztok zahustí ve vakuu k odstranění ethanolu. Na zbytek se působí etherem a etherický roztok se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 752 mg žlutého oleje. Tato látka se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se získá 706 mg (93,9 % teorie) ethylesteru racemického 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Analýza pro:
C₂₀H₂₈O₅

vypočteno:
68,94 % C, 8,10 % H;

nalezeno:
68,86 % C, 7,85 % H.

Příklad 25

Směs 263 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny, 222 mg bezvodého uhličitane draselného, 0,39 ml 1,3-dibrompropanu, 6 ml bezvodého acetonu a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 16 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 0,25 gramu bezvodého uhličitane draselného a reakční směs se dále míchá za pokračujícího varu pod zpětným chladičem po dobu 25 hodin. Reakční směs se ochladí a těkavé podíly se odstraní nejdříve ve vakuu vodní vývěvy a potom za vysokého vakua. Na zbytek se působí etherem a acetonem a pevné podíly se odstraní odfiltrováním. Zahuštěním filtrátu ve vakuu se získá 359 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-7-(3-brompropoxy)-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě oranžového oleje.

Příklad 26

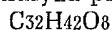
Směs 335 mg racemického ethylesteru 6-acetyl-7-(3-brompropoxy)-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny, 143 g 2',4'-dihydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 217 mg bezvodého uhličitane draselného, 6 ml bezvodého acetonu a 3 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin. Potom se přidá dalších 100 miligramů uhličitane draselného a v míchání a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu 4 hodin. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a ke směsi se opatrně přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny za účelem okyselování reakční směsi na pH 1. Potom se přidá voda a směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru. Zbytek se chromatografuje

je na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 se získá 219 mg (52,6 % teorie) racemického ethylesteru 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 27

191 mg produktu z příkladu 26 se zmýdľuje monohydrátem hydroxidu lithného (273 mg) v 5 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 3 : 2 za použití postupu, který je popsán v příkladu 4. Po sloupcové chromatografii na silikagelu se získá racemická 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-8-n-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanová kyselina ve formě žlutého viskózního oleje.

Analýza pro:



vypočteno:

69,29 % C, 7,63 % H;

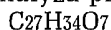
nalezeno:

69,07 % C, 7,79 % H.

Příklad 28

809 mg ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se alkyluje působením 1,2 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 448 mg 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji a 1,2 g jodidu sodného v bezvodém dimethylformamidu postupem popsáným v příkladu 7. Po zmýdľení (1,2 g monohydrátu hydroxidu lithného) se získá 1,6 g surové krystalické kyseliny. Tato látka se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymývání se provádí směsí toluenu a ethylacetátu v poměru nejdříve 4 : 1, potom 2 : 1 a nakonec 1 : 1, přičemž se získá 1,2 g (83,2 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-5,7,8-trimethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 144 až 147 °C.

Analýza pro:



vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

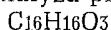
68,68 % C, 7,02 % H.

Příklad 29

Směs 25 g p-benzyloxyfenolu, 20 ml čerstvě destilovaného akroleinu, 70 ml methano-

lu a 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá na teplotu 150 °C v tlakové nádobě za míchání po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a poté se zpracuje obvyklým způsobem 47,9 g hnědého olejovitého zbytku se chromatografuje na 250 g silikagelu. Vymýváním toluenem se získá 23,1 g oranžového oleje, který se opětovně chromatografuje na 300 g silikagelu. Vymýváním směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 se získá 12,8 g (37,9 procenta teorie) racemického 3,4-dihydro-2-methoxy-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyranu ve formě žlutého oleje. Tato látka se rozpustí ve 200 ml acetonu a k roztoku se potom přidá 120 ml 2N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Reakční směs se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, poté se přes noc udržuje na teplotě místnosti, a potom se opět zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení se reakční směs zahustí v digestoři k odstranění převážného množství acetonu. Vodný zbytek se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného), přičemž se získá 12,1 g světle žluté pevné látky. Tato látka se chromatografuje na 250 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a 4 : 1 se získá 9,8 g (80,7 % teorie) racemického 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 92,5 až 95 °C.

Analýza pro:



vypočteno:

74,98 % C, 6,29 % H;

nalezeno:

74,78 % C, 6,41 % H.

Příklad 30

Roztok 1,8 g racemického 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu a 2,6 gramu (karbomethoxymethylen)trifenylofosforanu ve 20 ml toluenu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 22 hodin. Roztok se ochladí a přenesení na sloupec 50 g silikagelu v toluenu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 1,7 g (74,2 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje. Tento olej se rozpustí ve 25 ml absolutního ethanolu a roztok se míchá v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí, při teplotě místnosti v atmosféře vodíku. Po 1,5 hodiny spotřebovávání vodíku ustane a katalyzátor se odstraní od-

filtrováním. Filtrát se zahustí ve vakuu a získá se 1,2 g (97,6 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 31

Směs 1,2 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny, 1,8 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu, 1,6 g bezvodého uhličitánu draselného, 30 ml absolutního acetonu a 15 ml absolutního dimethylformamidu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Potom se přidá dalších 1,6 g uhličitánu draselného a směs se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem dalších 2,5 hodiny. Po ochlazení se tato směs opatrně vylíje do 1N roztoku vodné chlorovodíkové kyseliny. Směs se pak zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené etherické extrakty se navíc promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného). Získá se 3,7 g hnědého oleje, který se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 se získá 1,6 g světle žlutého oleje. Roztok tohoto esteru a 3,0 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 40 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 se míchá při teplotě místnosti po dobu 23 hodin. Získaný roztok se zředí vodou a okyslí se na pH 1 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Zpracováním směsi obvyklým způsobem za použití etheru se získá olej, který se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, 2 : 1 a 1 : 1 se získá 831 mg (37 % teorie) racemické 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 102,5 až 105 °C.

