

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 761 B

(22) Bejelentés napja: 1988.03.02.

(21) 1014/88

(33) JP

(32) 1987.03.02.

(31) 49523/1987

(51) Int Cl⁵

C 07 D 311/27

A 61 K 31/35

(41) (42) Közzététel napja: 1989.10.30.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.08.28. /SZKV 1990.08.

(72) Feltalálók:

Aono Tetsuya, Kyoto,
Mizuno Katsutoshi, Osaka (JP)

(73) Szabadalmas:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka,
(JP)

(54) ELJÁRÁS KROMON-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

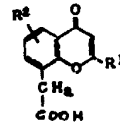
(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított kromon-származékok (I) általános képletében

R¹ jelentése 3-7 szénatomos alkenil-csoport
vagy 3-7 szénatomos cikloalkilencsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

A találmány szerinti eljárás kiterjed az (I) általános képletű vegyületek adott esetben hidroxilcsoportokkal, illetve dioxolancsoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilészterei, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, illetve ferilcsoporttal N-helyettesített amidjai, illetve morfolinoszármazékai, illetve farmakológiailag alkalmazható sói előállítására is.



(I)

A leírás terjedelme: 12 oldal, 2 ábra

HU 200 761 B

A találmány tárgya eljárás kromon-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények, előnyösen tumor elleni gyógyszerkészítmények előállítására.

A rák kemoterápiájának mai állása szerint nehéz biztonságos terápiás hatást nyerni az alkalmazott készítmények toxicitása és mellékhatásai miatt. Közlebről, ismert néhány olyan gyógyszer, amely rák ellen hatásos, azonban olyan készítmények előállítása, amelyek rák ellen hatásosak, de biztonságosan alkalmazhatók., sürgős technikai követelmény.

Ebben a vonatkozásban előnyös vegyületként ismert a (II) képletű flavon-ecetsav, amely állati tesztek szerint rák ellen, így a Colon 38 és hasonló betegségek ellen hatásos (Daniel S. Zaharko és munkatársai: Cancer Treatment Reports, 70, 1415/1986/, valamint 58-96082. számú japán közrebeszélési irat, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1985-20, 5. 393-402). Gyakorlati felhasználásához azonban úgy tűnik, további kutatások szükségesek, például az antitumor hatás növelése és a mellékhatások csökkentése vonatkozásában.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű új kromon-származékok, a képletben

R^1 jelentése 3-7 szénatomos alkenilcsoport, vagy 3-7 szénatomos cikloalkenil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, valamint adott esetben hidroxilcsoportokkal, illetve dioxolanilcsoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilészterei vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, illetve fenilcsoporttal N-helyettesített amidjai, illetve morfolinoszármazékai, illetve farmakológiailag alkalmazható sói erős antitumor hatással rendelkeznek.

Az R^1 jelentésébe eső alkenil-csoport lehet például propén-1-il-, propén-2-il-, 1-butén-1-il-, 1-butén-2-il-, 1,3-butadién-1-il-, 2-pentén-3-il-, 1-pentén-2-il-, 2-hexén-3-il-, 1-hexén-2-il-, 3-hexén-4-il- és hasonló csoportok. Előnyösek a 3-5 szénatomos alkenilcsoportok. A cikloalkenilcsoportra példaként említhetők a ciklopentén-1-il-, ciklohexén-1-il-, 1,3-ciklohexadién-1-il-, cikloheptén-1-il- és hasonló csoportok. Előnyösek az 5-6 szénatomos telítetlen cikloalkilcsoportok.

Az R^2 jelentésébe eső halogénatom lehet fluor-, klór- vagy brómatom.

Az (I) általános képletű vegyületek sójaként előnyösen alkalmazhatók a gyógyászatilag elfogadható sók. Példaként említhetők az olyan fémekkel képzett sók, mint az alkálifémek (például nátrium, kálium stb.), alkáliföldfémek (például kalcium, magnézium, stb.), valamint alumínium, továbbá az ammóniumsók és hasonlók.

Észterként előnyösen alkalmazhatók az (I) általános képletű karbonsavak és 1-6 szénatomos alkoholok (például metanol, etanol, propanol, izopropanol, glicerol, butanol, izobutanol, pentil-alkohol, neopentil-alkohol, 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol, stb.) észterei. Az alkoholok közül előnyösen alkalmazhatók az 1-3 szénatomos alkoholok. Amidként előnyösen alkalmazhatók az (I) általános képletű karbonsavak és ammónia, 1-4 szénatomos alkil-amin (például metil-amin, dimetil-amin, etil-amin, dietil-amin, propil-amin stb.) és hasonlók

amidjai.

A továbbiakban az (I) általános képletű vegyület kifejezésbe beleértjük a vegyületek sóit, észtereit és amidjait is.

5 Az új (I) általános képletű vegyületek előállíthatók például az A reakcióvázlaton ábrázolt módon. A reakcióvázlatban

R^1 és R^2 jelentése a fenti,
10 R^4 hidrogénezett R^1 csoportot jelent,
 $R^{4'}$ alfa-helyzetben brómozott R^4 csoportot jelent.

R^5 jelentése lehet R^1 vagy $R^{4'}$ csoport,
Y jelentése hidroxilcsoport vagy klóratom.

15 A reakcióvázlat szerint az (V) általános képletű vegyület előállítható, ha (III) általános képletű vegyületet R^4 COOEt általános képletű észterrel reagáltatunk bázis jelenlétében. A (III) általános képletű vegyület azonban reagáltatható R^4 COY általános képletű karbonsavval vagy savkloriddal, amelynek során (IV) általános képletű észtert kapunk, amelynek acilcsoportját bázissal reagáltatva megkapjuk az (V) általános képletű vegyületet.

20 Ha a (III) általános képletű vegyületet R^4 COOEt általános képletű észterrel reagáltatva állítjuk elő az (V) általános képletű vegyületet, akkor eljáratunk például úgy, hogy a (III) általános képletű vegyületet és az észtert toluolban bázis, így nátriumhidrid jelenlétében kevertetés közben melegítjük.

30 Ha a (III) általános képletű vegyület észterezésével a (IV) általános képletű vegyületet állítjuk elő, akkor a kiindulási anyagot R^4 COY általános képletű karbonsavval (Y jelentése hidroxilcsoport) reagáltatjuk savkatalizátor jelenlétében vagy R^4 COY általános képletű savkloriddal (Y jelentése klóratom) reagáltatjuk bázis, így trietil-amin, piridin vagy hasonló jelenlétében. A (IV) általános képletű vegyület acilcsoportjának felszabadításához általában nátrium-hidridet, nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot és hasonló bázist alkalmazunk. Ennél a lépésnél oldószerként alkalmazható például piridin, N,N-dimetil-formamid vagy hasonlók.

40 A kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű vegyület, valamint az R^4 COOEt és R^4 COY általános képletű vegyületek ismertek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

45 Az (V) általános képletű vegyületet savkatalizátor, így trifluor-ecetsav, kénsav, kénsav/ecetsav, sósav és hasonló jelenlétében (VI) általános képletű vegyületté ciklizáljuk. Oldószerként alkalmazható például víz, ecetsav, metilén-klorid és hasonlók.

