

4956/90

ELJÁRÁS BENZOPIRÁN SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN HATÓANYAGOT
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
KAKEN PHARMACEUTICAL CO. LTD., Tokió, Japán

- 54673 -

A bejelentés napja: 1990. 08. 10.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Elsőbbségei: 1989. 08. 11. (208547/1989)

1989. 12. 29. (341528/1989)

1990. 03. 23. (73653/1990)

1990. 03. 23. (73654/1990)

Japán

Kivonat

Eljárás (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására. A képletben R^1 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport vagy $-CO-R^7$ általános képletű csoport áll (ahol R^7 helyén C_{1-6} alkil-csoport, fenil-csoport, olyan C_{2-6} alkenil-csoport, amely fenil-csoporttal lehet szubsztituálva vagy C_{1-6} alkoxi-csoport szerepel);

R^2 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport áll;

R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén hidroxil-csoport van vagy R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

R^5 és R^6 szubsztituensek mindegyike C_{1-4} alkil-csoport;

Y szubsztituensként cián-csoport, halogén atom, nitro-csoport, C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport, C_{1-6} alkil-karbonil csoport, C_{1-6} alkoxi-csoport, di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport, karboxil-csoport vagy morfolin-karbonil csoport áll.



4956/90

000017

Képviselő:

Budapesti 29.sz. Ügyvédi Munkaközösség
Szabadalmi Iroda

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

NS205 CO7D 311/68
CO7D 413/06
AG1K 31/35
AG1K 31/535

-54673-

Eljárás benzopirán származékok és ilyen hatóanyagot
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

KAKEN PHARMACEUTICAL CO. LTD., Tokió, Japán

Feltalálók:

OHTUKA Katuyuki, Chiba-ken,
ISHIYAMA Nobuo, Shiga-ken,
IIDA Yasuhito, Shiga-ken,
SERI Kenji, Saitama-ken,
MURAI Takeshi, Saitama-ken,
SANAI Kazuko, Saitama-ken
ISHIZAKA Yoshihiro, Tokió,
Japán

A bejelentés napja: 1990. 08. 10.

Elsőbbségei: 1989. 08. 11. (208547/1989)
1989. 12. 29. (341528/1989)
1990. 03. 23. (73653/1990)
1990. 03. 23. (73654/1990)

Japán

A találmány tárgya eljárás új benzpirán vegyületek és ilyen benzpirán vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az utóbbi években, a népesség előregedésének növekedtével, a figyelem egyre inkább a magas vérnyomás felé irányul, mint amely az egészséget komolyan veszélyeztető tényező. E magas vérnyomás kezelésére szolgáló hatóanyagok nagy száma különböző típusú hatásmechanizmusokkal működik, és széleskörű klinikai alkalmazást nyer. Ma már olyan, új, vérnyomáscsökkentő hatóanyagokat igényelnek, amelyek nagyobb hatékonyságúak a kálium-csatorna aktiváló mechanizmusuk révén.

A találmány célja olyan új vegyületek előállítása, amelyeknek kiváló kálium-csatorna aktiváló hatásuk van, ezáltal hatásosak különféle betegségek kezelésében.

A találmány megvalósítása során új benzpirán származékokat szintetizáltunk, és vizsgáltuk ezek kálium-csatorna aktiváló hatását. Arra a felismerésre jutottunk, hogy az (I) általános képlettel jellemezhető benzpirán származékok kálium-csatorna aktiváló hatása kiváló, erős vérnyomáscsökkentők és hörgőtágítók éppen eme hatásmechanizmusuk révén. Ezért e találmány tárgyát ezek képezik.

A találmány szerint előállított, (I) általános képletű benzpirán származékokban, illetve ezek gyógyászatilag elfogadható sóiban

- R^1 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport vagy $-CO-R^7$ csoport áll (ahol R^7 helyén C_{1-6} alkil-csoport, fenil-csoport, olyan C_{2-6} alkenil-csoport, amely fenil-csoporttal lehet szubsztituálva vagy C_{1-6} alkoxi-csoport szerepel);

- R^2 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport áll;
- R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén hidroxil-csoport van, vagy R^3 és R^4 együtt alkot kötést;
- R^5 és R^6 mindegyike C_{1-4} alkil-csoport;
- Y szubsztituensként cián-csoport, halogén atom, nitro-csoport, C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport, C_{1-6} alkil-karbonil csoport, C_{1-6} alkoxi-csoport, di(C_{1-6} -alkil)-amino-karbonil csoport, karboxil-csoport vagy morfolin-karbonil csoport áll.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek és azok gyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítására az alábbi lépésekből áll:

a) (II) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg azzal a megszorítással, hogy R^1 nem lehet R^7 -CO- csoport, Y pedig nem lehet karboxil-csoport, reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, amelyben R^2 a fenti meghatározásnak felel meg, R^3 pedig C_{1-6} alkil-csoport, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén pedig hidroxil-csoport van;

b) (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, azzal a megszorítással, hogy R^1 nem lehet -CO- R^7 csoport, Y pedig nem lehet karboxil-csoport, reagáltatunk egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben R^9 helyén alkil-csoport vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-csoport van, X pedig halogén atom, így (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^9 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, majd ezt az (V) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű vegyülettel kezeljük,

amelyben R^{10} helyén alkil-csoport, M helyén pedig alkálifém atom van, miáltal olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együtt alkot kötést;

c) az (V) általános képletű vegyületet 1,8-diazabiciklo-/5,4,0/-7-undecénnel reagáltatjuk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együtt alkot kötést

d) az (Ia) általános képletű vegyületet dehidratálás céljából nátrium-hidriddel, sósavval vagy p-toluol-szulfonsavval kezeljük, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együtt alkot kötést;

e) (VII) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, reagáltatunk egy (VIII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^{11} helyén szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport áll, X pedig halogén atom, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 szubsztituensként szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport van, R^3 és R^4 pedig együtt alkot kötést;

f) (VII) általános képletű vegyületet reagáltatunk egy (IX) általános képletű vegyülettel, amelyben R^7 és X a fenti meghatározásoknak felelnek meg, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 szubsztituensként $-CO-R^7$ csoport áll (R^7 a fenti meghatározásnak felel meg), R^3 és R^4 pedig együtt alkot kötést;

g) (X) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 a fenti meghatározásoknak felelnek meg, R^{12} pedig C_{1-6} alkil-csoport, hidrolízissel alakítunk át olyan, (I) általános képletű vegyületté, amelyben Y helyén karboxil-csoport van; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y helyén karboxil-csoport áll, morfolinnal vagy dialkil-aminnal reagáltatjuk, így ebben, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben az Y szubsztituens morfolin-karbonil csoport vagy di(C₁₋₆-alkil)-amino-karbonil csoport.

A találmány tárgya továbbá olyan, kálium-csatorna aktiváló hatású gyógyszerkészítmény előállítására, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza.

A találmány tárgya továbbá olyan vérnyomáscsökkentő vagy asztma elleni szer, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza.

A találmány tárgya még a C₂₋₆-alkinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olok mint köztitermékeként jelentkező, új vegyületek előállítására.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmányt, hivatkozással az előnyös megvalósításokra is.

A találmány szerinti, (I) általános képletű benzpirán származékokban az R¹, R⁷ és Y helyén szereplő C₁₋₆ alkil-csoport lehet például metil, etil, propil, izopropil, n-butyl, szek.butyl, terc.butyl, pentil és hexil csoport. Ugyanígy az R⁵ vagy R⁶ szubsztituensként álló C₁₋₄ alkil-csoport lehet például metil, etil, propil, izopropil, n-butyl, szek.butyl és terc.butyl csoport. Az R²-ként szereplő C₁₋₈ alkil-csoport lehet például metil, etil, propil, izopropil, n-butyl, szek.butyl, terc.butyl, pentil, hexil, heptil és oktil csoport. Az R¹ vagy R⁷ helyén álló C₂₋₆ alkenil-csoport lehet például allil, metallil, krotil, 1-metil-allil, prenil, 3-metil-3-butenil és 3-pentenil csoport. Az R¹ vagy Y szubsztituensként

szereplő C_{2-6} alkinil-csoport lehet például etinil, propargil, 1-metil-propargil, 2-butinil, 1-metil-2-butinil, 3-butinil, 2-pentinil és 3-pentinil csoport. Az R^7 vagy Y helyén előforduló C_{1-6} alkoxi-csoport lehet például metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, n-butoxi, szek.butoxi, terc.butoxi, pentiloxi és hexiloxi csoport.

Ha az R^1 helyén álló C_{1-6} alkil-csoport szubsztituálva van, e szubsztituens lehet C_{1-6} alkoxi-csoport, aril-csoport, hidroxil-csoport, C_{1-6} alkoxi-karbonil csoport vagy di(C_{1-6} alkil)-amino csoport. Maga a C_{1-6} alkoxi-csoport lehet például metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, n-butoxi, szek.butoxi, terc.butoxi, pentiloxi és hexiloxi csoport. Az aril-csoport lehet például fenil, naftil és xilil csoport. A C_{1-6} alkoxi-karbonil csoport lehet például metoxi-karbonil, etoxi-karbonil, propoxi-karbonil, izopropoxi-karbonil, n-butoxi-karbonil, szek-butoxi-karbonil, terc.butoxi-karbonil, pentiloxi-karbonil és hexiloxi-karbonil csoport. A di(C_{1-6} -alkil)-amino csoportban lévő C_{1-6} alkil-csoport lehet például metil, etil, propil, izopropil, n-butyl, szek.butyl, terc.butyl, pentil és hexil csoport.

Ha az R^2 helyén álló C_{1-8} alkil-csoport szubsztituálva van, e szubsztituens lehet C_{1-6} alkoxi-csoport vagy aril-csoport. Maga a C_{1-6} alkoxi-csoport lehet például metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, n-butoxi, szek.butoxi, terc.butoxi, pentiloxi és hexiloxi csoport. Az aril-csoport lehet például fenil, naftil és xilil csoport.