Analýza pro:

$C_{25}H_{30}O_7$

vypočteno:

67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:

68,03 % C, 6,75 % H.

Příklad 32

Směs 17,5 g (ethoxykarbonylmethylen)tri-fenylfosforanu a 11,4 g 4-benzyloxy-2-hydroxybenzaldehydu ve 200 ml toluenu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 28,2 g zbytku, který obsahuje ethylester (4'-benzyloxy-2'-hydroxy)benzenpropenové kyseliny a trifenylfosfinoxid. Tento zbytek se rozpustí ve 300 ml ethylacetátu a roztok se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě míst-

nosti v přítomnosti 0,35 g oxidu platičitého. Katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Získá se 28,1 g produktu obsahujícího ethylester (4'-benzyloxy-2'-hydroxy)benzenpropanové kyseliny. K tomuto produktu se přidá 100 ml 5% methanolického roztoku hydroxidu draselného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Převážná část methanolu se odstraní zahuštěním ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ether a vodu. Etherická vrstva se odloží. Vodná fáze se okyslí 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a zpracuje se obvyklým způsobem za použití směs etheru a tetrahydrofuranu v poměru 1 : 1. Získá se 9,8 g (4'-benzyloxy-2-hydroxy)benzenpropanové kyseliny. Tato kyselina se rozpustí v 98 ml acetanhydridu a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení se k roztoku přidá 100 ml methanolu a rozpouštědlo se odstraní zahuštěním ve vakuu. Přídavek methanolu a následující odpaření se ještě dvakrát opakuje a zbytek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směs hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Takto se získá 6,2 g (48,8 % teorie) 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-1-benzopyran-2-onu ve formě pevné látky.

Příklad 33

K míchanému roztoku 6,2 g 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-1-benzopyran-2-onu v 80 mililitrech dichlormethanu se po kapkách přidá 20 ml diisobutylaluminiumhydridu rozpouštěného v toluenu (25% roztok) při teplotě -76 °C. Reakční směs se míchá při této teplotě po dobu 1 hodiny, načež se k reakční směsi opatrně přidá 5 ml methanolu. Roztok se potom vylíje do 25 ml 1N roztoku kyseliny sírové a směs se zpracuje obvyklým způsobem za použití etheru (spojené organické extrakty se navíc promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitánu sodného). Zbytek (5,9 g) se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu (za použití směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla). Takto se získá 4,8 g (76,8 % teorie) racemického 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu jako bezbarvé pevné látky. Teplota tání 64 až 65,5 °C.

Analýza pro:

$C_{16}H_{16}O_3$

vypočteno:

74,98 % C, 6,29 % H;

nalezeno:

74,44 % C, 6,38 % H.

Příklad 34

2,2 g racemického 3,4-dihydro-7-(fenylme-

thoxy)-2H-1-benzopyran-2-olu se kondenzuje s 3,2 g (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu postupem popsaným v příkladu 30. Získá se 2,6 g (92,8 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě žlutého oleje [po chromatografování na sloupci za účelem čištění]. Tato látka se hydrogenolyzuje v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí postupem popsaným v příkladu 30. Takto se získá 1,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 35

0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny se alkyluje 3 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-n-propylacetofenonu postupem popsaným v příkladu 31. 2,6 g surového produktu se chromatografuje na 50 g silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1, přičemž se získá 1,2 g žádaného esteru ve formě světle žlutého oleje. Tato látka se zmýdľuje působením 2,0 g monohydrátu hydroxidu lithného postupem popsaným v příkladu 31. 1,1 g surové kyseliny se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 a 1 : 1 se získá 682 mg (40,5 % teorie) racemické 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-octové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 107 až 109,5 °C.

Analýza pro:
C₂₅H₃₀O₇

vypočteno:
67,86 % C, 6,83 % H;

nalezeno:
68,07 % C, 6,87 % H.

Příklad 36

Roztok 8,75 g ethyl-6-hydroxychromon-2-karboxylátu ve 200 ml octové kyseliny se hydrogenuje v přítomnosti 2 g 10% paládia na aktivním uhlí při tlaku 0,345 MPa a při teplotě místnosti za protřepávání suspenze po dobu 17 hodin. Katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 7,85 g surového produktu. Čištěním této sloučeniny vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií (rozpouštědlový systém: směs hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1) se získá 4,9 g (59 % teorie) čistého krystalického ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá bezbarvá pevná látka. Teplota tání 72 až 74 °C.

Analýza pro:
C₁₂H₁₄O₄

vypočteno:
64,85 % C, 6,35 % H;

nalezeno:
64,57 % C, 6,45 % H.

Příklad 37

Do roztoku 2,23 g racemického ethyl-6-hydroxychroman-2-karboxylátu ve 30 ml octové kyseliny se zavádí proud plynného fluoridu boritého při teplotě 20 až 25 °C. Po dobu zavádění plynu (tj. po dobu 30 až 45 minut) se používá studené vodní lázně ke kontrole teploty exotermní reakce. Potom se studená vodní lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 5 hodin. Potom se reakční směs ochladí a opatrně se vylíje do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ledu a produkt se extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1. Surový produkt, který se získá po odpaření rozpouštědla, se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se získá 1,6 g (60 % teorie) ethylesteru racemické 7-acetyl-6-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě viskózního oleje.