50 A (VI) általános képletű vegyületet brómozószer, például N-bróm-szukcinimid segítségével (VII) általános képletű vegyületté brómozzuk. Oldószerként alkalmazható például víz, ecetsav, metilén-klorid és hasonlók.

55 A (VI) általános képletű vegyületet brómozószer, például N-bróm-szukcinimid segítségével (VII) általános képletű vegyületté brómozzuk. Oldószerként alkalmazható például benzol, széntetraklorid és hasonlók. A reakció kis mennyiségű azo-bisz-izobutironitril vagy benzoil-peroxid jelenlétében valósítható meg. A reakcióhőmérséklet általában 50-80 °C. Ennél a lépésnél nemcsak az R^3 cserélődik ki brómatomra, hanem R^4 is $R^{4'}$ csoporttá brómozódik.

A (VII) általános képletű vegyület cianiddal való reakciója során (VIII) általános képletű nitrilt kapunk. E reakció megvalósításához oldószerként alkalmazható például dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid, etanol és hasonló, a nitrilcsoport bevitelére alkalmazható nátrium-cianid vagy kálium-cianid. Előnyösen úgy járunk el, hogy oldószerként kloroform/víz elegyet és reagensként nátrium-cianidot vagy kálium-cianidot alkalmazunk, amikor fázistranszfer katalizátorként kvaterner ammónium-sót (például benzil-trimetil-ammónium-kloridot, benzil-trietil-ammónium-kloridot, tetrabutil-ammónium-kloridot stb.) alkalmazunk. Cianocsoport bevitelére alkalmazható további kvaterner ammónium-cianid (például benzil-trimetil-ammónium-cianid, tetrabutil-ammónium-cianid stb.) is.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához a (VIII) általános képletű vegyületet szolvólizáljuk és kívánt esetben dehidrobromozzuk. A nitril szolvólízise megvalósítható például vízzel történő hidrolízissel vagy alkohollal történő alkoholízissel. A szolvólízis általában katalizátor jelenlétében hajtható végre, ahol katalizátorként alkalmazható például hidrogén-halogenid (így hidrogén-klorid, hidrogén-bromid stb.), szerves sav, így kénsav, foszforsav, polifoszforsav és hasonló, szerves sav, így hangyasav, ecetsav, p-toluol-szulfonsav és hasonló, Lewis-sav, így bór-trifluorid, titán-tetraklorid és hasonló. A katalizátor alkalmazható önmagában vagy kombinációban. A reakcióhőmérséklet az alkalmazott katalizátortól függ, ezért a reakció megvalósítható hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben. A reakcióidő nem jellemző. Mivel a reakciókörülmények az adott vegyülettől függenek, ezeket mindig az előállítani kívánt vegyület figyelembevételével határozzuk meg.

Így például ha oldószerként alkoholt használunk, katalizátorként alkalmazható hidrogén-halogenid, kénsav, vagy p-toluol-szulfonsav, és a reakciót megemelt hőmérsékleten hajtjuk végre, karbonsav-észter csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kaphatunk. Ha oldószerként vizet alkalmazunk, karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk. Ha katalizátorként koncentrált kénsavat, koncentrált hidrogén-halogenidet vagy hasonlót alkalmazunk, és a reakciót hűtés közben valósítjuk meg, vagy ha bór-trifluoridot alkalmazunk és a reakciót szobahőmérsékleten valósítjuk meg, az (I) általános képletű vegyületet amid formájában kapjuk.

Ha R^3 helyén R^4 csoportot tartalmazó (VIII) általános képletű vegyület szolvólízisét megemelt hőmérsékleten végezzük, akkor az R^5 csoportban jelen lévő bróm dehidrobromozással eltávozik és az R^5 csoport az R^1 jelenlétének megfelelő alkenilcsoporttá alakul. Ha a szolvólízist alacsony hőmérsékleten hajtjuk végre, az R^5 csoportban lévő bróm dehidrobromozás nélkül megmaradhat. Ezesetben a fennmaradó brómatom bázissal reagáltatható, amelynek hatására a brómatomot tartalmazó R^2 csoport R^1 csoporttá alakul. Ezesetben bázisként alkalmazható amin (például trietil-amin stb.), kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-acetát, nátrium-acetát és hasonló. Oldószerként alkalmazható dimetil-formamid, etanol, víz és hasonló,

vagy ezek kombinációja. A reakciót általában szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten valósítjuk meg. Ennek következtében a dehidrobromozás megvalósítható a szolvólízis előtt, majd a nitrilt szolvólizáljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a (IX) általános képletű vegyület hidrolízisével, amelyet a (VIII) általános képletű vegyület hidrolízisével azonos módon végzünk.

A kapott (I) általános képletű vegyületek a szokásos módon izolálhatók és tisztíthatók, például átkristályosítással, desztillációval, kromatográfián és hasonló módon. Ha az (I) általános képletű vegyületet szabad karbonsav formájában kapjuk, önmagában ismert módon különböző az karboxilcsoportjukon módosított származékokká alakítható.

Így például az (I) általános képletű karbonsav sóvá alakítható, például semlegesítéssel vagy hasonló módon. Az (I) általános képletű karbonsavak észterrel alakíthatók, például alkohollal sav jelenlétében végrehajtott észteresítéssel vagy úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet karbonsavaktiválószerrel reagáltatjuk, és a kapott közterméket reagáltatjuk az alkohollal. Ezenkívül, az (I) általános képletű karbonsavak amiddá alakíthatók, például aminnal reagáltatva vagy úgy, hogy az (I) általános képletű savat karbonsavaktiválószerrel reagáltatjuk és a kapott közterméket reagáltatjuk az aminnal. Karbonsavaktiválószerként alkalmazhatók például tionil-halogenidek (így tionil-klorid, tionil-bromid stb.), etil-halogén-karbonátok (például etil-klór-karbonát stb.), karbodiimidazol, hidroxiszukcinimid, difenil-foszforil-azid és hasonló vegyületek.

Másrésztől azonban az (I) általános képletű vegyületek karbonsav-származékai önmagában ismert módon szabad karbonsavvá vagy valamely más származékká alakíthatók.

Így például a szabad karbonsav előállítható lúg vagy sav jelenlétében végrehajtott hidrolízissel. Az észter aminnal reagáltatva amiddá alakítható.

Az (I) általános képletű vegyületek kiváló antitumor hatással rendelkeznek és ember és más emlősök kezelésére felhasználhatók.

az (I) általános képletű vegyületek toxicitása igen alacsony. Így például az 1. példa szerinti [2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-1H-benzopirán-8-il]-ecet sav egereknél 300 mg/kg p.o. vagy 200 mg/kg i.p. dózisban nem okozott pusztulást.