Az Y szubsztituensként szereplő halogén atom lehet például klór, fluor és jód atom. A C_{1-6} alkoxi-karbonil csoport lehet például metoxi-karbonil, etoxi-karbonil, propoxi-karbonil, izopropoxi-karbonil, n-butoxi-karbonil, szek.butoxi-kar-

benil, terc.butoxi-karbonil, pentiloxi-karbonil és hexiloxi-karbonil csoport. A C₁₋₆ alkil-karbonil csoport lehet például metil-karbonil, etil-karbonil, propil-karbonil, butil-karbonil, pentil-karbonil és hexil-karbonil csoport. A di(C₁₋₆ alkil)-amine-karbonil csoport lehet például dimetil-amine-karbonil és dietil-amine-karbonil csoport. Az aril-csoport lehet például fenil, naftil és xilil csoport.

A későbbiekben bemutatott példákon kívül az alábbi vegyületek említhetők még mint az (I) általános képletű vegyületek előnyös megvalósításai:

- 1) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-butirimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 2) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-izobutirimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 3) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-izovalerimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 4) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-metiletacetimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 5) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-pivalimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 6) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-hexanimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 7) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-heptanimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 8) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-fenilacetimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 9) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-3-fenilpropionimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán
- 10) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-metil-/N-cián-formimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán

- 11) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-metil-/N-cián-acetimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 12) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-metil-/N-cián-propionimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 13) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-metil-/N-cián-butirimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 14) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-metil-/N-cián-benzimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 15) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-etil-/N-cián-formimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 16) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-etil-/N-cián-acetimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 17) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-etil-/N-cián-propionimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 18) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-etil-/N-cián-benzimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 19) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-propil-/N-cián-formimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 20) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-propil-/N-cián-acetimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 21) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-propil-/N-cián-benzimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 22) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-2-metoxiacetimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 23) 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-3-metoxipropionimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 24) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-butil-/N-cián-formimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán
- 25) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-butil-/N-cián-acetimidóil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán

- 26) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-benzil-/N-cián-formimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 27) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-benzil-/N-cián-acetimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 28) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-allil-/N-cián-formimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 29) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-allil-/N-cián-acetimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 30) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-2-metoxietil-/N-cián-formimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 31) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-2-metoxietil-/N-cián-acetimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 32) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-propargil-/N-cián-formimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 33) 6-cián-2,2-dimetil-4-(N-propargil-/N-cián-acetimidoil/-
-amino) -2H-benz(b) pirán
- 34) 6-nitro-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino) -2H-
-benz(b) pirán
- 35) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-izobutirimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol
- 36) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-izovalerimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol
- 37) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-metiletilacetimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol
- 38) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-pivalimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol
- 39) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-hexánimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol
- 40) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-
-heptánimidoil/-amino) -2H-benz(b) piran-3-ol

- 41) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-2-metoxi-acetimidóil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 42) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-3-metoxi-propionimidóil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 43) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-2-fenil-acetimidóil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 44) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-3-fenil-propionimidóil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 45) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-metil-(N-cián-formimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 46) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-metil-(N-cián-propionimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 47) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-metil-(N-cián-butirimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 48) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-metil-(N-cián-benzimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 49) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-etil-(N-cián-formimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 50) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-etil-(N-cián-acetimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 51) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-etil-(N-cián-propionimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 52) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-etil-(N-cián-benzimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 53) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-propil-(N-cián-formimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 54) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-propil-(N-cián-acetimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 55) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-propil-(N-cián-benzimidóil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol

- 56) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-butil-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 57) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-benzil-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 58) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-allil-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 59) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-(2-metoxi-etil)-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 60) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-(2-metoxi-etil)-(N-cián-acetimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 61) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-propargil-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 62) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-(2-hidroxi-etil)-(N-cián-formimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
- 63) 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-(2-hidroxi-etil)-(N-cián-acetimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol

Az (I) általános képletű vegyületek szükség esetén át-
alakíthatók gyógyászatilag elfogadható sókká. Ezek a sók lehet-
nek például szervetlen bázisokkal alkotott sók, így alkálifém
sók (például nátrium-sók, kálium-sók és cézium-sók), alkáli-
földfém sók (például kalcium-sók és magnézium-sók) és ammónium-
sók; szerves bázisokkal alkotott sók, így szerves amin sók
(például trietil-amin sók, piridin-sók, pikolin-sók, etanol-
amin sók, trietanol-amin sók, diciklohexil-amin sók és N,N-
dibenzil-etilén-diamin sók); szervetlen savakkal alkotott
addíciós sók (például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok
és foszfátok); szerves karbonsavakkal alkotott addíciós sók
vagy szerves szulfonsavakkal alkotott addíciós sók (például
formátok, acetátok, trifluor-acetátok, maleátok, tartarátok,
metán-szulfonátok, benzol-szulfonátok és p-toluol-szulfonátok);
végül bázikus aminosavakkal vagy savas aminosavakkal alkotott
sók (például argininnal, aszparaginsavval és glutaminsavval).

Sok esetben továbbá az (I) általános képletű vegyületek
molekuláiban aszimmetrikus szénatomok is lehetnek. A találmány
szerinti benzpirán származékok között lehetnek ilyen optikai
izomerek és ezek keverékei.

A találmány szerinti, (I) általános képletű benzpirán
származékok a következő eljárásokkal állíthatók elő:

a) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 helyén hidrogén, R^4 helyén pedig hidroxil-
-csoport van)

Ezt a vegyületet olyan, (II) általános képletű vegyület-
ből állíthatjuk elő, amelyben R^1 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek
a fenti meghatározásoknak felelnek meg, azzal a megszorítással,
hogy R^1 nem lehet $-CO-R^7$ és Y nem lehet karboxil-csoport. Ezt
reagáltatjuk (III) általános képletű vegyülettel, amelyben

R^2 és R^8 szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg. R^1 , R^2 és Y előnyös példái a (II) és (III) általános képletben ugyanazok, amelyeket az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban leírtunk. Előnyös R^8 szubsztituensek az 1-6 szénatomszámú alkil-csoportok közül az alacsonyabbak, így a metil- és az etil-csoport. Maga a reakció olyan kondenzáció, amelyben kis szénatomszámú alkohol (R^8OH) szabadul fel, amint azt az (A) reakcióséma mutatja.

A reakció során a hőmérséklet 0 és 200°C közé, előnyösen 50 és 150°C közé essen. A reakcióidő 30 perctől 12 óráig, előnyösen 1-6 órát tartson. A reakció oldószer jelenlétében vagy anélkül is kivitelezhető. Oldószerként metanolt, etanolt, propanolt, benzolt, toluolt, dimetil-formamidot (DMF), dimetil-szulfoxidot (DMSO) vagy etil-acetátot alkalmazhatunk többek között.

b) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^4 együttesen alkot kötést)

Ezt a vegyületet úgy állítjuk elő, hogy (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, azzal a megszorítással, hogy R^1 nem lehet $-CO-R^7$ csoport, Y pedig nem lehet karboxil-csoport, dehidratációnak vetjük alá a (B) reakcióséma szerint.

Ennek megfelelően a reakció első lépésében (IV) általános képletű R^9SO_2X vegyülettel reagáltatjuk az (Ia) általános képletű vegyületet, olyan oldószerben, mint piridin, kinolin vagy trietil-amin, előnyösen -10 és 50°C között, még előnyösebben -5 és 10°C között, 30 perc és 12 óra közötti reakcióidővel, előnyösen 1-6 óra alatt.

A (IV) általános képletben R^9 alkil-csoportot vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-csoportot jelent, X pedig halogén atom. Konkrét, (IV) általános képletű vegyületek például a következők: metán-szulfonil-klorid, metán-szulfonil-bromid, p-toluol-szulfonil-klorid és p-toluol-szulfonil-bromid.

A reakció második lépésében az (V) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű $R^{10}OM$ vegyülettel kezeljük, hogy a kívánt, (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakciót olyan oldószerekben hajtjuk végre, mint dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril, benzol vagy toluol, 0 és $100^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen $20-40^{\circ}C$ -on, 30 perc és 24 óra közötti idő alatt, előnyösen 3-12 óra alatt.

A (VI) általános képletben R^{10} alkil-csoportot jelent. Ez az alkil-csoport előnyösen például metil, etil, propil vagy terc.butil csoport lehet. M helyén alkálifém szerepel.

Konkrét, (VI) általános képletű vegyületek például a következők: kálium-terc.butirát, kálium-etilát, kálium-metilát, nátrium-etilát és nátrium-metilát.

c) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^4 együttesen alkot kötést)

(Ib) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy a fenti b) eljárásban nyert, (V) általános képletű vegyületet 1,8-diaza-biciklo/5,4,0/-7-undecénnel reagáltatjuk szerves oldószerben, például benzolban.

d) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^4 együttesen alkot kötést)

(Ib) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy (Ia) általános képletű vegyületet dehidratáló kezelésnek vetünk alá úgy, hogy vagy

- nátrium-hidriddel (NaH) reagáltatjuk oldószerben, így tetra-
hidro-furánban; vagy
- sósavval reagáltatjuk oldószerben, így etanolban; vagy
- p-toluol-szulfonsavval reagáltatjuk oldószerben, így benzolban

e) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^1 helyén szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport vagy C_{2-6} alkinil-csoport áll, R^3 és R^4 pedig együttesen alkot kötést)

(VII) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, reagáltatunk egy (VIII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^{11} és X a fenti meghatározásoknak felel meg, olyan szerves oldószerben, mint acetonitril, metanol, benzol vagy DMF, olyan bázikus vegyület jelenlétében, mint kálium-karbonát, nátrium-karbonát, trietil-amin vagy nátrium-metilát. Így olyan, (Ib) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R^1 helyén szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport vagy C_{2-6} alkinil-csoport van.

f) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 szubsztituensként $-CO-R^7$ csoport szerepel, R^3 és R^4 pedig együtt alkot kötést)

(VII) általános képletű vegyületet reagáltatunk (IX) általános képletű vegyülettel, amelyben R^7 és X a fenti meghatározásoknak felel meg, olyan szerves oldószerben, mint piridin vagy trietil-amin. Így (Ib) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 szubsztituensként $-CO-R^7$ csoport szerepel.

g) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyületek előállítására amelyekben Y szubsztituensként karboxil-csoport van)

Y helyén karboxil-csoportot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületet (X) általános képletű vegyület hidrolízisével állíthatunk elő, bázikus körülmények között. Itt R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^{12} szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg.

h) eljárás (olyan, (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y szubsztituensként morfolin-karbonil csoport vagy di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport áll)

A g) eljárásban nyert, (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y helyén karboxil-csoport van, morfolinnal vagy dialkil-aminnal reagáltatunk például diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. Így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Y helyén morfolin-karbonil csoport vagy di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport szerepel.