Příklad 38

Postupem popsaným v příkladu 32 se přemění 1,0 g racemického ethyl-6-hydroxychroman-2-karboxylátu na racemickou 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Získá se 27,3 % teoretického výtěžku bílého krystalického produktu o teplotě tání 125 až 127 °C.

Analýza pro:
C₂₄H₂₈O₇

vypočteno:
67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:
67,27 % C, 6,67 % H.

Příklad 39

Směs 1,6 g ethylesteru racemické 7-acetyl-6-hydroxychroman-2-karboxylové kyseliny, 3,0 g uhlčitanu draselného, 5 ml 1,3-dibrompropanu, 60 ml absolutního acetonu a 30 ml absolutního dimethylformamidu se míchá po dobu 20 hodin za varu pod zpětným chladičem. Po odstranění převážné části rozpouštědla ve vakuu se zbytek zředí etherem a opatrně se přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny. Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se

a zahustí se ve vakuu. 2,1 g surového brompropylderivátu se rozpustí ve 30 ml acetonu a tento roztok se přidá ke směsi 1,2 g 2',4'-dihydro-3'-propylacetofenonu, 2,5 g bezvodého uhlíčitanu draselného, 30 ml absolutního acetonu a 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se mírně zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 25 hodin. Po odstranění převážné části rozpouštědla se produkt extrahuje etherem, etherické extrakty se promyjí solankou a vysuší se. 3,1 g surového produktu, který se získá po odpaření rozpouštědla, se chromatografuje na silikagelu, přičemž se získá 1,3 g (43 % teorie) žádaného esteru. Tento produkt se hydrolyzuje reakcí esteru (1,3 g v 18 ml tetrahydrofuranu) s vodným roztokem hydroxidu lithného (2,2 g monohydrátu hydroxidu lithného v 18 ml vody). Kalná reakční směs se míchá 21 hodin při teplotě místnosti, potom se vylije do 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje solankou, vysuší se a odpaří se. Získá se 1,2 g viskózního žlutého oleje. Chromatografickým čištěním na sloupci silikagelu se získá 0,778 g (27,3 procenta teorie) racemické 7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého krystalického produktu o teplotě tání 140,5 až 142,5 °C (z ethylacetátu).

Analýza pro:

$C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,44 % C, 6,51 % H.

Příklad 40

Za podmínek hydrogenace popsaných v příkladu 36 se přemění 1,09 g ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu na racemický ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylát v 53 % výtěžku. Produkt se získá ve formě krystalické látky o teplotě tání 81 až 82,5 °C. (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{12}H_{14}O_4$

vypočteno:

64,85 % C, 6,35 % H;

nalezeno:

64,60 % C, 6,26 % H.

Příklad 41

K 1,1 g racemického ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu se přidá 10 ml směsi acethydridu a pyridinu v poměru 1 : 1 a reakční směs se míchá 17 hodin při teplotě

místnosti. Po odstranění rozpouštědla se zbylý produkt (1,2 g) rozpustí ve 12 ml ledové kyseliny octové a k tomuto roztoku se přidá 1,26 ml bortrifluorid-etherátu. Reakční směs se zahřívá k mírnému varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin, potom se ochladí, opatrně se vylije do směsi hydrogenuhlíčitanu sodného a ledu a poté se produkt extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1. Po odpaření rozpouštědla se získá 1,1 g surové racemické 7-hydroxy-6-acetylchroman-2-karboxylové kyseliny. Přeměna této látky na odpovídající ethylester se dosáhne zahříváním 1,1 gramu surové kyseliny v absolutním ethanolu v přítomnosti 10 mg p-toluensulfonové kyseliny po dobu 17 hodin pod zpětným chladičem. Po odstranění převážné části rozpouštědla se produkt extrahuje směsí tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1, extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se a zahustěním se získá 1,2 g surového ethylesteru ve formě směsi 6-acetyl- a 8-acetylderivátu v poměru asi 7 : 1. Tato látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se získá 0,7 g (53,5 % teorie) ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé krystalické látky o teplotě tání 93,5 až 95,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Příklad 42

Směs 1 g racemického ethyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu, 1,6 g 4'-(3-brompropoxy)-2'-hydroxy-3'-propylacetofenonu, 1,6 g bezvodého uhlíčitanu draselného, 25 ml acetonu a 12 ml dimethylformamidu se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Po ochlazení reakční směsi se opatrně přidá 1N roztok chlorovodíkové kyseliny a produkt se extrahuje etherem. Etherická vrstva se promyje solankou, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Získá se 3,6 g oranžového oleje. Chromatografickým čištěním na silikagelu se získá 1,4 g alkylovaného ethylesteru. Tato látka se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá vodný roztok hydroxidu lithného (2,6 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 20 ml vody) a reakční směs se míchá 23 hodin při teplotě místnosti. Poté se reakční směs okyselí a produkt se extrahuje etherem, promyje se solankou a vysuší se. Po odstranění rozpouštědla se získá 1,3 g světle žluté kyseliny, která se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu, přičemž se získá 0,554 g (28,7 % teorie) racemické 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 142,5 až 145 °C.