Az (I) általános képletű vegyületek önmagában ismert módon gyógyászati hordozóanyagokkal és más segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakíthatók, amelyek előnyösen orálisan vagy parenterálisan adagolhatók.

Orális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény lehet szilárd vagy folyékony. Példaként említhető a tableta, pirula, granulátum, por, kapszula, szirup, emulzió, szuszpenzió és hasonló. Hordozóanyagként alkalmazható például laktóz, keményítő, szacharóz, magnézium-sztearát és hasonló.

Parenterális adagolásra alkalmas készítmény például az injekálható készítmény vagy szuppozitórium. Az injekálható készítmény adagolható intravénásan, szubkután, intradermálisan, intramusz-

kuárisan vagy csepp formájában. Ezek előállításához az (I) általános képletű vegyületet például steril vizes vagy olajos folyadékban oldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk. Vizes folyadékként alkalmazható például fiziológiás sóoldat, glükózt vagy más adalékanyagot tartalmazó izotóniás oldat, amely adott esetben oldást elősegítő szert, így alkoholt, polialkoholt, nemionos felületaktív anyagot vagy más hasonlót tartalmaz. Olajos folyadékként alkalmazható szezámolaj, szójababolaj vagy hasonló, amelyek adott esetben oldást elősegítő szert, így benzil-benzoátot, benzil-alkoholt vagy hasonló anyagot tartalmaznak. A kapott injektálható oldatot általában megfelelő ampullába töltjük. Intrarektális adagolásra alkalmas szuppozitórium előállításához az (I) általános képletű vegyületet például szokásos szuppozitórium alapanyaggal keverjük, majd megolvastjuk.

A találmány szerinti előállított készítmények az (I) általános képletű hatóanyagok mellett más ismert hatóanyagokat is tartalmazhatnak, amelyek az (I) általános képletű vegyületekkel együtt nem okoznak nemkívánatos mellékhatásokat.

Az adagolás módját és mennyiségét az adott betegről és a betegség körülményeitől függően állapítjuk meg. Az (I) általános képletű hatóanyag szokásos mennyisége mintegy 0,01–200 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,1–100 mg/kg testtömeg, elsősorban 10–100 mg/kg testtömeg.

A hatóanyagot általában naponta 1–3 alkalommal vagy minden 2–7. napon adagoljuk. Adagolható továbbá intravénás cseppinjekció formájában, amelynek során a hatóanyagkoncentrációt az adott szövetben hosszú időn keresztül fenn tudjuk tartani.

A találmány szerinti eljárás közelebbről, az alábbi nem korlátozó jellegű példákkal mutatható be.

1. referencia példa

2-Acetil-6-metil-fenil-ciklohexán-karboxilát

3,0 g 2-acetil-6-metil-fenol 15 ml piridinben oldunk és az oldathoz cseppenként kevertetés közben, szobahőmérsékleten 3,08 g ciklohexán-karbonil-kloridot adunk. Az elegyet 4 órán keresztül kevertetjük, majd hideg vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, sósavval hígítjuk, majd vizet adunk hozzá és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva 5,2 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

Kitermelés: kvantitatív.

IR (tisza): 1655, 1590 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,3 (10H, m), 2,17 (3H, s), 2,4–2,8 (1H, m), 2,52 (3H, s), 7,11–7,67 (3H, m) ppm.

2. referencia példa

2-Acetil-4-klór-6-metil-fenil-ciklohexán-karboxilát

Az 1. referenciapéldában leírt módon 9,23 g (0,05 mól) 2-acetil-4-klór-6-metil-fenolból és 8,06 g (0,055 mól) ciklohexán-karbonil-kloridból kapjuk a cím szerinti vegyületet. A terméket metanolból átkristályosítjuk. Így 12,5 g (85,0%) prizmás kristályt kapunk.

Olvadáspont: 74–75 °C.

IR (nujol): 1750, 1680 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,1–2,2 (10H, m), 2,18 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,6 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$).

3. referencia példa

2-Acetil-6-metil-fenil-2-propil-pentanoát

Az 1. referencia példában leírt módon 2-acetil-6-metil-fenolból és 2-propil-pentanoil-kloridból kapjuk a cím szerinti vegyületet, forráspont 120–125 °C/0,5 Hgmm, kitermelés 85,8%.

IR (tisza): 1760, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,8–2,1 (14H, m), 2,18 (3H, s), 2,4–2,8 (1H, m), 2,48 (3H, s), 7,13 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J = 7,5\text{Hz}$, 2Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,5\text{Hz}$, 2Hz).

4. referencia példa

1-Ciklohexil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-propándion

5,2 g 2-acetil-6-metil-fenil-ciklohexán-karboxilátot 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk és az oldathoz kevertetés közben szobahőmérsékleten részletekben 880 mg 60 tömeg%-os nátrium-hidridet adagolunk. Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben kevertetjük, majd hideg vízre öntjük, ecetsavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 5,2 g cím szerinti vegyületet kapunk kristály formájában. Kitermelés: kvantitatív. A kristályokat metanolból átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk. Olváspont 42–43 °C.

IR (nujol): 1600, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,3 (11H, m), 2,29 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,77 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,23–7,56 (2H, m), 12,5 (1H, s), 15,23 (1H, s).

5. referencia példa

1-(5-Klór-2-hiroxi-3-metil-fenil)-3-ciklohexil-1,3-propándion

12 g (0,0408 mól) 2-acetil-4-klór-6-metil-fenil-ciklohexán-karboxilátot 60 ml piridinben oldunk és az oldathoz 50 °C hőmérsékleten kevertetés közben 3 g (0,0536 mól) kálium-hidroxid port adunk. Az elegyet 1 órán keresztül kevertetjük. Ezután lehűtjük és hígított sósavra öntjük, majd hexán/etil-acetát 2:1 eleggyel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot hideg metanollal kezelve 9,27 g cím szerinti terméket kapunk kristályok formájában, kitermelés 77,3%. A kristályokat etil-acvetát és hexán elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk. Olváspont: 76–77 °C.

IR (nujol): 3400 (br), 1675, 1585 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,1–1,2 (11H, m), 2,23 (3H, s), 6,06 (1H, s), 7,24 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 12,41 (1H, s), 15,13 (1H, br).

6. referencia példa

1-(2-Hidroxi-3-metil-fenil)-4-propil-1,3-heptándion

Az 5. referencia példában leírt módon 2-acetil-

6-metil-fenil-2-propil-pentanoátból kvantitatív ki-termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet olaj formájában.

IR (tiszt): 1760, 1705, 1730 (s), 1610, 1590 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,8–2,2 (14H, m), 2,2–2,6 (1H, m), 2,23 (3H, s), 6,10 (1H, s), 6,73 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,28 (1H, dd, $J = 7,5\text{Hz}$, 2Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 7,5\text{Hz}$, 2Hz), 12,33 (1H, s), 15,05 (1H, s).