A találmány tárgya továbbá a (XI) általános képletű új vegyületeknek, amelyekben Y^1 szubsztituens helyén C_{2-6} alkil-csoport áll, R^5 és R^6 pedig a fenti meghatározásoknak felel meg, mint az (I) általános képletű vegyületek előállításának hasznos kiindulási anyagnak az előállítása.

A (XI) általános képletű, új vegyületek például a (C) reakcióséma szerint állíthatók elő, ahol X halogén atomot jelent, Z helyén pedig C_{1-4} alkil-csoport vagy trialkil-szilil csoport szerepel.

Az eljárás kivitelezése úgy történik, hogy a (XII) általános képletű vegyülethez tercier amint, így trietil-amint, továbbá trifenil-foszfint, palládium-acetátot vagy palládium-

-kloridot és C_{3-6} alkint vagy trimetil-szilil-acetilént adunk, és nitrogénáramban, 50 és 150°C közötti hőmérsékleten 6-24 órán át reagáltatjuk. Így (XIII) általános képletű vegyületet kapunk. A (XIII) általános képletű vegyületet ezután feloldjuk ammóniát tartalmazó alkoholban, és reagáltatjuk 5-50°C-on 6-48 órát. Így a (XI) általános képletű C_{2-6} -alkinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)pirán-3-ol keletkezik.

A találmány szerinti benzpirán származékok kiváló kálium-csatorna aktiváló hatást mutatnak, különböző simaizmok lazítójaként használhatók, és javítják a simaizmok membránjának káliumáteresztő képességét. E hatások révén betegségek kezelhetők, így például magas vérnyomás, átmeneti agyvérsegyenségi roham, agyinfarktus, agyérelmeszesedés, angina pectoris, krónikus szívelégtelenség, szívizom infarktus és szívritmuszavar megelőzésére és kezelésére alkalmasak. Hatásosak továbbá a légcső, az emésztőrendszer, a hólyag és a méh simaizmainak lazítására. Eszerint alkalmasak az asztma, a légutak elzáródásával járó rendellenességek, emésztőszervi megbetegedések és méhbetegségek kezelésére. Ezen kívül használható az időszakos bicegés kezelésére is.

Mindezekon túlmenően, kálium-csatorna aktiváló hatásuk révén értágítók is, sőt hatékonyak lehetnek hajnövesztő szerként is.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben lehet az (I) általános képletű benzpirán származék egyedül is. Általában célszerű azonban megfelelő vivőanyagokkal vagy kötőanyagokkal formulálni őket orális szedésre alkalmas módon. Adagolhatók azonban más, nem orális módokon is, például szívbetegség számára. Orális gyógyszerformák lehetnek tabletták, kapszulák, drazsék, folyadékok és szuszpenziók. Ezeket a gyógy-



szerformákat a szokásos módszerekkel könnyen elő lehet állítani.

Ezekhez a gyógyszerformákhoz például a következő, gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagok alkalmasak: zselatina, laktóz, glukóz, nátrium-klorid, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényolaj vagy bármely más gyógyszerészeti kötőanyag.

A találmány szerinti benzpirán származékok adagolása függ a beadás módjától, a formulázás típusától, a beteg állapotától stb., de általában testsúlykilogrammonként 0,002 és 2 mg között mozog, előnyösen 0,01 és 0,2 mg között.

A találmány még részletesebb leírására szolgálnak az alábbi példák és vizsgálati példák. Le kell azonban szögezni, hogy ezek a konkrét példák semmiféleképpen nem korlátozzák a találmány hatályát.

1. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-formimidóil/- -amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

1,18 g etil-N-cián-formimidáthoz hozzáadunk 2,29 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olt. Az elegyet keverés közben 2 órát reagáltatjuk 100-120°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Csökkentett nyomáson az etil-acetátot ledesztilláljuk, és a visszamaradt szilárd anyagot metilén-klorid/izopropanol/petroléterből átkristályosítjuk. Így 1,75 g kristályos terméket kapunk, amelyet a címbeli vegyületként azonosítunk. Olvadáspont: 155-158°C.

NMR (CDCl₃): 1,27 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,66 (q, 1H); 5,10 (t, 1H); 5,13 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,28-7,55 (m, 2H); 8,33 (d, 1H); 8,57-8,97 (br, 1H).

2. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-
-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

1,23 g etil-N-cián-acetimidáthoz hozzáadunk 2,18 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olt, és az elegyet 100-120°C-on 2 órát keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradt olajos anyagot etil-acetát/n-hexánból átkristályosítjuk. Így 1,75 g címbeli anyagot kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 240-243°C.

NMR (CDCl₃): 1,26 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,70 (q, 1H); 4,86 (d, 1H); 5,12 (t, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,32-7,60 (m, 2H); 8,53 (d, 1H).

3. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-propionimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

1,39 g etil-N-cián-propionimidáthoz hozzáadunk 2,17 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olt, és az elegyet keverék közben 100-120°C-on 2 órán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 100 cm³ etil-acetátban feloldjuk, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a visszamaradt olajos anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Így 1,48 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 113-115°C.

NMR (CDCl₃): 1,28 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 2,70 (q, 2H);
3,75 (d, 1H); 4,00 (br, 1H); 5,12 (t, 1H); 6,80 (d, 1H);
7,29-7,61 (m, 2H); 7,5-7,6 (br, 1H).

4. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-valerimidoil/-
-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

3,35 g etil-N-cián-valerimidáthoz hozzáadunk 4,37 g
6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-
-3-olt, és az elegyet keverés közben 100-120^oC-on 2 órát rea-
gáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-
-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer
mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután
az etilacetátot ledesztilláljuk csökkentett nyomáson. A vissza-
maradtolajos anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával tiszt-
títjuk. Így 1,25 g címbeli vegyületet kapunk olajos állapotban.
NMR(CDCl₃): 0,95 (t, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,50 (s, 3H);
1,13-1,95 (br, 4H); 2,35 (m, 2H); 3,62 (d, 1H); 5,07 (t, 1H);
6,51 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,50 (s, 1H).

5. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-butirimidoil/-
-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

3,09 g etil-N-cián-butirimidáthoz hozzáadunk 4,38 g
6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-
-3-olt, és az elegyet keverés közben 100-120^oC-on 2 órán át re-
agáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-
-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer
mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután
az etil-acetátot ledesztilláljuk csökkentett nyomáson. A visz-

szamaradt olajos anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Így 3,54 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 138-140°C.

NMR (CDCl₃): 1,04 (t, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,66 (t, 1H); 3,75 (d, 1H); 5,08 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,82 (d, 1H).

6. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-cián-benzimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

1,89 g etil-N-cián-benzimidátot feloldunk 5 cm³ dimetil-formamidban, és hozzáadunk 2,15 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olt. Az elegyet 100-120°C hőmérsékleten 2 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával négyszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután az etil-acetátot ledesztilláljuk csökkentett nyomáson. A visszamaradt olajos anyagot szilikagéles oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Így 1,32 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 184-185°C.

NMR(CDCl₃): 1,32 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 3,65-3,95 (m, 1H); 4,45-4,75 (br, 1H); 5,27 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,67-7,80 (m, 7H); 8,10 (d, 1H).

7. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-metil-N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítás

2,80 g etil-N-cián-acetimidáthoz hozzáadunk 4,65 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-metil-amino-2H-benz(b)piran-3-olt, és az elegyet keverés közben 100-120°C-on 2 órát

reagáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután az etil-acetátot ledesztilláljuk csökkentett nyomáson. A visszamaradt szilárd anyagot etanolból átkristályosítjuk. Így 2,34 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 250-251°C.

NMR (CDCl₃): 1,29 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 2,60-2,91 (m, 6H); 3,58 (q, 1H); 4,88 (d, 1H); 5,50 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,20-7,63 (m, 2H).

8. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-butyl-/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítása

1,13 g etil-N-cián-acetimidáthoz hozzáadunk 2,3 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-dibutil-amino-2H-benz(b)piran-3-olt, és az elegyet keverés közben 100-120°C-on 2 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradt szilárd anyagot szilikagéles oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. Így 1,43 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 163-165°C.

NMR (CDCl₃): 0,91 (t, 3H); 1,15-2,00 (m, 4H); 1,28 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 6,76-7,64 (m, 3H).

9. példa

6-Cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-benzil-/N-cián-
-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítása

1,54 g etil-N-cián-acetimidáthoz hozzáadunk 3,86 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-benzil-amino-2H-benz(b)piran-3-olt, és az elegyet keverés közben 100-120°C-on 2 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, feloldjuk 100 cm³ etil-acetátban, nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmantes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Ezután az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradt szilárd anyagot szilikagéles oszlop-kromatográfiával tisztítjuk. Így 1,65 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 201-203°C.

NMR (CDCl₃): 1,28 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 2,60 (d, 3H); 3,70 (br, 1H); 4,45 (s, 2H); 5,00 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,05-7,55 (m, 7H).

10. példa

6-Etinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-
-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol előállítása

A reakciót az 1. példában leírtak szerint hajtjuk végre, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 6-etinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-olt alkalmazunk. Így a címbeli vegyületet kapjuk. Olvadáspontja: 265°C (bomlik).

NMR (DMSO-d₆): 1,25 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,26 (s, 1H); 3,63 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,60-7,83 (m, 2H).

11-19. példák

A reakciókat az 1. példában leírtak szerint hajtjuk végre, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként az alábbi, találmány szerinti benzpirán-származékokat alkalmazzuk. A következő vegyületeket állítjuk elő:

11. példa: 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-allil-
-/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
12. példa: 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(N-propargil-(N-cián-acetimidoil)-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
13. példa: 6-fluor-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
14. példa: 6-klór-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
15. példa: 6-metoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
16. példa: 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
17. példa: 6-nitro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
18. példa: 6-fenil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol
19. példa: 6-(etoxi-karbonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-ol.

Az 1-19. példákban előállított benzpirán-származékok olvadáspontjait és NMR spektrumait az 1. táblázatban ismertetjük.