Analýza pro:

$C_{24}H_{28}O_7$

vypočteno:

67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:

67,34 % C, 6,62 % H.

Příklad 43

Postupem popsaným v příkladu 39 se nechá reagovat 0,840 g racemického ethyl-6-acetyl-7-hydroxychroman-2-karboxylátu na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu; výtěžek 49,5 % teorie. Produkt se získá ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 176 až 178,5 °C (rozklad) (z ethylacetátu).

Analýza pro:

$C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,27 % C, 6,39 % H.

Příklad 44

Za hydrogenačních podmínek, které jsou popsány v příkladu 36, se 5,52 g ethyl-7-hydroxy-8-propylchromon-2-karboxylátu převede na racemický ethyl-7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylát. Výtěžek 43,5 % teorie. Produkt se získá ve formě viskózního žlutého oleje.

Příklad 45

Postupem popsaným v příkladu 41 se převede 1,3 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny na odpovídající 6-acetyl-derivát. Výtěžek 79,5 % teorie. Látka se získá ve formě viskózního oleje.

Příklad 46

Postupem popsaným v příkladu 42 se převede 1,0 g ethylesteru racemické 7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylové kyseliny na racemickou 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve formě světle žluté pevné látky. Teplota tání 105 až 107 °C.

Analýza pro:

$C_{27}H_{34}O_7$

vypočteno:

68,92 % C, 7,28 % H;

nalezeno:

69,06 % C, 7,29 % H.

Příklad 47

Směs 0,85 g racemického ethyl-6-acetyl-7-hydroxy-8-propylchroman-2-karboxylátu, 1,2 g bezvodého uhlíčitanu draselného, 2,3 mililitry 1,3-dibrompropanu, 0,1 g 18-crown-6-etheru a 20 ml acetonitrilu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí etherem. Potom se organická fáze promyje solankou, vysuší se a odpaří se. Získá se 1,2 g brompropyl-derivátu ve formě žlutého oleje. Za podmínek popsaných v příkladu 39 se tento bromid převede alkylací 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu a následujícím zmýdlením na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve výtěžku asi 40 %, vztaženo na všechny reakční stupně. Kyselina se získá ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 108 až 110,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{29}H_{36}O_8$

vypočteno:

67,95 % C, 7,08 % H;

nalezeno:

68,16 % C, 7,20 % H.

Příklad 48

Postupem popsaným v příkladu 39 s tím rozdílem, že se místo 1,3-dibrompropanu použije 1,5-dibrompentanu, se ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny převede na racemickou 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Výtěžek 32,8 % teorie bezbarvé pevné látky. Teplota tání 113 až 115 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{28}H_{34}O_8$

vypočteno:

67,45 % C, 6,87 % H;

nalezeno:

67,61 % C, 6,80 % H.

Příklad 49

Postupem popsaným v příkladu 39 s tím rozdílem, že se místo 1,3-dibrompropanu použije 1,7-dibromheptanu, se ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny přemění na racemickou 6-acetyl-7-[7-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)heptyloxy]-3,4-di-

hydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 133 až 135 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu). Výtěžek ze všech reakčních stupňů 39,1 % teorie.

Analýza pro:

$C_{30}H_{38}O_8$

vypočteno:

68,42 % C, 7,27 % H;

nalezeno:

68,22 % C, 7,18 % H.

Příklad 50

Postupem popsaným v příkladu 39 se přemění 0,62 g ethylesteru racemické 8-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny na racemickou 8-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu o celkovém výtěžku 27,7 %. Produkt se získá jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 146,5 až 148,5 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,51 % C, 6,47 % H.

Příklad 51

0,125 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se přemění na ethylester racemické 3,4-dihydro-7-acetyl-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu. Výtěžek 65,5 %. Produkt se získá ve formě viskózního oleje (za použití postupu popsaného v příkladu 37).

Příklad 52

96,5 mg ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-acetyl-6-hydroxy-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny se přemění na racemickou 7-acetyl-6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxypoxy)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylovou kyselinu ve výtěžku 65,7 %. Produkt se získá ve formě pěny (postupem popsaným v příkladu 39).

Příklad 53

Směs 1,14 g 4-benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehydu, 1,25 g 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu a 0,65 g akrylonitrilu se míchá za zahřívání na teplotu 80 až 85 °C pod atmosfé-

rou argonu po dobu 2 hodin. Po odstranění rozpouštědla se zbylý produkt rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu a etheru v poměru 1 : 1 roztok se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného, vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt (1,10 gramu) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se získá 0,6 g (45,7 procenta teorie) 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karbonitrilu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 95 až 98 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{17}H_{13}NO_2$

vypočteno:

77,55 % C, 4,98 % H, 5,32 % N;

nalezeno:

77,41 % C, 5,00 % H, 4,80 % N.

Příklad 54

2,2 g 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karbonitrilu se rozpustí ve 40 ml směsi tetrahydrofuranu a ethylalkoholu v poměru 1 : 1, k získanému roztoku se přidá 20 ml 2N roztoku hydroxidu draselného a reakční směs se zahřívá k varu pod atmosférou argonu po dobu 21 hodin pod zpětným chladičem. Potom se přidá dalších 10 ml 2N roztoku hydroxidu draselného a směs se míchá za varu pod zpětným chladičem dalších 27 hodin. Potom se reakční směs okyselí 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny, extrahuje se ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se promyje solankou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 2,2 g oranžové pevné látky. Tato látka se rozpustí ve 30 ml ethanolu, který obsahuje 0,3 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny, a pak se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu. Po odstranění převážné části rozpouštědla se zbylý produkt extrahuje etherem, etherický extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 2,3 g surového ethylesteru. Chromatografickým čištěním na sloupci silikagelu se získá 1,4 g ethylesteru 7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny ve formě krystalické látky.