7. referencia példa

1-Ciklopentil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-p ropándion

24,7 g 2-acetil-6-metil-fenil-ciklopentán-karbo-xilátot (előállítás 15 g /0,1 mól/ 2-acetil-6-metil-fenolból és 14,2 g /0,11 mól/ ciklopentán-karbonil-kloridból az 1. referencia példában leírt módon) 70 ml piridinben oldunk és az oldathoz kevertetés köz-ben 60 °C hőmérsékleten egyrésztben 7,28 g (0,13 mól) kálium-hidroxid port adunk. Az elegyet 30 percen keresztül kevertetjük, majd hígított sósavra öntjük és etil.-acetáttal extraháljuk. Az extraktu-mot vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárít-juk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztil-láljuk, majd a maradékot szilikagélen hexán/etil-acetát 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 14,4 g cím szerinti terméket kapunk kristályos formában, kitermelés 58,5%. A kris-tályokat etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont 74–75 °C.

IR (nujol): 3300 (br), 1665, 1590 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,5–2,1 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,5–3,0 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,73 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 12,47 (1H, s), 15,23 (1H, br).

8. referencia példa

1-Cikloheptil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-p ropándion

15 g 2-acetil-6-metil-fenolból és 16,9 g ciklohe-xán-karbonil-kloridból az 1. referencia példában leírt módon előállított 2-acetil-6-metil-fenil-ciklo-heptán-karboxilátból az 5. referencia példában le-írt módon állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. A terméket szilikagélen hexán/etil-acetát 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítva 17,8 g ola-jat kapunk.

IR (tiszt): 1660, 1600, 1560 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,4–2,2 (12H, m), 2,2–2,5 (1H, m), 2,23 (3H, s), 6,12 (1H, s), 6,73 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 12,33 (1H, s), 15,09 (1H, br).

9. referencia példa

1-(5-Klór-2-hidroxi-3-metil-fenil)-3-ciklohexil-1,3-propándion

1,84 g 2-acetil-4-klór-6-metil-fenolt és 1,7 g met-il-ciklohexán-karboxilátot 36 ml toluolban oldunk és az oldathoz 0,96 g 60 tömeg%-os nátrium-hidri-det adunk. Ezután az elegyet 16 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd hideg vízre öntjük, sósavval hígítjuk, a kristályos csapadékot szűrjük és metanolból átkristályosítjuk. Így 1,54 g (52,2%) cím szerinti terméket kapunk. Az olvadás-pont, az IR és NMR spektrum adatok azonosak az

5. referencia példa szerinti vegyület fizikai adatai-val.

10. referencia példa

5 2-Ciklohexil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán
5,2 g 1-ciklohexil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-propándiont 50 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz 4 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, tel-lített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson le-desztiláljuk és a maradékot szilikagélen hexán/etil-acetát 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A kapott kristályokat etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat ka-punk. Kitermelés 3,66 g (75,6%), olvadáspont 108–109 °C.

IR (nujol): 1640 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,3 (10H, m), 2,4–2,7 (1H, m), 2,49 (3H, s), 6,17 (1H, s), 7,22 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,45 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz).

11. referencia példa

6-Klór-2-ciklohexil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

30 A 10. referencia példában leírt módon 2,95 g 1-(5-klór-2-hidroxi-3-metil-fenil)-3-ciklohexil-1,3-propándionból és 3 ml trifluor-ecetsavból kris-tályos formában kapjuk a cím szerinti vegyületet. A kristályokat etil-acetát/hexán elegyből átkristályo-sítva prizmás kristályokat kapunk. Kitermelés 2,52 (91,9%). Olvadáspont 93–94 °C.

IR (nujol): 1640, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,6 (11H, m), 2,47 (3H, s), 6,17 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$).

12. referencia példa

2-Ciklopentil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán
14 g 1-ciklopentil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-propándiont 70 ml ecetsavban oldunk és az oldathoz 3 ml koncentrált kénsavat adunk. Az ele-gyet 1 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kever-tetjük, majd hideg vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, vizes telített nátri-um-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldó-szert csökkentett nyomáson ledesztiláljuk és a ma-radékot szilikagélen hexán/etil-acetát 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 12,7 g cím szerinti vegyületet kapunk kristály formájá-ban. Kitermelés 97,4%. A kristályokat metanolból átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olva-dáspont 51–52 °C.

IR (nujol): 1640, 1595, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,6–2,3 (8H, m), 2,56 (3H, s), 2,9–3,3 (1H, m), 6,20 (1H, s), 7,23 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,46 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz).

13. referencia példa

2-Cikloheptil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 12. referencia példában leírt módon 17,6 g 1-cikloheptil-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-1,3-propándionból 13,34 g (81,3%) cím szerinti vegyületet kapunk kristály formájában. A kristályokat hexánból átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont 67–68 °C.

IR (nujol): 1640, 1595, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,4–2,2 (12H, m), 2,47 (3H, s), 2,5–2,9 (1H, m), 6,16 (1H, s), 7,20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,01 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

14. referencia példa

2-(1-Propil-butil)-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 12. referencia példában leírt módon 1-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-4-propil-1,3-heptándionból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, kitermelés 76,9%, forráspont 140–152 °C/0,5 Hgmm.

IR (tisza): 1660, 1590 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,90 (6H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,1–1,9 (8H, m), 2,25–2,75 (1H, m), 2,47 (3H, s), 6,17 (1H, s), 7,23 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,48 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,05 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ összegképletre:
számított: C: 79,03, H: 7,85%,
talált: C: 79,20, H: 8,68%.

15. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

9,30 g (0,03 mól) 2-ciklohexil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt, 14,95 g (0,084 mól) N-bróm-szukcinimidet és 0,2 g α,α' -azo-bisz(izobutironitril)-t (AIBN adunk 150 ml benzolhoz és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után vízzel hígítjuk és a benzolos fázist elválasztjuk. A benzolos fázist vízzel mossuk, magnézium-sulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers kristályokat etil-acetátból átkristályosítva prizmás kristályok formájában 11,2 g (73,5%) cím szerinti terméket kapunk, olvadáspont 134–135 °C.

IR (nujol): 1640 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,7 (10H, m), 4,74 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,74 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,18 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$ összegképletre:
számított: C: 48,03, H: 4,03%,
talált: C: 47,63, H: 3,99%.

16. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-6-klór-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 15. referencia példában leírt módon 6,64 g 6-klór-2-ciklohexil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 7,59 g (72,8%) cím szerinti vegyületet kapunk kristályos formában. A kristályokat kloroform-metanol elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont: 124–125 °C.

IR (nujol): 1645, 1590, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,7 (10H, m), 4,67 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8,11 (1H, d,

$J=2\text{Hz}$).

17. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklopentil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 15. referencia példában leírt módon 14,4 g 2-ciklopentil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 9,43 g (40,6%) cím szerinti vegyületet kapunk. A terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont 114–116 °C.

IR (nujol): 1640 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,7–2,8 (8H, m), 4,75 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,14 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

18. referencia példa

2-(1-Bróm-cikloheptil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 15. referencia példában leírt módon 13,2 g 2-ciklohexil-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 11,17 g (50,1%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 90–91 °C.