1. táblázat

Példa sz.	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
11	109-112	1,25(s,3H); 1,50(s,3H); 2,65(s,3H); 2,66(d,2H) 3,50-3,97(m,3H); 4,72-5,42(m,2H); 5,60(d,1H); 6,87(d,1H); 7,18-7,60(m,2H)
12	124-127	1,30/s,3H/; 1,54/s,3H/; 2,54/s,1H/; 2,72/s,3H/ 3,72-4,05/m,1H/; 3,90/s,1H/; 4,95/d,1H/; 5,12/d,1H/; 6,90/d,1H/; 7,30-7,65/m,2H/
13	224-226	1,22/s,3H/; 1,44/s,3H/; 2,40/s,3H/; 3,64/dd,1H/; 5,06/t,1H/; 5,28/d,1H/; 6,47-7,14/m,3H/; 8,90/d,1H/
14	247-250	1,16/s,3H/; 1,40/s,3H/; 2,36/s,3H/; 3,57/dd,1H/; 4,98/t,1H/; 5,69/d,1H/; 6,80/d,1H/; 7,04-7,37/m,2H/; 9,10/d,1H/
15	207-209	1,13/s,3H/; 1,38/s,3H/; 2,34/s,3H/; 3,57/dd,1H/; 3,68/s,3H/; 4,95/t,1H/; 5,57/d,1H/; 6,53-6,96/m,3H/; 9,08/d,1H/
16	127-129	1,23/s,3H/; 1,50/s,3H/; 2,40/s,3H/; 2,52/s,3H/ 3,67/dd,1H/; 5,07/t,1H/; 5,72/d,1H/; 6,85/d,1H/; 7,60-7,97/m,2H/; 9,08/d,1H/
17	211-213	1,23/s,3H/; 1,46/s,3H/; 2,37/s,3H/; 3,68/dd,1H/; 5,06/t,1H/; 5,84/d,1H/; 6,97/d,1H/; 7,81-8,25/m,2H/; 9,17/d,1H/

1. táblázat / folytatás /

Példa sz.	Olvasás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
18	184-186	1,23/s,3H/; 1,43/s,3H/; 2,33/s,3H/; 3,66/s,3H/; 5,16/d,1H/; 6,80/d,1H/; 7,30-7,53/m,7H/
19	147-149	1,28/s,3H/; 1,48/s,3H/; 1,70-2,03/m,4H/; 2,95/s,1H/; 2,72-3,16/m,4H/; 3,53/d,1H/; 3,93/d,1H/; 6,67/d,1H/; 7,18/dd,1H/; 7,30/s,1H/

20-33. példák

A fentiekkel azonos módon különböző, (I) általános képletű benzpirán származékokat készítünk, amelyekben R³ helyén hidrogén atom, R⁴ helyén hidroxil-csoport van, R⁵ és R⁶szubsztituensként egyaránt metil-csoport áll. A 20-33. példák szerint készült vegyületek olvadáspontjait és NMR spektrumait a 2. táblázat mutatja.



2. táblázat

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
20	H	-Et	6-NO ₂	212-213	1,27/s,3H/; 1,36/t,3H/; 1,50/s,3H/; 2,72/q,2H/; 3,78/dd,1H/; 5,10/t,1H/; 5,90/d,1H/; 7,05/d,1H/; 8,00/d,1H/; 8,17/dd,1H/; 9,23/d,1H/
21	H	-Pr	6-NO ₂	203-204	1,05/t,3H/; 1,24/s,3H/; 1,46/s,3H/; 1,81/q,2H/; 2,62/q,2H/; 3,70/dd,1H/; 5,03/t,1H/; 5,88/d,1H/; 6,97/d,1H/; 7,94/d,1H/; 8,07/dd,1H/; 9,21/d,1H/
22	H	-CH ₃	6-Br	276-277	1,15/s,3H/; 1,40/s,3H/; 2,34/s,3H/; 3,57/dd,1H/; 4,70/t,1H/; 5,75/d,1H/; 6,76/d,1H/; 7,20/d,1H/; 7,34/dd,1H/; 9,16/d,1H/
23	H	-Et	6-Cl	179-180	1,25/s,3H/; 1,40/t,3H/; 1,48/s,3H/; 2,75/m,2H/; 3,77/m,1H/; 5,15/t,1H/; 5,21/d,1H/; 6,85/m,1H/; 7,23/m,2H/; 8,90/d,1H/

2. táblázat / folytatás /

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
24	H	-Et	6-F	158-159	1,15/s,3H/; 1,35/t,3H/; 1,40/s,3H/; 3,72/dd,2H/; 5,07/t,1H/; 5,42/d,1H/; 6,87/m,3H/; 8,97/d,1H/
25	H	-Et	6-CH ₃	180-181	1,14/s,3H/; 1,25/t,3H/; 1,35/s,3H/; 2,23/s,3H/; 2,67/q,2H/; 3,66/dd,1H/; 5,01/t,1H/; 5,61/d,1H/; 6,73/d,1H/; 6,96/d,1H/; 7,10/dd,1H/; 9,14/d,1H/
26	H	-Pr	6-CH ₃	140-141	1,05/t,3H/; 1,00/s,3H/; 1,40/s,3H/; 1,71/m,2H/; 2,24/s,3H/; 2,64/t,2H/; 3,62/dd,1H/; 5,03/t,1H/; 5,60/d,1H/; 6,74/d,1H/; 6,97/d,1H/; 7,06/dd,1H/; 9,14/d,1H/
27	H	-CH ₂ -	6-NO ₂	201-204	1,22/s,3H/; 1,45/s,3H/; 3,72/dd,1H/; 3,92/d,1H/; 4,02/d,1H/; 5,04/m,1H/; 5,95/d,1H/; 7,00/d,1H/; 7,23-7,50/m,5H/; 7,84/dd,1H/; 8,06/dd,1H/; 9,55/brd, 1H/

2. táblázat /folytatás/

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvasás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
28	H		6-NO ₂	207-209	1,29/s,3H/; 1,50/s,3H/; 3,85/dd,1H/; 5,25/t,1H/; 6,05/d,1H/; 6,98/d,1H/; 7,62/m,3H/
29	H		6-F	200-201	1,20/s,3H/; 1,42/s,3H/; 3,76/dd,1H/; 5,16/t,1H/; 5,87/d,1H/; 6,78/dd,1H/; 6,96/d,1H/; 6,98/dd,1H/; 7,58/m,3H/; 7,76/dd,2H/; 9,40/d,1H/
30	H	H	6-NO ₂	247,5- 249,5	1,22/s,3H/; 1,45/s,3H/; 3,68/dd,1H/; 5,02/d,1H/; 5,93/d,1H/; 6,99/d,1H/; 7,95/d,1H/; 8,10/m,1H/; 8,70/s,1H/; 9,44/brs,1H/
31	H	i-Pen	6-NO ₂	213-215	1,02/d,3H/; 1,05/d,3H/; 1,22/s,3H/; 1,45/s,3H/; 2,24/m,1H/; 2,52/m,2H/; 3,69/d,1H/; 5,03/dd,1H/; 5,86/brs,1H/; 7,00/d,1H/; 7,96/d,1H/; 8,07/dd,1H/; 9,21/d,1H/

2. táblázat /folytatás/

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
					1,01/d,3H/; 1,02/d,3H/; 1,20/s,3H/; 1,42/s,3H/; 2,22/m,1H/; 2,52/m,2H/;
32	H	i-Pen	6-CN	187-189	3,63/dd,1H/; 4,99/dd,1H/; 5,75/d,1H/; 6,93/d,1H/; 7,49/s,1H/; 7,59/d,1H/; 9,06/d,1H/
					1,18/s,3H/; 1,30/t,3H/; 1,40/s,3H/; 2,63/q,2H/; 3,60/dd,1H/; 4,95/t,1H/; 5,77/m,1H/; 6,77/d,1H/; 7,15/d,1H/; 7,34/dd,1H/; 9,12/brd,1H/
33	H	-Et	6-Br	192-194	

34. példa

6-Cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-
-benz(b)pirán előállítás

a) 17,25 g 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)pirán-3-olt feloldunk 130 cm³ piridinben, és hozzáadunk keverés és jéggel való hűtés közben 9,0 g metán-szulfonil-kloridot. Az elegyet 4 órán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, amikor is szilárd anyag csapódik ki. Ezt a szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 28,5 g 6-cián-3,4-dihidro-3-(metán-szulfonil-oxi)-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránt kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 202-204°C.

NMR (CDCl₃): 1,38 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,15 (t, 3H); 4,82 (d, 1H); 5,46 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,27-7,61 (m, 3H).

b) Ezután feloldunk 9,3 g kálium-terc.butirátot 60 cm³ dimetil-formamidban, hozzáadunk 0,3 g 6-cián-3,4-dihidro-3-(metán-szulfonil-oxi)-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránt, amelyet az a) lépésben állítottunk elő. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órát keverjük. A reakcióelegyet 150 cm³ jeges vízbe öntjük, pH-ját híg sósavval 2 és 3 közé állítjuk be, majd 200 cm³ etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid telített vizes oldatával kétszer mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, végül a visszamaradt szilárd anyagot 50 cm³ 1:1 arányú benzol/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 1,9 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 214-215°C.

NMR (DMSO- d_6): 1,50 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 6,23 (s, 1H);
6,87 (d, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 9,30 (b, 1H).

35-40. példák

Az alábbi vegyületeket a 34. példában leírtak szerint állítjuk elő, a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával:

35. példa: 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-formimidoil/-amino)-
-2H-benz(b)pirán

36. példa: 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-propionimidoil/-
-amino)-2H-benz(b)pirán

37. példa: 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-valerimidoil/-amino)-
-2H-benz(b)pirán

38. példa: 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-benzimidoil/-amino)-
-2H-benz(b)pirán

39. példa: 6-klór-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-
-2H-benz(b)pirán

40. példa: 6-fluor-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil)-amino)-
-2H-benz(b)pirán.