Příklad 55

Ester z příkladu 54 (1,4 g) se rozpustí ve 25 ml absolutního alkoholu a roztok se hydrogenuje při atmosférickém tlaku v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje přes infusoriovou hlinku a z filtrátu se odstraní rozpouštědlo. Získá se 0,9 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

Příklad 56

Ethylester z příkladu 55 se přemění na racemickou 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylovou kyselinu v celkovém výtěžku 17,7 % postupem popsaným v příkladu 42. Získaná kyselina je bezbarvou pevnou látkou o teplotě tání 153,5 až 155,5 °C (ze směsi ethylacetátu, etheru a hexanu).

Analýza pro:

$C_{24}H_{28}O_7$

vypočteno:

67,28 % C, 6,59 % H;

nalezeno:

67,46 % C, 6,66 % H.

Příklad 57

0,9 g ethylesteru racemické 7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny se rozpustí v 5 ml pyridinu a potom se přidá 1,2 ml acethydridu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se reakční směs zředí etherem. Organická vrstva se promyje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny, hydrogenuhlíkatem sodným, solankou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Takto se získá 1,2 g surového acetátu, který se rozpustí v 10 ml ledové kyseliny octové a k roztoku se přidá 1 ml bortrifluorid-etherátu. Reakční směs se zahřívá na 100 °C pod atmosférou argonu po dobu 6 hodin. Po ochlazení se přidá ether. Organická vrstva se několikrát promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 1,0 g oranžového oleje. Esterifikací této látky ethanolem postupem popsaným v příkladu 41 se získá ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny.

Příklad 58

Ethylester racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny se přemění na racemickou 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-karboxylovou kyselinu postupem popsaným v příkladu 39. Tato kyselina je bezbarvou pevnou látkou o teplotě tání 127 až 129 stupňů Celsia (rozklad) (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Analýza pro:

$C_{26}H_{30}O_8$

vypočteno:

66,37 % C, 6,43 % H;

nalezeno:

66,45 % C, 6,43 % H.

Příklad 59

Směs 1 g (4,5 mmol) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 3,7 ml (27,2 mmol) 1,5-dibrompentanu, 2 g (14,5 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného, 30 ml acetonu a 15 ml N,N-dimethylformamidu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Reakční směs se potom ochladí a zředí se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a nasycenou solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá 7,2 g žluté kapaliny. Tato kapalina se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 a 9:1 se získá 1,2 g (72 % teorie) ethylesteru racemické 7-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 60

Postupem popsaným v příkladu 59 za použití molárních množství dále uvedených sloučenin jako výchozích látek se získají dále uvedené sloučeniny. Všechny sloučeniny se čistí chromatografickým na silikagelu a izolují se ve formě světle žlutých olejů.

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,6-dibromhexanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[6-bromhexyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,4-dibrombutanu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[4-brombutyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydro-

xy-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

ethylester racemické 7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z methylesteru racemické 8-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 1,5-dibrompentanu se získá

methylester racemické 8-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 61

Směs 1,2 g (3,23 mol) ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 1,0 g (5,15 mmol) 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu, 1,8 g (13,0 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného, 30 ml acetonu a 15 mililitrů N,N-dimethylformamidu se zahřívá za míchání po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí etherem. Etherická fáze se potom promyje vodou a solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek (2,1 g) se chromatografuje na 50 g silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 se získá 1,3 gramu (83 % teorie) ethylesteru racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 62

Postupem popsáním v příkladu 61 se za použití molárních množství dále uvedených výchozích látek získají následující sloučeniny. Všechny sloučeniny se chromatograficky čistí na silikagelu a izolují se ve formě světle žlutého oleje.

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(6-bromhexyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)hexyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 6-acetyl-7-[(4-brombutyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)butoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxyacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny;

z ethylesteru racemické 7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a

z methylesteru racemické 8-acetyl-7-[(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny a 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu se získá

ethylester racemické 8-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 63

Směs 1,3 g (2,68 mmol) esteru z příkladu

61, 60 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1:1 a 2,4 g (57,1 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Potom se reakční směs zředí vodou a třikrát se extrahuje etherem. Vodná fáze se okyselí na pH 1 pomocí 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek krystaluje z ethylacetátu, přičemž se získá 0,725 g racemické 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 124 až 126,5 °C.

Analýza pro:

$C_{26}H_{32}O_7$

vypočteno:

68,40 % C, 7,07 % H;

nalezeno:

68,34 % C, 7,29 % H.