IR (nujol): 1670, 1655 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,3–2,0 (8H, m), 2,5–2,9 (4H, m), 4,73 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,14 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

19. referencia példa

2-(1-Bróm-1-propil-butil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 15. referencia példában leírt módon 2-(1-propil-butil)-8-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból és N-bróm-szukcinimidből kapjuk a cím szerinti vegyületet, kitermelés 58,7%, olvadáspont 86–87 °C.

IR (KBr): 1645 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,97 (6H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,2–1,7 (4H, m), 2,2–2,7 (4H, m), 4,72 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,33 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,15 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Br}_2$ összegképletre:
számított: C: 49,07, H: 4,84%,
talált: C: 49,06, H: 4,73%.

20. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklohexil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

11,2 g (0,028 mól) 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt 200 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldathoz kevertetés közben 10 °C hőmérsékleten 1,5 g (0,0305 mól) nátrium-cianidot adunk. Az elegyet 30 percen keresztül kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és a kristályos csapadékot kiszűrjük. A nyers kristályokat szilikagélén kloroform/hexán 10:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 4,08 g (44,5%) cím szerinti vegyületet kapunk. A terméket etil-acetátból átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont 144–145 °C.

IR (nujol): 2240, 1640 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,2–2,7 (10H, m), 3,97 (2H, s), 6,44 (1H, s), 7,40 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8,17 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ összegképletre:

számított: C: 58,98, H: 4,66, N: 4,05%,
talált: C: 59,07, H: 4,65, N: 4,06%.

21. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklohexil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

3,88 g (0,075 mól) nátrium-cianidot 11 ml vízben oldunk és az oldathoz 13,9 g (0,075 mól) benzil-trimetil-ammónium-kloridot adunk. Az elegyet 15 percen keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 120 ml kloroformmal hígítjuk és 12 g (0,03 mól) 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt adunk hozzá. Az elegyet 4 óra keresztül kevertetjük, majd a kloroformos fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers kristályokat etil-acetátból átkristályosítva 7,5 g (72,2%) cím szerinti vegyületet kapunk prizmás kristályok formájában, olvadáspont 143–144 °C. A vegyület IR és NMR adatai alapján azonos a 20. referencia példa szerint előállított vegyülettel.

22. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklohexil)-6-klór-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 21. referencia példában leírt 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-6-klór-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. Kitermelés 53,9%. A terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk. Olvadáspont 122–123 °C.

IR (nujol): 2240, 1660, 1640, 1590, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,0–2,6 (10H, m), 3,98 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8,14 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

23. referencia példa

2-(1-Bróm-ciklopentil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 21. referencia példában leírt módon 2-(1-bróm-ciklopentil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, kitermelés 62,2%, olvadáspont 132–133 °C.

IR (nujol): 2230, 1640, 1595, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,9–2,8 (8H, m), 4,00 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,44 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,8 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 8,2 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz).

24. referencia példa

2-(1-Bróm-cikloheptil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopirán

A 21. referencia példában leírt módon 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. Kitermelés 68,8%. A terméket etil-acetátból átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk. Olvadáspont 94–98 °C.

IR (nujol): 2230, 1660, 1595, 1580 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,4–1,9 (8H, m), 2,5–2,7 (4H, m), 4,00 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,46 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,91 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 8,22 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz).

25. referencia példa

2-(1-Bróm-propil-butil)-8-ciano-metil-4-oxo-

4H-[1]-benzopirán

A 21. referencia példában leírt módon 2-(1-bróm-propil-butil)-8-bróm-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, kitermelés 83%, olvadáspont 120–122 °C (átkristályosítva etil-acetátból).

IR (KBr): 2250, 1655 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,97 (6H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,2–1,7 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,95 (2H, s), 6,53 (1H, s), 7,42 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,77 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}$, 2Hz), 8,20 (1H, dd, $J=7,5\text{Hz}$, 2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ összegképletre:
számított: C: 59,68, H: 5,56, N: 3,87%,
talált: C: 59,52, H: 5,26, N: 3,76%.

1. példa

/2-(1-Ciklohexil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

7,0 g 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt 70 ml ecetsavban oldunk és az oldathoz 70 ml 50 tömeg%-os kénsavat adunk. Az elegyet 4 óra keresztül 110 °C hőmérsékleten melegítjük, majd hideg vízzel hígítjuk és a kristályos csapadékot kiszűrjük. A kristályokat etil-acetát/metanol elegyből átkristályosítva 4,24 g (73,7%) cím szerinti vegyületet kapunk prizmás kristályok formájában, olvadáspont 214–216 °C.

IR (nujol): 2500–3000, 1730, 1620, 1585 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,5–1,9 (4H, m), 2,1–2,4 (4H, m), 3,87 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,87–7,07 (1H, m), 7,36 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,69 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 7,88 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ összegképletre:
számított: C: 71,82, H: 5,67%,
talált: C: 71,86, H: 5,65%.

2. példa

/6-Klór-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

Az 1. példában leírt módon 2-(1-bróm-ciklohexil)-6-klór-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 70,9%-os kitermeléssel állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. A terméket diklór-metán/metanol elegyből átkristályosítva prizmás kristályokat kapunk, olvadáspont 204–206 °C.

IR (nujol): 2500–3000, 1715, 1620, 1575 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,4–1,8 (4H, m), 2,1–2,4 (4H, m), 3,91 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,97 (1H, m), 7,77–7,88 (2H, m), 12,7 (1H, br).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ összegképletre:
számított: C: 64,06, H: 4,74%,
talált: C: 64,17, H: 4,60%.

3. példa

/2-(1-Ciklopentenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

Az 1. példában leírt módon 2-(1-bróm-ciklopentil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 70,9%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet. A terméket diklór-metán/metanol elegyből átkristályosítva tűszerű kristályokat kapunk, olvadáspont 198–200 °C.

IR (nujol): 2500–3000, 1740, 1715, 1630, 1610, 1580 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,9–2,2 (2H, m), 2,5–2,7

(4H, m), 3,91 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,86 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{16}H_{14}O_4$ összegképletre:
számított: C: 71,10, H: 5,22%,
talált: C: 70,82, H: 5,04%.

4. példa

/2-(1-Cikloheptenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

Az 1. példában leírt módon 2-(1-bróm-cikloheptil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 73,5%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet. A terméket metanolból átkristályosítva tiszta kristályokat kapunk. Olvadáspont 168–170 °C.

IR (nujol): 2500–3000, 1720, 1610, 1580 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,4–1,9 (6H, m), 2,3–2,7 (4H, m), 3,93 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 7Hz), 7,39 (1H, t, J = 8Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 12,7 (1H, br).

5. példa

/2-(3-Hepten-4-il)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

az 1. példában leírt módon 2-(1-bróm-1-propilbutil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránból 68%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet. A terméket 80%-os etanolból átkristályosítjuk, olvadáspont 216–218 °C.