A 35-40. példák során előállított vegyületek olvadáspontjait és NMR (DMSO- d_6) spektrumait a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat

Példa sz.	Olvadás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
35	178-180	1,50/s,6H/; 6,42/s,1H/; 6,83/d,1H/; 7,45/dd,1H/; 7,65/d,1H/; 8,25/d,1H/; 9,90/br.,1H/
36	162-164	1,10-1,65/m,9H/; 2,75/q,4H/; 6,13/s,1H/; 6,80/d,1H/; 7,25-7,55/m,2H/; 8,35/br,1H/
37	165-167	0,77-2,00/m,7H/; 1,45/s,6H/; 2,70/t,2H/; 6,02/s,1H/; 6,88/d,1H/; 7,43-7,67/m,2H/; 9,78/br.,1H/
38	266-267	1,53/s,6H/; 6,10/s,1H/; 6,86/d,1H/; 7,45/dd,1H/; 7,65/d,1H/; 8,25/d,1H/; 9,90/br.,1H/
39	173-174	1,42/s,6H/; 2,42/s,3H/; 6,06/s,1H/; 7,10-7,45/m,2H/; 9,95/br.,1H/
40	193-195	1,41/s,6H/; 2,44/s,3H/; 6,04/s,1H/; 6,76-7,27/m,3H/; 9,95/br.,1H/

41-49. példák

Ugyanilyen módon különböző, (I) általános képletű benzpirán származékokat készítünk, amelyekben R³ és R⁴ együttesen alkot kötést, továbbá mind R⁵, mind R⁶ helyén metil-csoport van. A 41-49. példák szerint készült vegyületek olvadáspontjait és NMR spektrumait a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás-pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
41	H	-CH ₃	6-Br	187-189	1,47/s,6H/; 2,54/s,3H/; 6,26/s,1H/; 6,75/d,1H/; 7,24/d,1H/; 7,28/dd,1H/; 7,50/brs,1H/
42	H	-CH ₃	6-NO ₂	203-205	1,50/s,6H/; 2,48/s,3H/; 6,20/s,1H/; 7,02/d,1H/; 8,03-8,15/m,2H/; 10,14/brs,1H/
43	H	-Et	6-NO ₂	196-197	1,40/t,3H/; 1,50/s,6H/; 2,82/q,2H/; 6,25/s,1H/; 6,60/d,1H/; 8,17/m,2H/; 8,74/s,1H/ CDCl ₃ -ban
44	H	-CH ₃	6-CH ₃	164-165	1,40/s,6H/; 2,25/s,3H/; 2,40/s,3H/; 6,00/s,1H/; 6,75/d,1H/; 6,95/d,1H/; 7,05/dd,1H/; 9,95/brs,1H/

4. táblázat /folytatás/

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvasás- pont /°C/	NMR /DMSO-d ₆ /
45	H	-Et	6-CH ₃	157-158	1,40/t,3H/; 1,44/s,6H/; 2,27/s,3H/; 2,74/q,2H/; 6,17/s,1H/; 6,73/d,1H/; 6,86/d,1H/; 6,97/d,1H/; 7,81/brs,1H/ CDCl ₃ -ban
46	H	H	6-NO ₂	193,5- 195,0	1,49/s,3H/; 1,50/s,3H/; 6,03 6,47/ss,1H/; 7,02 7,03/dd,1H/; 8,12/dd,1H/; 8,25/d,1H/; 8,58 8,75/ss,1H/
47	H	-Pr	6-NO ₂	203-204	0,86/t,3H/; 1,50/s,3H/; 1,55/s,3H/; 1,58/m,2H/; 2,28/s,3H/; 3,06/add,1H/; 3,98/add,1H/; 6,22/s,1H/; 7,08/d,1H/; 7,74/d,1H/; 8,14/dd,1H/
48	H	-CH ₂ -	6-NO ₂	195-196	1,51/s,6H/; 4,23/s,2H/; 6,51/s,1H/; 6,66/brs,1H/; 6,86/d,1H/; 7,28/d,1H/; 7,41/d,2H/; 7,55/m,3H/; 8,04/dd,1H/ CDCl ₃ -ban

4. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvasás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
49	H	H	6-Br	156-158	1,50(s,6H); 5,50 6,48(ss,1H); 6,75(dd,1H); 7,32(m,2H); 8,40(m,1H); 8,55(br,1H) CDCl ₃ -ban

50. példa

6-Cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)-
-pirán előállítása

A 34. példa a) lépésében előállított 6-cián-3,4-dihid-ro-3-(metán-szulfonil-oxi)-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránból 15 g-ot feloldunk 300 cm³ benzolban, és hozzáadunk 18 g 1,8-diaza-biciklo(5,4,0)-7-undecént. Az elegyet visszafolyóhűtő alatt 3 órát forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 200 cm³ etil-acetát hozzáadásával felhígítjuk, és vízzel háromszor mossuk. A benzol/etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután a benzolt és az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A visszamaradt szilárd anyagot etanolból át-kristályosítjuk. Így 9,3 g címeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 214-215°C.

51. példa

6-Cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-etoxi-karbonil-
-metil-amino)-2H-benz(b)pirán előállítása

A 34. példa szerint előállított 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránból 6,0 g-ot szuszpendálunk 200 cm³ acetonitrilben, majd hozzáadunk 6,12 g kálium-karbonátot, 0,75 g kálium-jodidot és 7,53 g etil-bróm-acetátot. Az elegyet visszafolyóhűtő alatt, keverés közben 2 órát forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldhatatlan kálium-karbonátot és kálium-bromidot szűrővel eltávolítjuk, a szűrletből az acetonitrilt csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 250 cm³ etil-acetátban, mossuk nátrium-klorid telített vizes oldatával, vízmentes nátrium-

szulfát fölött szárítjuk, ezután az etil-acetátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, végül a visszamaradt szilárd anyagot etil-acetát/n-hexánból átkristályosítjuk. Így 4,8 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban. Olvadáspontja: 180-182°C. NMR (DMSO-d₆): 1,31 (t, 3H); 1,54 (s, 6H); 2,36 (s, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,24 (q, 2H); 4,70 (d, 1H); 6,08 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H).

52-73. példák

Ugyanilyen módon különböző, (I) általános képletű benzpirán származékokat készítünk, amelyekben R³ és R⁴ együttesen alkot kötést, továbbá mind R⁵, mind R⁶ helyén metil-csoport van. Az 52-73. példák szerint készült vegyületek olvadáspontjait és NMR spektrumait az 5. táblázat mutatja.



5. táblázat

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadáspont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
52	-CH ₃	-CH ₃	6-CN	144-146	1,55(s,3H); 1,58(s,3H); 2,34(s,3H); 3,26(s,3H); 5,81(s,1H); 6,98(d,1H); 7,16(d,1H); 7,54(dd,1H)
53	-Et	-CH ₃	6-CN	165-167	1,25(t,3H); 1,55(s,3H); 1,60(s,3H); 2,32(s,3H); 3,20(m,1H); 4,17(m,1H); 5,72(s,1H); 6,95(d,1H); 7,15(d,1H); 7,55(dd,1H)

5. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadáspont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)	
54	-Pr	-CH ₃	6-CN	227-230	0,95(t,3H); 1,55(s,3H); 1,60(s,3H); 1,70(m,2H); 2,32(s,3H); 3,05(m,1H); 4,07(m,1H); 5,68(s,1H); 6,95(d,1H); 7,14(d,1H); 7,55(dd,1H)	
?	55	-Bu	-CH ₃	6-CN	219-222	0,94(t,3H); 1,34(m,2H); 1,56(s,3H); 1,60(s,3H); 1,60(m,2H); 3,07(m,1H); 4,14(m,1H); 5,72(s,1H); 6,96(d,1H); 7,14(d,1H); 7,55(dd,1H)
56	i-Pr	-CH ₃	6-CN	184-186	1,10(d,3H); 1,28(d,3H); 1,56(s,3H); 1,60(s,3H); 2,28(s,3H); 4,95(m,1H); 5,67(s,1H); 6,95(d,1H); 7,20(d,1H); 7,52(d,1H)	
57	i-Bu	-CH ₃	6-CN	174-175	0,97(d,6H); 1,55(s,3H); 1,60(s,3H); 2,02(m,1H); 2,36(s,3H); 2,80(dd,1H); 4,17(dd,1H); 5,72(s,1H); 6,96(d,1H); 7,12(d,1H); 7,55(dd,1H)	

5. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
58	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	6-CN	191-192	1,55(s,6H); 2,33(s,3H); 3,70(dd,1H); 4,79(dd,1H); 5,24(m,2H); 5,70(s,1H); 5,91(m,1H); 6,97(d,1H); 7,19(d,1H); 7,55(dd,1H)
59	-CH ₂ -C≡CH	-CH ₃	6-CN	191- 192,5	1,56(s,3H); 1,58(s,3H); 2,33(s,4H); 4,18(dd,1H); 4,76(dd,1H); 5,89(s,1H); 6,95(d,1H); 7,22(d,1H); 7,53(dd,1H)
60	-CH ₂ - 	-CH ₃	6-CN	184-186	1,35(s,3H); 1,45(s,3H); 2,34(s,3H); 4,18(d,1H); 5,20(s,1H); 5,50(d,1H); 6,92(d,1H); 7,08(d,1H); 7,33(br,5H); 7,50(dd,1H)
61	-CH ₂ -CH ₂ - 	-CH ₃	6-CN	187-189	1,43(s,3H); 1,45(s,3H); 2,32(s,3H); 3,05(m,2H); 3,30(m,1H); 4,40(m,1H); 5,10(s,1H); 6,91(d,1H); 7,07(d,1H); 7,25(m,5H); 7,50(dd,1H)

5. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
62	-CH ₂ -COO-Et	-CH ₃	6-CN	180-182	1,31(t,3H); 1,54(s,6H); 2,36(s,3H); 3,79(d,1H); 4,24(q,2H); 4,70(d,1H); 6,08(s,1H); 6,94(d,1H); 7,31(d,1H); 7,53(dd,1H)
63	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-CH ₃	6-CN	192-194	1,54(s,3H); 1,56(s,3H); 2,23(s,6H); 2,29(s,3H); 2,53(m,2H); 3,44(m,1H); 4,12(m,1H); 5,87(s,1H); 6,93(d,1H); 7,28(d,1H); 7,52(dd,1H)
64	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₃	6-CN	219- 220,5	1,47(s,3H); 1,51(s,3H); 2,24(s,3H); 3,23(m,1H); 3,60(m,2H); 4,05(m,1H); 4,75(t,1H); 6,15(s,1H); 7,00(d,1H); 7,56(d,1H); 7,67(dd,1H)
65	-CH ₃	-CH ₃	6-NO ₂	153-156	1,57(s,3H); 1,60(s,3H); 2,35(s,3H); 3,28(s,3H); 5,84(s,1H); 6,99(d,1H); 7,75(d,1H); 8,16(dd,1H)

5. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvasás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
66	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	6-NO ₂	157-158	1,56(s,6H); 2,33(s,3H); 3,72(dd,1H); 4,78(dd,1H); 5,18(dd,1H); 5,27(dd,1H); 5,72(s,1H); 5,92(m,1H); 6,97(d,1H); 7,77(d,1H); 8,15(dd,1H)
67	-CH ₂ -C≡CH	-CH ₃	6-NO ₂	162-163	1,59(s,3H); 1,61(s,3H); 2,35(s,3H); 4,22(dd,1H); 4,77(dd,1H); 5,95(s,1H); 6,98(d,1H); 7,85(d,1H); 8,16(dd,1H)
68	-CH ₂ -COO-Et	-CH ₃	6-NO ₂	171-173	1,31(t,3H); 1,57(s,6H); 2,38(s,3H); 3,81(d,1H); 4,25(ddq,2H); 4,74(d,1H); 6,13(s,1H); 6,97(d,1H); 7,91(d,1H); 8,16(dd,1H)
69	-CH ₃	H	6-NO ₂	187-189	1,57(s,6H); 3,24(s,3H); 5,80(s,1H); 6,99(d,1H); 7,85(d,1H); 8,16(dd,1H); 8,29(s,1H)

5. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
70	-CH ₂ -CH ₂ OH	-CH ₃	6-NO ₂	228-230	1,52(s,3H); 1,54(s,3H); 2,28(s,3H); 3,34(dt,1H) 3,61(m,2H); 4,08(dt,1H) 4,79(t,1H); 6,25(s,1H); 7,06(d,1H); 7,81(d,1H); 8,13(dd,1H)
71	-Et	-CH ₃	6-NO ₂	192-193	1,23(t,3H); 1,57(s,3H); 1,62(s,3H); 2,33(s,3H); 3,24(dt,1H); 4,19(dt,1H) 5,75(s,1H); 6,98(d,1H); 7,76(d,1H); 8,16(dd,1H)
72	-CH ₃	-Et	6-NO ₂	155-156	1,30(t,3H); 1,59(s,3H); 1,63(s,3H); 2,19(m,2H); 3,30(s,3H); 5,95(s,1H); 7,08(d,1H); 7,85(d,1H); 8,25(dd,1H) CDCl ₃ -ban
73	-CH ₃	-CH ₃	6-Br	166-168	1,50(s,3H); 1,53(s,3H); 2,34(s,3H); 3,25(s,3H); 5,69(s,1H); 6,80(d,1H); 6,94(d,1H); 7,35(dd,1H) CDCl ₃ -ban

74. példa6-Cián-2,2-dimetil-4-((N-cián-acetimidoil/-N'-acetyl)-amino)-
-2H-benz(b)pirán előállítása



A 34. példa szerint előállított 6-cián-2,2-dimetil-4-
-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránból 4,0 g-ot fel-
oldunk 60 cm³ piridinben. Ehhez az oldathoz, jéggel való hűtés
közben, cseppenként hozzáadunk 1,77 g acetyl-kloridot. A reak-
cióelegyet jéghűtés mellett 2,5 óráig keverjük. Ezután hozzá-
adunk 250 cm³ jeges vizet, aminek hatására szilárd csapadék
válk ki. A csapadékot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk,
majd megszáritjuk, végül etil-acetátból átkristályosítjuk.
Igy 3,4 g címbeli vegyületet kapunk kristályos alakban.
Olvadáspontja: 214,5-216°C.

NMR (DMSO-d₆): 1,56 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,91 (s, 3H);
5,71 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H).

75-81. példák

Ugyanilyen módon különböző, (I) általános képletű benz-
pirán származékot készítünk, amelyekben R³ és R⁴ együttesen
alkot kötést, továbbá mind R⁵, mind R⁶ helyén metil-csoport
van. A 75-81. példák szerint készült vegyületek olvadáspont-
jait és NMR spektrumait a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadáspont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
75	-CO-CH ₃	-CH ₃	6-CN	214,5- 216	1,56(s,6H); 2,29(s,3H); 2,91(s,3H); 5,71(s,1H); 6,90(s,1H); 7,03(d,1H); 7,51(dd,1H)
76	-CO-Pr	-CH ₃	6-CN	170,5- 172,5	0,91(t,3H); 1,556(s,3H); 1,563(s,3H); 1,66(m,2H); 2,30(m,1H); 2,64(m,1H); 2,91(s,3H); 5,69(s,1H); 6,95(d,1H); 7,01(d,1H); 7,51(dd,1H)
77	-CO-CH=CH-  -CH ₃		6-CN	229-231	1,53(s,3H); 1,58(s,3H); 2,96(s,3H); 5,74(s,1H); 6,60(d,1H); 6,98(d,1H); 7,11(d,1H); 7,40(m,5H); 7,52(dd,1H); 7,87(d,1H)
78	-CO- 	-CH ₃	6-CN	198,5- 200	0,93(s,3H); 1,46(s,3H); 2,85(s,3H); 5,40(s,1H); 6,88(d,1H); 7,27-7,62(m,7H)
79	-CO-O-Et	-CH ₃	6-CN	199,5- 200,5	1,21(t,3H); 1,51(s,3H); 1,54(s,3H); 2,97(s,3H); 4,26(q,2H); 5,60(s,1H); 6,90(d,1H); 6,97(d,1H); 7,46(dd,1H)

6. táblázat (folytatás)

Példa sz.	R ¹	R ²	Y	Olvadás- pont (°C)	NMR (DMSO-d ₆)
80	-CO-CH ₃	-CH ₃	6-NO ₂	192-193	1,51(s,3H); 1,52(s,3H); 2,31(s,3H); 2,81(s,3H); 7,07(d,1H); 7,96(d,1H); 8,11(dd,1H)
81	-CO-	-CH ₃	6-NO ₂	188-189	0,94(s,3H); 1,49(s,3H); 2,88(s,3H); 5,46(s,1H); 6,90(d,1H); 7,38(t,2H); 7,54(t,1H); 7,63(d,2H); 7,90(d,1H); 8,12(dd,1H) CDCl ₃ -ban

82. példa6-Karboxi-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)pirán előállítás

5 g (16,7 mmól) 6-(metoxi-karbonil)-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)piránt feloldunk 200 cm³ metanolban, és az oldatot lehűtjük 0°C-ra. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 60 cm³ telített, vizes lítium-hidroxid oldatot, és az elegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet 400 cm³ 25 %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldatba öntjük, semlegesítjük, majd 1 dm³ etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot egymást követően vízzel és nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölért szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk. A kapott fehér port 5:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel mossuk, majd megszáritjuk. Így 4,7 g (kitermelés: 98 %) 6-karboxi-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)piránt nyerünk. Olvadáspontja: 194-196°C.

NMR (DMSO-d₆): 1,40 (s, 6H); 2,40 (s, 3H); 6,08 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,92 (dd, 1H).

83. példa6-(4-Morfolino)karbonil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)pirán előállítás

5,6 g (19,6 mmól) 6-karboxi-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)piránt feloldunk 120 cm³ tetrahydro-furánt és 120 cm³ acetonitrilt tartalmazó oldószerelegyen, és az oldatot lehűtjük 0°C-ra. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 8,0 g (39,3 mmól) diciklohexil-karbodiimidet, és az elegyet 15 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 5,1 g (58,9 mmól)

morfolint, és az elegyet szobahőmérsékleten még 4 órát keverjük. A reakcióelegyet 500 cm³ etil-acetáttal felhígítjuk, egymást követően vízzel, 30 %-os vizes nátrium-dihidrogén-foszfát oldattal, végül nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagéles oszlopkromatográfiával tisztítjuk (150 g szilikagélen, etil-acetáttal eluálva). Így 3,6 g (kitermelés: 52 %) 6-(4-morfolino)karbonil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)piránt kapunk fehér por alakjában. Olvadáspontja: 126-128°C.

NMR (DMSO-d₆): 1,44 (s, 6H); 2,42 (s, 3H); 3,49 (br, s, 4H); 3,60 (br, s, 4H); 5,96 (s, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 10,06 (br, s, 1H).

84. példa

6-(Diethyl-amino)karbonil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)pirán előállítás

A 83. példában leírttal azonos módon állítjuk elő a címbeli vegyületet. Olvadáspontja: 184-186°C.

NMR (DMSO-d₆): 1,15 (t, 6H); 1,43 (s, 6H); 2,54 (s, 3H); 3,34 (m, 4H); 6,00 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,97 (dd, 1H); 9,79 (s, 1H).

85. példa

6-(Metoxi-karbonil)-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2,2-dimetil-2H-1-benz(b)pirán előállítás

A 19. és 34. példában leírttal azonos módon állítjuk elő a címbeli vegyületet. Olvadáspontja: 193-195°C.



NMR (DMSO- d_6): 1,49 (s, 6H); 2,54 (s, 3H); 3,84 (s, 3H);
6,32 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,82 (m, 2H).

86. példa

6-Etinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-ol (a 10. példa kiindulási anyaga) előállítása

a) 35 cm³ trietil-aminhoz hozzáadunk 100 mg palládium-acetátot és 200 mg trifenil-foszfint. Ehhez az elegyhez hozzáadunk 10,0 g 6-bróm-3,4-epoxi-2,2-dimetil-2H-benz(b)piránt, majd 6,5 g trimetil-szilil-acetilént. Az elegyet nitrogénáramban, 70 és 85°C között, 12 órát reagáltatjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd feloldjuk 300 cm³ etil-acetátban. Az oldatot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, az etil-acetátot csökkentett nyomáson kidesztilláljuk, végül a maradékot szilikagéles kromatográfiával tisztítjuk. Így 10,0 g 6-(2'-trimetil-szilil)-etinil-3,4-epoxi-2,2-dimetil-2H-benz(b)piránt kapunk olajos anyag formájában.