Příklad 64

Za použití postupu a molárních množství sloučenin z příkladu 63 se zmýdelněním příslušného esteru z příkladu 62 získají kyseliny, které jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

sloučení- na	teplota tání [°C]	po překrystalování z	vzorec	mikroanalýza			
				vypočteno %		nalezeno %	
				C	H	C	H
A	105 — 107	ze směsi ethylacetátu a hexanu	$C_{28}H_{34}O_8$	67,45	6,87	67,24	6,91
B	183 — 185,5	ethylacetátu	$C_{25}H_{28}O_8$	65,78	6,18	65,80	6,08
C	olej	—	$C_{31}H_{40}O_8$	68,87	7,46	68,76	7,70
D	146,5 — 149	směsi ethylacetátu a hexanu	$C_{23}H_{26}O_7$	66,65	6,32	66,51	6,29
E	138,5 — 142	směsi ethylacetátu a hexanu	$C_{29}H_{36}O_8$	67,95	7,08	67,99	7,14
F	137 — 140	směsi ethylacetátu a hexanu	$C_{27}H_{32}O_8$	66,93	6,66	67,21	6,77
G	120 — 123	směsi ethylacetátu a hexanu	$C_{26}H_{32}O_7$	68,40	7,07	68,70	7,44
H	olej	—	$C_{29}H_{38}O_7$	69,86	7,63	70,02	7,80
I	134 — 136	acetonitrilu	$C_{28}H_{34}O_8$	67,45	6,87	67,20	6,84

Vysvětlivky:

A

racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

B

racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

C

racemická 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

D

racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

E

racemická 6-acetyl-7-[6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)hexyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

F

racemická 6-acetyl-7-[4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)butoxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

G

racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxyfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

H

racemická 7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina

I

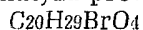
racemická 8-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hyd-

roxy-2-propylfenoxy]pentyloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylová kyselina.

Příklad 65

Směs 6,5 g (24,6 mmol) methylesteru (R)-(+)-6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 10,37 g (75,1 mmol) bezvodého uhličitanu draselného, 1,12 g 18-crown-6-etheru, 39,3 ml (0,2 mol) 1,5-dibrompentanu a 150 mililitrů acetonitrilu se za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 21 hodin. Potom se reakční směs ochladí a ke směsi se přidá ether a voda. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se čistí nejdříve sloupcovou chromatografií na silikagelu (400 g, za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 49:1 jako elučního činidla) a potom preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1 jako mobilní fáze. Získá se 9,71 gramu (95,6 % teorie) methylesteru (R)-(+)-6-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky. Překrystalováním z ethanolu se získá bezbarvá pevná látka o teplotě tání 64 až 65,5 °C. $[\alpha]_D^{25} = +36,37^\circ \text{C}$ ($c = 2$, CHCl_3).

Analýza pro:



vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

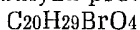
nalezeno:

58,01 % C, 7,07 % H, 19,20 % Br.

Příklad 66

Za použití postupu popsaného v příkladu 65 a za použití molárních množství reakčních složek se alkyluje methylester (S)-(—)-6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny pomocí 1,5-dibrompentanu za vzniku methylesteru (S)-(—)-6-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny. $[\alpha]_D^{25} = 34,60$ stupně Celsia ($c = 2$, CHCl_3) v 88,5% výtěžku.

Analýza pro:



vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

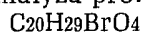
nalezeno:

58,00 % C, 7,19 % H, 19,33 % Br.

Příklad 67

Podle postupu popsaného v příkladu 65 a za použití molárních množství složek z příkladu 65 se alkyluje 1 g methylesteru racemické 6-hydroxy-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny působením 1,5-dibrompentanu, přičemž se získá methylester racemické 6-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 72,5 až 74,5 °C v 90% výtěžku po chromatografickém čištění na silikagelu.

Analýza pro:



vypočteno:

58,12 % C, 7,07 % H, 19,33 % Br;

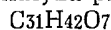
nalezeno:

58,13 % C, 7,15 % H, 19,30 % Br.

Příklad 68

Směs 7,35 g (17,8 mmol) (R)-(+)-bromesteru z příkladu 65, 3,85 g (19,8 mmol) 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu, 8,93 g (64,7 mmol) bezvodého uhličitanu draselného, 154 ml absolutního acetonu a 77 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 5,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a zředí se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 10,8 g oleje. Tato látka se čistí preparativní vysokou účinnou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jako mobilní fáze. Takto se získá 9,1 g (97 % teorie) methylesteru (R)-(+)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy]pentyloxy]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje. $[\alpha]_D^{25} = +26,62^\circ \text{C}$ ($c = 2$, CHCl_3).

Analýza pro:



vypočteno:

70,70 % C, 8,04 % H;

nalezeno:

70,06 % C, 8,18 % H.

Příklad 69

Postupem popsaným v příkladu 68 se (S)-(—)-bromester z příkladu 66 (8,4 g) převede alkylací působením 4,4 g 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu na methylester (S)-

-[—]-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 91% výtěžku. Produkt se získá ve formě žlutého oleje.

Analýza pro:
C₃₁H₄₂O₇

vypočteno:
70,70 % C, 8,04 % H;

nalezeno:
70,13 % C, 7,73 % H.

Příklad 70

Za použití postupu a molárních množství reakčních složek popsaných v příkladu 69 se převede 1,2 g racemického bromester-derivátu z příkladu 67 alkylací působením 0,834 g 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu na racemický methylester 6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl-3,4-dihydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny v 72% výtěžku. Produkt se získá ve formě světle žlutého oleje.

Analýza pro:
C₃₁H₄₂O₇

vypočteno:
70,70 % C, 8,04 % H;

nalezeno:
70,44 % C, 7,97 % H.