IR (KBr): 2300–3000, 1720, 1610, 1580 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO) δ : 0,8–1,6 (8H, m), 2,1–2,6 (4H, m), 3,90 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,67 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,5Hz, 2Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,5Hz, 2Hz), 12,5 (1H, br, s).

Elemanalízis a $C_{16}H_{20}O_4$ összegképletre:
számított: C: 71,98, H: 6,71%,
talált: C: 72,06, H: 6,71%.

6. példa

/2-(1-Ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamid

100 mg */2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat* és 53 mg trietil-amint adunk 2 ml diklór-metánhoz. Jeges hűtés és kevertetés közben 145 mg difenil-foszforsav-azidot adunk az elegyhez, majd 1 óráig keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. 5 ml koncentrált vizes ammóniát adunk a reakcióelegyhez és további 1 óráig keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 5 ml hexánt adunk hozzá és a kristályos csapadékot kiszűrjük. A kristályokat diklór-metán/metanol elegyből átkristályosítva 64 mg (64,6%) cím szerinti vegyületet kapunk tiszta kristályok formájában, olvadáspont 244–245 °C.

IR (nujol): 3400, 3310, 3220, 1670, 1625 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,5–1,8 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,73 (2H, s), 6,27 (1H, s), 6,97 (1H, br), 7,07 (1H, m), 7,33 (1H, t, J = 8Hz), 7,5 (1H, br), 7,63 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{17}H_{17}NO_3$ összegképletre:
számított: C: 72,07, H: 6,05, N: 4,94%,
talált: C: 72,00, H: 5,86, N: 4,78%.

7. példa

Nátrium-/2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

200 mg */2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat* 9 ml kloroform és 1 ml metanol elegyében oldunk. 0,7 ml 1n metanos nátrium-metilát oldatot adunk hozzá és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etanolban oldjuk, az oldathoz acetont adunk és így 183 mg (78,4%) cím szerinti vegyületet kapunk kristályos formában, olvadáspont 260–265 °C (bomlik).

IR (nujol): 3300, 2500–3000, 1625, 1585 cm^{-1} .
NMR (d_6 -DMSO) δ : 1,5–1,8 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,47 (2H, s), 6,22 (1H, s), 7,1 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 8Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{17}H_{15}O_4Na \times 1,5H_2O$ összegképletre:
számított: C: 61,26, H: 5,44%,
talált: C: 61,39, H: 5,50%.

8. példa

Etil-/2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

2,0 g */2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat* 50 ml etanolban oldunk és az oldathoz 0,5 ml koncentrált kénsavat adunk. A reakcióelegyet 5 óráig keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk és az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kristályos terméket etil-acetáttal átkristályosítva 1,34 g (61,0%) prizmás kristályt kapunk, olvadáspont 126–127 °C.

IR (nujol): 1725, 1640, 1590, 1575 cm^{-1} .
NMR ($CDCl_3$) δ : 1,23 (3H, t, J = 7Hz), 1,5–1,9 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,87 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7Hz), 6,3 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 8Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{19}H_{20}O_4$ összegképletre:
számított: C: 73,06, H: 6,45%,
talált: C: 72,92, H: 6,48%.

9. példa

N-Metil-/2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamid

568 mg */2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat* és 0,34 ml trietil-amint adunk 6 ml diklór-metánhoz, majd az elegyhez cseppenként szobahőmérsékleten, kevertetés közben 0,52 ml difenil-foszforsav-azidot adunk. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük, majd 5 ml 30 tömeg%-os vizes metil-amin oldatot adunk hozzá és további 2 óráig keresztül kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékhoz n-hexánt adunk. A kristályos csapadékot szűrjük, nyers kristályokat metanolból átkristályosítjuk. Így 380 mg (64%) cím szerinti vegyületet kapunk prizmás kristályok formájában, olvadáspont 213–214 °C.

IR (nujol): 3291, 3240, 3030, 1660, 1630 cm^{-1} .
NMR ($CDCl_3$) δ : 1,6–1,9 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,11 (3H, d, J = 5Hz), 3,80 (2H, s), 5,75 (1H, br), 6,21 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 8Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{18}H_{19}NO_3$ összegképletre:
számított: C: 72,71, H: 6,44, N: 4,71%,
talált: C: 72,57, H: 6,43, N: 4,74%.

10. példa

N,N-Dimetil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamid

A 9. példában leírt módon 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavból, trietilaminból, difenil-foszfóril-azidból és dimetil-aminból 72%-os kitermeléssel állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 200–202 °C (metanolból átkristályosítva).

IR (nujol): 1650, 1630 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,6–1,9 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,00 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,29 (1H, t, J=8Hz), 7,52 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8,09 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{19}H_{21}NO_3$ összegképletre:
számított: C: 73,29, H: 6,80, N: 4,50%,
talált: C: 73,06, H: 6,82, N: 4,45%.

11. példa

N-Fenil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamid

A 9. példában leírt módon 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavból, trietilaminból, difenil-foszfóril-azidból és anilinból 43%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 242–243 °C (metanolból átkristályosítva).

IR (nujol): 3240, 3200, 3130, 3060, 3040, 1650 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$ + d_6 -DMSO) δ : 1,3–1,9 (4H, m), 2,0–2,4 (4H, m), 3,97 (2H, s), 6,19 (1H, s), 6,9–7,75 (8H, m), 7,98 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 10,06 (1H, br).

Elemanalízis a $C_{23}H_{21}NO_3$ összegképletre:
számított: C: 76,86, H: 5,89, N: 3,90%,
talált: C: 76,60, H: 5,65, N: 3,90%.

12. példa

N-2-(1-Ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetil/-morfolin

A 9. példában leírt módon 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavból, trietilaminból, difenil-foszfóril-azidból és morfolinból 72%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 194–195 °C (metanolból átkristályosítva).

IR (nujol): 1635 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,5–2,0 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,5–3,8 (8H, m), 3,93 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,87 (1H, m), 7,31 (1H, m, t, J=8Hz), 7,53 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8,22 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{21}H_{23}NO_4$ összegképletre:
számított: C: 71,37, H: 6,56, N: 3,96%,
talált: C: 71,45, H: 6,58, N: 3,87%.

13. példa

Metil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

1,42 g 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat és 0,20 ml koncentrált kénsavat adunk 30 ml metanolhoz és az elegyet 3 órán

keresztül visszafolytatás közben forraljuk. Ezután vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk és az extraktumot mossuk és szárítjuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 72%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 137–138 °C.

IR (nujol): 1730, 1635, 1590, 1570 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,6–1,8 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,97 (1H, m), 7,33 (1H, t, J=8Hz), 7,60 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8,17 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{18}H_{18}O_4$ összegképletre:
számított: C: 72,47, H: 6,08%,
talált: C: 72,56, H: 6,04%.

14. példa

Izopropil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

A 13. példában leírt módon 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavból és izopropanolból 63%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspont 142–143 °C (hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva).