NMR (CDCl₃): 0,23 (s, 9H); 1,20 (s, 3H); 1,53 (s, 3H);
3,40 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 7,20 (d, 1H);
7,43 (d, 1H).

b) 10,0 g 6-(2-trimetil-szilil)-etinil-3,4-epoxi-2,2-dimetil-2H-benz(b)piránt feloldunk 500 cm³, ammóniával telített metanolban. Az oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk 7 napig, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot szilikagéles kromatográfiával tisztítjuk. Így 5,5 g címbeli vegyületet kapunk.

NMR (CDCl₃): 1,20 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,23 (br, 3H);
2,97 (s, 1H); 3,31 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 7,16 (dd, 1H);
7,53 (d, 1H).

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatását a továbbiakban állatkísérleti példák segítségével ismertetjük.

1. állatkísérleti példa

Kálium-csatorna aktiváló hatás

Mintegy 240 g testsúlyú, hím Wister patkány aortáját kivágjuk, spirál alakú próbatestté formáljuk, és 0,5 g terheléssel felfüggesztve, 37°C-on, 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel telített Krebs-Henselate oldatba merítjük. Hozzáadunk 20 mM vagy 60 mM kálium-kloridot, és mérjük az összehúzódási reakciót izometriás transzduktorral (Nippon Koden K.K. gyártmány). Amikor a kálium-klorid okozta összehúzódási reakció eléri a maximumot, a találmány szerinti vegyületek valamelyikét egy adagban bevisszük az oldatba, és mérjük az elernyedési reakciót. A szer hatására létrejövő elernyedési reakciót a kálium-klorid által okozott maximális összehúzódás százalékában fejezzük ki, és elernyedési fokként adjuk meg. Az eredményeket a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat - Kálium-csatorna aktiváló hatás

Vegyület sz.	Koncentráció (mól)	Elernyedési fok (%)	
		20mM KCl-ban	60mM KCl-ban
2. példa	10 ⁻⁸	6,8	0
	10 ⁻⁷	30,6	0
	10 ⁻⁶	95,6	1,0
	10 ⁻⁵	100	5,6
34. példa	10 ⁻⁸	28,7	0
	10 ⁻⁷	94,3	4,5
	10 ⁻⁶	100	13,2
	10 ⁻⁵	100	21,8

2. állatkísérleti példa

Vérnyomáscsökkentő hatás

Húszhetes, spontán magas vérnyomásban szenvedő, hím patkányt ketrecbe zárunk, és 5 percig 45°C -os kályhaszekrénybe helyezünk. Az ötperces kezelés után a patkányt mérőtáblához rögzítjük, a farkára vérnyomásméréshez elszorítópántot illesztünk. A pánt felfűzésének kezdetétől mérjük a szívritmust. Miután a patkány nyugalmi helyzetbe került, mérjük a maximális vérnyomást.

Másik kísérletben a találmány szerinti vegyületek valamelyikét feloldjuk vagy szuszpendáljuk 0,5 %-os metil-celloszolv oldatban, és orálisan beadjuk a patkánynak. A vérnyomást a beadagolás után 1 óra, 3 óra és 6 óra elteltével mérjük. A változást a beadagolás előtti érték százalékában adjuk meg:

$$\frac{\text{Vérnyomás beadagolás előtt} - \text{vérnyomás beadagolás után}}{\text{vérnyomás beadagolás előtt}} \cdot 100$$

Az eredményeket a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat - Vérnyomáscsökkentő hatás

Vegyület sz.	Dózis (mg/kg)	% -os változás a beadagolás előtti értékhez képest		
		1 h után	3 h után	6 h után
2. példa	10	64	61	61
	3	60	56	58
	1	42	45	26
	0,3	26	17	12
	0,1	10	5	0
34. példa	10	64	64	65
	3	65	63	63
	1	62	60	57
	0,3	41	45	23
	0,1	12	5	0
Összehasonlító				
szer:	10	40	9	7
Nicardipin	3	20	8	0

Hatás a légcső simaizom elernyesztésére

Hartley tengerimalac hím példányának légcső simaizmát a szokásos módon kipreparáljuk, és 0,3 g terheléssel felfüggesztve, függőlegesen bemerítjük 2 cm³ Magnus-fürdőbe, amely 37°C-os Tyrode-oldattal van megtöltve, és 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázelegy buborékol keresztül rajta. Miután a spontán feszülés állandóvá válik, a találmány szerinti vegyületek valamelyikét egy adagban 10⁻⁸M végső koncent-

rációtól kezdődően, beadjuk, és mindegyik koncentrációnál 10 percig figyeljük a hatást. Végül 10^{-6} g/cm³-nyi (végső koncentráció) izoproterenolt adunk az oldathoz, hogy elérjük a maximális elernyedést. Az elernyedési fokot %-ban a következő képlettel kapjuk:

$$\text{Elernyedési fok (\%)} = \frac{\text{elernyedési hossz (cm)} \cdot \text{a vizsgált vegyület hatására}}{\text{maximális elernyedési hossz (cm)} \cdot \text{10}^{-6} \text{ g/cm}^3 \text{ izoproterenol hatására}} \cdot 100$$

Az eredményeket a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat - Légcső simaizom elernyesztő hatás

Vegyület sz.	Dózis (mól)	Elernyedési fok (%)
2. példa	10^{-7}	0
	$3 \cdot 10^{-7}$	0
	10^{-6}	20,7
	$3 \cdot 10^{-6}$	41,6
	10^{-5}	67,5
	$3 \cdot 10^{-5}$	68,2
34. példa	10^{-7}	0
	$3 \cdot 10^{-7}$	10,5
	10^{-6}	52,3
	$3 \cdot 10^{-6}$	74,8
	10^{-5}	80,2
	$3 \cdot 10^{-5}$	82,1

3. állatkísérleti példa

Toxikussági vizsgálat

Az akut toxicitás vizsgálatára tíz darab 22-25 g testsúlyú, hím egérből csoportot képezünk. Ezeknek testsúlyukkal arányos adagot juttatunk orálisan a szervezetükbe a találmány szerinti vegyületek valamelyikéből. A 72 óra után feljegyzett elhullási számból LD₅₀-et számítunk területszámítási módszerrel.

A 2. és 34. példa szerinti vegyületekkel az LD₅₀ érték legalább 2000 mg/kg.

A továbbiakban gyógyszerformulázási példákat mutatunk be.

1. gyógyszerformulázási példa

Tablettakészítés

Az alábbi komponensekből a szokásos módon tablettákat készítünk:

Hatóanyag (a 2. példa szerint előállított, találmány szerinti vegyület)	2 mg
Laktóz	150 mg
Kristályos cellulóz	100 mg
Magnézium-sztearát	3 mg

Amint azt az előzőkben részletesen ismertettük, a találmány olyan benzpirán származékok előállítására vonatkozik, amelyek kitűnő kálium-csatorna aktiváló hatásúak és hasznosak különböző betegségek kezelésére, beleértve a találmányba az ilyen benzpirán származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását is.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyászatilag elfogadott sóinak előállítására, amely vegyületekben

R^1 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport vagy $-CO-R^7$ általános képletű csoport áll (ahol R^7 helyén C_{1-6} alkil-csoport, fenil-csoport, olyan C_{2-6} alkenil-csoport, amely fenil-csoporttal lehet szubsztituálva vagy C_{1-6} alkoxi-csoport szerepel);

R^2 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport áll;

R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén hidroxil-csoport van vagy R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

R^5 és R^6 mindegyike C_{1-4} alkil-csoport;

Y szubsztituensként cián-csoport, halogén atom, nitro-csoport, C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport, C_{1-6} alkil-karbonil csoport, C_{1-6} alkoxi-csoport, di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport, karboxil-csoport vagy morfolin-karbonil csoport áll, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a) (II) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg azzal a megszorítással, hogy R^1 nem lehet $-CO-R^7$ általános képletű csoport, Y pedig nem lehet karboxil-csoport, reagáltatunk olyan, (III) általános képletű vegyülettel, amelyben R^2 a fenti meghatározásnak felel meg, R^8 helyén C_{1-6} alkil-csoport van, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén pedig hidroxil-csoport áll;

b) (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felel-

nek meg, azzal a megszorítással, hogy R^1 nem lehet $-\text{CO}-R^7$ általános képletű csoport, Y pedig nem lehet karboxil-csoport, reagáltatunk olyan, (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben R^9 helyén alkil-csoport, illetve szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-csoport van, X szubsztituens pedig halogén atom, így (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^9 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, majd ezt az (V) általános képletű vegyületet olyan, (VI) általános képletű vegyülettel kezeljük, amelyben R^{10} helyén alkil-csoport és M helyén alkálifém atom van, miáltal olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együtt alkot kötést;

c) az (V) általános képletű vegyületet 1,8-diaza-biciklo/5,4,0/-7-undecénnel reagáltatjuk, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

d) az (Ia) általános képletű vegyületet dehidratálás céljából nátrium-hidriddel, sósavval vagy p-toluol-szulfonsavval kezeljük, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

e) (VII) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 , R^5 , R^6 és Y szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg, reagáltatunk olyan, (VIII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^{11} helyén szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport áll, X pedig halogén atom, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 helyén szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport van, R^3 és R^4 pedig együttesen alkot kötést;

f) (VII) általános képletű vegyületet reagáltatunk olyan, (IX) általános képletű vegyülettel, amelyben R^7 és X a fenti meghatározásoknak felel meg, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 szubsztituensként $-CO-R^7$ általános képletű csoport áll (R^7 a fenti meghatározásnak felel meg), R^3 és R^4 pedig együttesen alkot kötést;

g) (X) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 szubsztituensek a fenti meghatározásoknak felelnek meg és R^{12} helyén C_{1-6} alkil-csoport áll, hidrolízissel átalakítunk olyan, (I) általános képletű vegyületté, amelyben Y helyén karboxil-csoport van; vagy

h) az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y helyén karboxil-csoport áll, morfolinnal vagy dialkil-aminnal reagáltatjuk, így olyan, (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Y szubsztituensként morfolin-karbonil csoport vagy di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport szerepel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan, (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok gyógyászatilag elfogadott sóinak előállítására, amely vegyületekben R^1 helyén álló C_{1-6} alkil-csoport C_{1-6} alkoxi-csoporttal, aril-csoporttal, hidroxil-csoporttal, C_{1-6} alkoxi-karbonil csoporttal vagy di(C_{1-6} alkil)-amino csoporttal van szubsztituálva, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan, (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, amely vegyületekben R^2 helyén álló C_{1-8} alkil-csoport C_{1-6} alkoxi-csoporttal vagy aril-csoporttal van szubsztituálva, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan, (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, amely vegyületekben R^1 helyén hidrogén atom, R^2 helyén C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport, R^3 helyén hidrogén atom és R^4 helyén hidroxil-csoport áll, vagy R^3 és R^4 együttesen alkot kötést, R^5 és R^6 mindegyike C_{1-4} alkil-csoport, Y szubsztituensként pedig cián-csoport vagy nitro-csoport szerepel, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-olnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak, 6-cián-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-benzimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-olnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak, 6-nitro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piran-3-olnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak, 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak, 6-cián-2,2-dimetil-4-(/N-cián-propionimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak, illetve 6-nitro-2,2-dimetil-4-(/N-cián-acetimidoil/-amino)-2H-benz(b)piránnak vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (C_{2-6} alkinil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-ol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-etinil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-amino-2H-benz(b)piran-3-ol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Eljárás kálium-csatorna aktiváló hatású gyógyszerkészítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját, amelyben