Příklad 71

Směs 7,55 g (14,3 mmol) (R)-(+)-ester-derivátu z příkladu 68, 140 ml tetrahydrofuranu, 90 ml vody a 12,6 g (0,21 mol) monohydrátu hydroxidu lithného se míchá 7 hodin při teplotě místnosti a potom se udržuje po dobu 17 hodin na teplotě 0 °C. Reakční směs se poté vylije do ochlazeného 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Organický podíl se třikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. 7,3 g zbylého žlutého sklovitého produktu se chromatografuje na 350 gramů silikagelu. Vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, 2 : 1 jako elučního činidla se získá 5 g žádané kyseliny, která se překrystaluje z acetonitrilu. Takto se získá 2,49 g (34 % teorie) (R)-(+)-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 92,5 až 95 °C. $[\alpha]_D^{25} = +37,86^\circ \text{C}$ ($c = 2$, CHCl₃).

Analýza pro:
C₃₀H₄₀O₇

vypočteno:
70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:
70,25 % C, 7,92 % H.

Příklad 72

Postupem popsaným v příkladu 71 se 9,35 gramu (17,8 mmol) (S)-[—]-ester-derivátu z příkladu 69 zmýdelní za vzniku (S)-[—]-6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 90 až 93,5 °C, $[\alpha]_D^{25} = -38,18^\circ \text{C}$ ($c = 2$, CHCl₃), po překrystalování z acetonitrilu.

Analýza pro:
C₃₀H₄₀O₇

vypočteno:
70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:
70,50 % C, 8,11 % H.

Příklad 73

Postupem popsaným v příkladu 71 se zmýdelní 5,8 g (11 mmol) racemického esteru z příkladu 70. Získá se 2,77 g (49 % teorie) racemické 6-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxi)pentyl-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 92,5 až 95 °C.

Analýza pro:
C₃₀H₄₀O₇

vypočteno:
70,29 % C, 7,87 % H;

nalezeno:
70,28 % C, 7,98 % H.

Příklad 74

Směs 6 g (27 mmol) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny, 6,8 g (54 mmol) benzylchloridu, 7,5 g (54 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného a 4,5 g (27 mmol) jodidu draselného ve 100 ml acetonu se za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin. Většina acetonu se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá 17,4 g žlutého oleje. Tento olej se chromatografuje na

silikagelu, přičemž vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19:1 se získá 6,9 g (78 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje.

Příklad 75

6,9 g (22 mmol) ethylesteru z příkladu 74 se rozpustí v 70 ml toluenu a toluenový roztok se ochladí na teplotu -78°C (na lázni obsahující směs pevného oxidu uhličitěho a acetonu). Potom se za míchání přikápe 15,6 ml 25% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Reakční směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 2 hodin, načež se opatrně přidá 2,5 ml methanolu a potom směs 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a ledu. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem a organické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek (7,6 g) se chromatografuje na silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 9:1 se získá 5,6 g (70 % teorie) racemického 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-karboxaldehydu ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 76

Postupem popsaným v příkladu 30 se 2,7 gramu (10 mmol) aldehydu z příkladu 75 kondenzuje s 3,7 g (10,6 mmol) (ethoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanu ve 30 ml toluenu (1,5 hodiny při teplotě 100°C). Po chromatografickém čištění surového produktu na 50 g silikagelu (za použití toluenu jako elučního činidla) se získá 3,0 g (88,8 procenta teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-propenové kyseliny (směs E- a Z-isomeru) ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 77

Ester propenové kyseliny z příkladu 76 (3 g, 8,9 mmol) se hydrogenuje za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti v přítomnosti 0,3 g 10% paládia na uhlí ve 35 ml ethylacetátu. Získá se 2,4 g ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-propenové kyseliny ve formě viskózního oleje (po odfiltrování katalyzátoru a po odpaření rozpouštědla).

Příklad 78

Postupem popsaným v příkladu 41 se ester propanové kyseliny z příkladu 77 přemění na 1,4 g (54 % teorie) ethylesteru racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-propenové kyseliny. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19:

1 jako elučního činidla se získá žlutý olej, který stáním krystaluje.

Příklad 79

Postupem popsaným v příkladu 59 se ester acetylpropanové kyseliny z příkladu 78 (1,4 gramu, tj. 4,79 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-brompentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2 propanové kyseliny. Výtěžek 1,6 g, tj. 76 % teorie. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla v poměru 19:1 se produkt získá ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje.

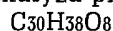
Příklad 80

Postupem popsaným v příkladu 61 se bromester z příkladu 79 (1,6 g, tj. 3,63 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny alkylací 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonem. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 9:1 a 4:1 jako elučního činidla se získá ester v 79% výtěžku (1,6 g) ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 81

Postupem popsaným v příkladu 63 se ester z příkladu 80 (1,6 g, tj. 2,89 mmol) zmýdelní, přičemž se získá 1 g (66 % teorie) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání $126,5$ až 129°C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu a potom z acetonitrilu).

Analýza pro:



vypočteno:

68,42 % C, 7,27 % H;

nalezeno:

68,42 % C, 7,49 % H.

Příklad 82

Postupem popsaným v příkladu 30 se 2,7 gramu (10 mmol) aldehydu z příkladu 75 kondenzuje s 4,4 g (12 mmol) ethyl-4-(trifenylfosforanyliden)-2-butenóátu ve 30 ml toluenu (3,5 hodiny při teplotě 100°C). Po chromatografování surového produktu na 100 g silikagelu se získá 1,1 g (30 %) ethylesteru racemické 5-[3,4-dihydro-7-(fenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-yl]-2,4-pentadienové kyseliny (směs E- a Z-isomeru) ve for-

mě žlutého oleje získaného vymýváním směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1.