IR (nujol): 1725, 1635 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,20 (6H, d, J=6Hz), 1,5–2,0 (4H, m), 2,2–2,5 (4H, m), 3,83 (2H, s), 4,88–5,20 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,28 (1H, t, J=8Hz), 7,60 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8,11 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{20}H_{22}O_4$ összegképletre:
számított: C: 73,60, H: 6,79%,
talált: C: 73,43, H: 6,72%.

15. példa

2,2-Dimetil-propil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

2,84 g 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat 30 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldathoz 1,78 g karbodiimidazolt adunk. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 0,88 g 2,2-dimetil-propionolt adunk hozzá. További 4 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,82 g (23%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 138–139 °C (hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva).

IR (nujol): 1730, 1635 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 0,80 (9H, s), 1,5–2,0 (4H, m), 2,2–2,5 (4H, m), 3,77 (2H, s), 3,90 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,94 (1H, m), 7,29 (1H, t, J=8Hz), 7,56 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8,12 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz).

Elemanalízis a $C_{22}H_{26}O_4$ összegképletre:
számított: C: 74,55, H: 7,39%,
talált: C: 74,65, H: 7,42%.

16. példa

2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4-il-metil-2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

2,84 g 2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsavat, 3,96 g 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanolt és 2,28 g diciklohexil-karbodiimidet 30

m) diklór-metánhoz adagolunk jeges hűtés közben, majd az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 2,65 g (67%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 104–105 °C (etil-acetátból átkristályosítva).

IR (nujol): 1725, 1645, 1590, 1575 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,34 (6H, s), 1,6–1,8 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 3,53–3,76 (2H, m), 3,9–4,35 (3H, m), 3,93 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,33 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$ összegképletre:

számított: C: 69,33, H: 6,58%,
talált: C: 69,41, H: 6,67%.

17. példa

2,3-Dihidroxi-porpil-*/2*-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

2,0 g 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il-metil-*/2*-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetátot 30 ml tetrahidrofuranban oldunk és 10 ml 2n sósavat adunk hozzá. Az elegyet 1 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd vízzel hígítjuk, kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetátból átkristályosítva 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk prizmás kristályok formájában. Kitermelés: 59%.

IR (nujol): 3300–3500, 1740, 1640, 1590, 1570 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 1,6–1,8 (4H, m), 2,2–2,4 (4H, m), 2,13 (1H, t, $J = 6\text{Hz}$), 2,87 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$), 3,4–3,7 (2H, m), 3,7–4,0 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,20 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$), 6,27 (1H, s), 6,92 (1H, m), 7,30 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7,53 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 2Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ összegképletre:

számított: C: 67,03, H: 6,19%,
talált: C: 67,13, H: 6,37%.

18. példa

/2-(1-Ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

2,5 g etil-*/2*-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetátot 35 ml ecetsavban oldunk és az oldathoz 30 ml 50 tömeg%-os kénsavat adunk. Az elegyet 4 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd vízzel hígítjuk és a kristályos csapadékot kiszűrjük. Etil-acetát/metanol elegyből átkristályosítva 68%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Az olvadáspont, valamint az IR és NMR spektrum adatai azonosak az 1. példa szerinti vegyület adataival.

19. példa

/2-(1-Ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamid

3,0 g 2-(1-bróm-ciklohexenil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt adunk 120 ml polifoszforsavhoz és az elegyet olajfürdőn 120 °C körüli hőmérsékleten 2 órán keresztül melegítjük. Ezután egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, és a polifoszforsavat (mintegy 300 ml) elbontjuk. A kristályos maradékot szűrjük és diklór-metán/metanol elegyből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet 57%-os kitermeléssel kapjuk. Az olvadáspont, valamint az IR és NMR spektrum adatok azonosak a 6. példa szerinti vegyület adataival.

20. példa

Etil-*/2*-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetát

5,0 g 2-(1-bróm-ciklohexil)-8-ciano-metil-4-oxo-4H-[1]-benzopiránt és 4 ml 50 tömeg%-os kénsavat adunk 400 ml etanolhoz és az elegyet 8 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt (mintegy 300 ml) csökkentett nyomáson ledestilláljuk és a maradékot vízzel hígítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etilacetátból átkristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 56%.

Az olvadáspont, valamint az IR és NMR spektrum adatai azonosak a 8. példa szerinti vegyület adataival.

21. példa

/2-(1-Ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav

1,3 g */2*-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-acetamidot adunk 20 ml ecetsav és 20 ml 50%-os kénsav elegyéhez, majd 6 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk és a kristályos csapadékot szűrjük, etil-acetát/metanol elegyből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet 71%-os kitermeléssel kapjuk.

Az olvadáspont, valamint az IR és NMR spektrum adatai azonosak az 1. példa szerinti vegyület adataival.

A. példa

M 5076 tumorsejteket intraperitoneálisan BDF_1 egerekbe (csoportonként 5 egér) ültetünk (1×10^6 sejt/egér). 24 óra elteltével az egereket naponta intraperitoneális injekcióval kezeljük és a kezelést 9 egymást követő napon megismételjük. Az antitumor hatást a tumort hordozó egerek túlélési idejének meghosszabbítása alapján számoljuk és a hatóanyagot aktívnak tekintjük, ha a túlélési idő alapján számolt kezelt (T)/kontroll (C) százalékos arány 130% felett van. A mérési eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Átlagos túlélés (nap)	T/C (%)	Legalább 100 napot túlélt állatok száma/vizsgált állatok száma
(II) képletű vegyület	50	51,5	242	0/5
1. példa szerinti vegyület	25	86,5	406	2/5
Kontroll	-	21,3	100	0/5

B. példa

M 5076 tumor sejteket intradermálisan C57Bl/6 egerek (csoportonként 5 egér) lágyékába ültetünk (5×10^5 sejt/egér). 24 óra elteltével az egereket intraperitoneális injekcióval kezeljük és a kezelést öt, egymást követő napon megismételjük. A tumort 7

20

nap elteltével kivágjuk és vizsgáljuk az állatok túlélési idejét. Ha a kezelt (T)/kontroll (C) állatok aránya alapján számolt százalékos érték 130% felett van, a hatóanyag aktívnak tekinthető. A mérési eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Átlagos túlélés (nap)	T/C (%)	Legalább 100 napot túlélt állatok száma/vizsgált állatok száma
(II) képletű vegyület	50	31,0	87	0/5
1. példa szerinti vegyület	50	85,5	241	1/5
Kontroll	-	35,5	100	0/5

C. példa

M 5076 tumorsejteket intradermálisan C57Bl/6 egerek (csoportonként 5 egér) lágyékába ültetünk (5×10^5 sejt/egér). 24 óra elteltével az egereknek orálisan hatóanyagkészítményt adunk, és a kezelést öt, egymást követő napon megismételjük. A tumort

40

7 nap elteltével kimetszük és vizsgáljuk az állatok túlélési idejét. Ha a kezelt (T)/kontroll (C) állatok aránya alapján számolt százalékos érték eléri a 130%-ot, a hatóanyag aktívnak tekinthető. A mérési eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat

Hatóanyag	Dózis (mg/kg) (nap)	Átlagos túlélés	T/C (%)	Legalább 100 napot túlélt állatok száma/vizsgált állatok száma
(II) képletű vegyület	100	42,5	129	1/5
3. példa szerinti vegyület	100	76,5	232	2/5
13. példa szerinti vegyület	100	-	215	3/5
8. példa szerinti vegyület	100	-	215	3/5
17. példa szerinti vegyület	100	86,5	262	0/5
Kontroll	-	33,0	100	0/10

Gyógyszerkészítmény előállítási példák

A szokásos gyógyszerészeti technikával az alábbi összetételű kapszula, lágy kapszula és tablettá készítmények állíthatók elő.