Příklad 83

Ester dienové kyseliny z příkladu 32 (1,1 gramu, tj. 3,02 mmol) se hydrogenuje za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti v 15 ml ethylacetátu za přítomnosti 0,95 g 10% paládia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 0,9 g (100 % teorie) ethylesteru racemické 3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

Příklad 84

Postupem popsaným v příkladu 41 se ester pentanové kyseliny z příkladu 83 přemění na ethylester racemické 6-acetyl-3,4-dihydro-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny (0,4 g 41 % teorie) ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje.

Příklad 85

Postupem popsaným v příkladu 59 se ester acetyl-pentanové kyseliny z příkladu 84 (0,4 gramu, 1,25 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(5-brompentyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny ve formě žlutého oleje získaného po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla. Výtěžek 0,3 g, tj. 51 % teorie.

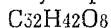
Příklad 86

Postupem popsaným v příkladu 61 se bromester z příkladu 85 (0,3 g, tj. 0,64 mmol) přemění na ethylester racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny alkylací působením 2',4'-dihydroxy-3'-propylacetofenonu. Po chromatografickém čištění na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla se ve formě žlutého oleje získá 0,3 g (tj. 80 % teorie) žádaného esteru.

Příklad 87

Postupem popsaným v příkladu 63 se ester z příkladu 86 (0,3 g, 0,51 mmol) zmýdelní. Získá se 0,137 g (48 % teorie) racemické 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)pentyl]oxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-pentanové kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání 116 až 120,5 stupně Celsia (po překrystalování z acetonitrilu).

Analýza pro:



vypočteno:

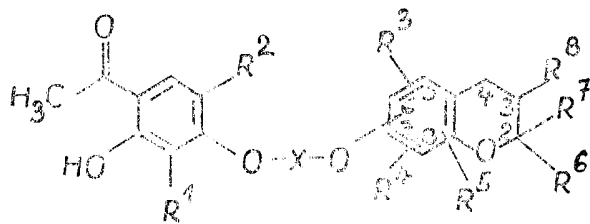
69,29 % C, 7,63 % H;

nalezeno:

69,35 % C, 7,66 % H.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů dihydrobenzopyranu obecného vzorce I



(I)

v němž

R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, ve které „aryl“ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1

až 3 substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo znamenají alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s tím omezením, že pouze jeden ze substituen-

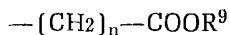
tá R^3 , R^4 a R^5 znamená alkanoylovou skupinu nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou shora,

a buď

R^6 a R^7 znamenají oba atom vodíku a R^8 znamená skupinu $-\text{COOR}^9$,

nebo

R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R^7 znamená skupinu vzorce



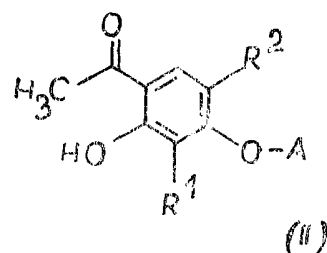
a

R^8 znamená atom vodíku a

R^9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od 0 do 4, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II

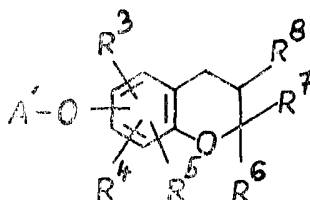


v němž

R^1 a R^2 mají shora uvedené významy a

A má dále uvedený význam,

působí sloučeninou obecného vzorce IV



v němž

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedené významy,

a přičemž

buď

A znamená atom vodíku a

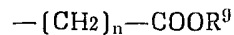
A' znamená skupinu $-\text{X}-\text{Z}$, ve které X má shora uvedený význam a Z znamená atom halogenu,

nebo

A znamená skupinu $-\text{X}-\text{Z}$, kde X a Z mají shora uvedený význam, a A' znamená atom vodíku,

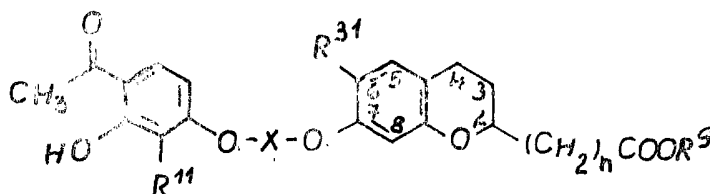
načež se popřípadě získaný racemát rozdělí na opticky aktivní isomery.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a IV, ze vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R^7 znamená skupinu vzorce



R^8 znamená atom vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce Ib



v němž

R⁹ a R¹¹ znamenají alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R³¹ znamená alkanoylovou skupinu nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou v bodě 1,

X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a

n znamená celé číslo od 0 do 4.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, ze vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená alkyllovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R² znamená atom vodíku,

R⁵ znamená alkanoylovou skupinu nebo arylkarbonylovou skupinu definovanou v bodě 1,

R⁴, R⁵ a R⁶ znamenají atomy vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 2.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž X znamená alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 4.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R⁵ znamená acetylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 5.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená propylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 6.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 6-acetyl-7-[5-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)-pentyloxy]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-5,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-2-methyl-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propanové kyseliny.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 6-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV, za vzniku racemického ethylesteru 6-acetyl-7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylfenoxy)propoxy]-3,4-dihydro-2H-benzopyran-2-karboxylové kyseliny.