(A) *Kapszula*

Komponens	Mennyiség (mg)
1. példa szerinti hatóanyag	50
Finoman porított cellulóz	30
Laktóz	37
Magnézium-sztearát	3
Összesen:	120

A komponenseket összekeverjük és zselatin kapszulába töltjük.

(B) *Lágy kapszula*

Komponens	Mennyiség (mg)
3. példa szerinti hatóanyag	50
Gabonaolaj	100
Összesen:	150

A komponenseket összekeverjük és lágy kapszulába töltjük.

(C) *Tabletta*

Komponens	Mennyiség (mg)
1. példa szerinti hatóanyag	50,0
Laktóz	34,0
Kukoricakeményítő	10,6
Kukoricakeményítő (paszta)	5,0
Magnézium-sztearát	0,4
Kalcium-karboxi-metil-cellulóz	20,0
Összesen:	120

A komponenseket összekeverjük és tablettázógépen préseljük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű kromon-származékok, adott esetben hidroxil-csoportokkal, illetve dioxolanilcsoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkil-észterek, vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, illetve fenilcsoporttal N-helyettesített amidjai, illetve morfolino-származékaik, illetve farmakológiailag alkalmazható sóik előállítására, a képletben

R¹ jelentése 3-7 szénatomos alkenil-csoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkenil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, *azzal jellemezve*, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet, a képletben

R² jelentése a tárgyi körben megadott, R⁵ jelentése valamely alfa-helyzetben bromozott R⁴ jelentésébe eső csoport, ahol R⁴ jelentése valamely hidrogénezett R¹ jelentésébe eső csoport, szolvilizálunk, majd a kapott terméket dehidrobromozzuk, majd kívánt esetben

i) valamely (I) általános képletű észtert megfelelő szabad karbonsavvá hidrolizálunk,

ii) valamely (I) általános képletű szabad karbonsavat megfelelő észterre észterezünk,

iii) valamely (I) általános képletű szabad karbonsavat karbonsavaktiválószerrel reagáltatunk és a közterméket aminnal a megfelelő amiddá alakítjuk,

iv) valamely (I) általános képletű amidot megfelelő szabad karbonsavvá hidrolizálunk,

v) az (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk,

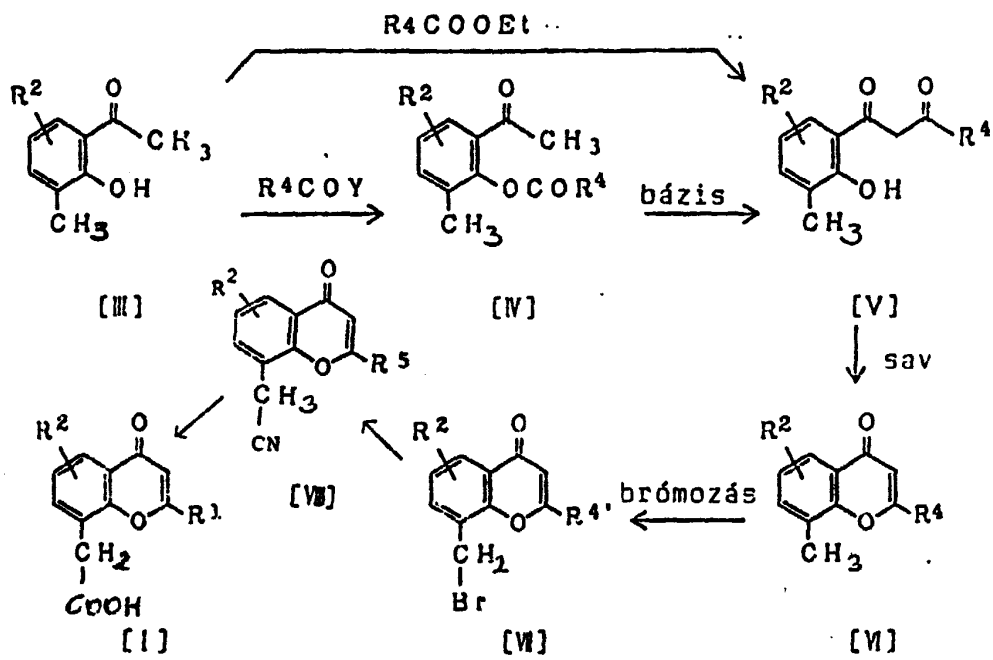
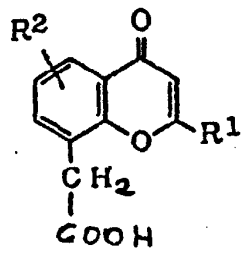
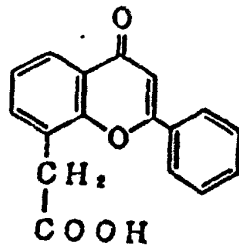
vi) valamely (I) általános képletű sóit megfelelő szabad karbonsavvá hidrolizálunk.

2. az 1. igénypont szerinti eljárás R¹ helyén 3-6 szénatomos cikloalkenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot szolvilizáljuk és kívánt esetben átalakítjuk.

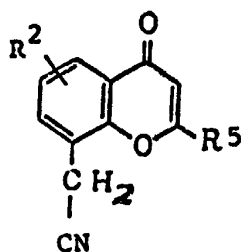
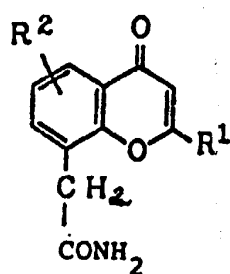
3. A 2. igénypont szerinti eljárás /2-(1-ciklohexenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav, sói, észterei vagy amidjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot szolvilizáljuk és kívánt esetben átalakítjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-(1-cikloopen-tenil)-4-oxo-4H-[1]-benzopirán-8-il/-ecetsav sói, észterei vagy amidjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot szolvilizáljuk és kívánt esetben átalakítjuk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű kromon-származékokat, annak adott esetben hidroxilcsoportokkal, illetve dioxalanilcsoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilészterét vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, illetve fenilcsoporttal N-helyettesített amidját, illetve morfolino-származékát, illetve farmakológiailag alkalmazott sóját, R¹ és R² jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és gyógyszerészetben alkalmazható segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.



A reakcióvázlat



Kiadja: Országos Tisztviselési Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: Szvoboda D. Gabriella

UNITAS-KÓDEX