R^1 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport vagy $-CO-R^7$ általános képletű csoport áll (ahol R^7 helyén C_{1-6} alkil-csoport, fenil-csoport, olyan C_{2-6} alkenil-csoport, amely fenil-csoporttal lehet szubsztituálva vagy C_{1-6} alkoxi-csoport szerepel);

R^2 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport áll;

R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén hidroxil-csoport van vagy R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

R^5 és R^6 szubsztituensek mindegyike C_{1-4} alkil-csoport;

Y szubsztituensként cián-csoport, halogén atom, nitro-csoport, C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport, C_{1-6} alkil-karbonil csoport, C_{1-6} alkoxi-csoport, di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport, karboxil-csoport vagy morfolin-karbonil csoport áll, megfelelő gyógyászati vivőanyagokkal és/vag. kötőanyagokkal összekeverjük.

9. Eljárás vérnyomáscsökkentő vagy asztma elleni gyógyszerkészítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot vagy annak gyógyászati-lag elfogadható sóját, amelyben



R^1 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkenil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport vagy $-CO-R^7$ általános képletű csoport áll (ahol R^7 helyén C_{1-6} alkil-csoport, fenil-csoport, olyan C_{2-6} alkenil-csoport, amely fenil-csoporttal lehet szubsztituálva vagy C_{1-6} alkoxi-csoport szerepel);

R^2 szubsztituensként hidrogén atom, szubsztituált vagy szubsztituálatlan C_{1-8} alkil-csoport vagy fenil-csoport áll;

R^3 helyén hidrogén atom, R^4 helyén hidroxil-csoport van vagy R^3 és R^4 együttesen alkot kötést;

R^5 és R^6 szubsztituensek mindegyike C_{1-4} alkil-csoport;

Y szubsztituensként cián-csoport, halogén atom, nitro-csoport, C_{1-6} alkil-csoport, C_{2-6} alkinil-csoport, C_{1-6} alkil-karbonil csoport, C_{1-6} alkoxi-csoport, di(C_{1-6} alkil)-amino-karbonil csoport, karboxil-csoport vagy morfolin-karbonil csoport áll, megfelelő gyógyászati vivőanyagokkal és/vagy kötőanyagokkal összekeverjük.

H. G. 277

G. G.

A MEGHATALMAZOTT:
Budapest 29. sz. Ügyvédi Munkaközösség
Budapest I., Rózsavirág u. 11.

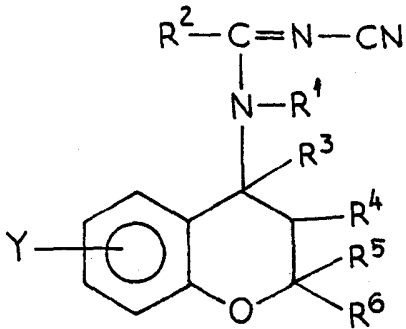
4956/90

XXXX 17

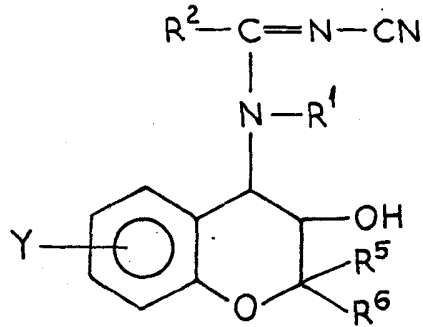
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-54673-

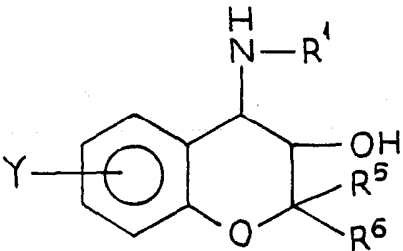
4/1



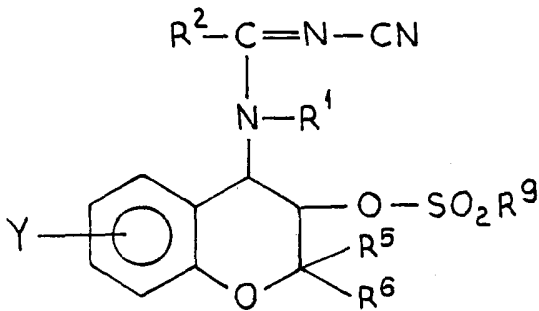
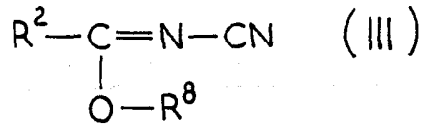
(I)



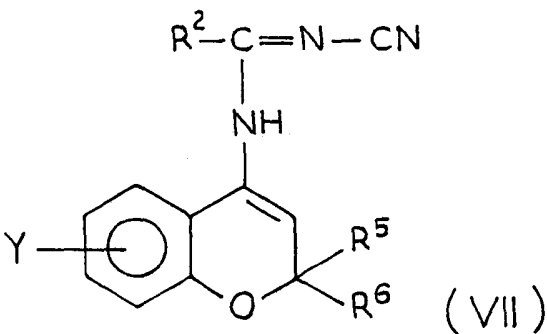
(Ia)



(II)



(V)



(VII)

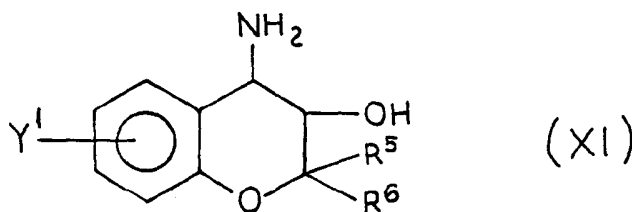
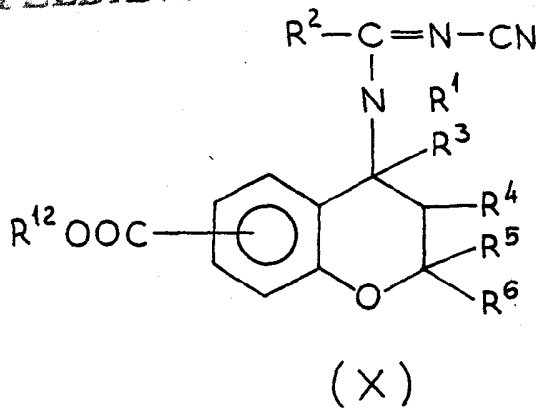
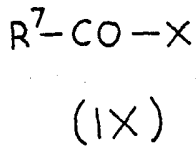


4956/90

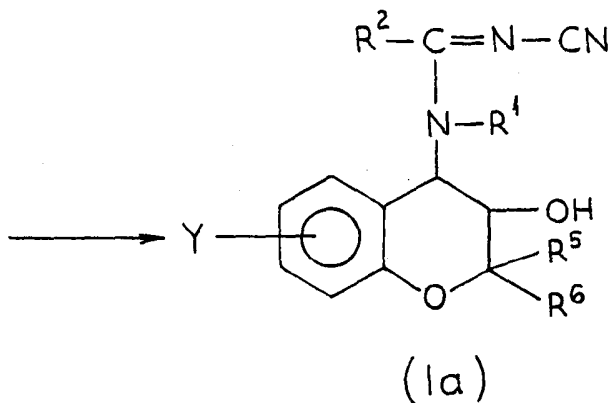
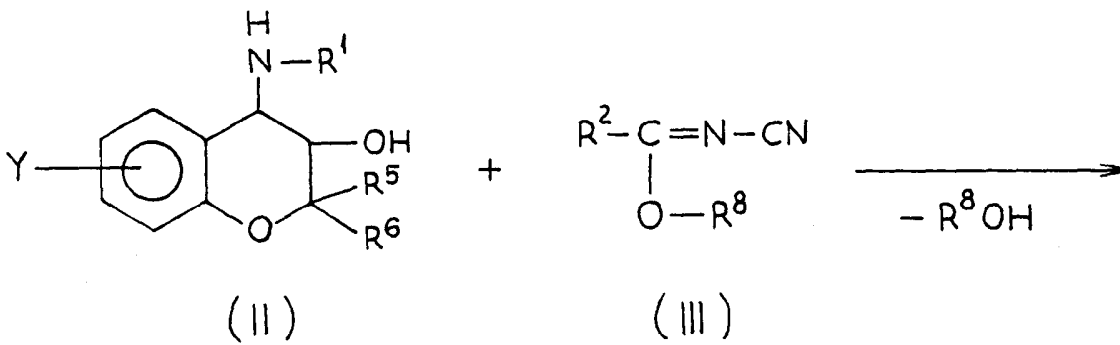
33317

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4/2



A reakcióvázlat



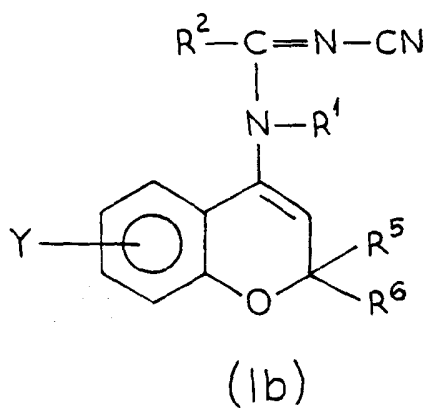
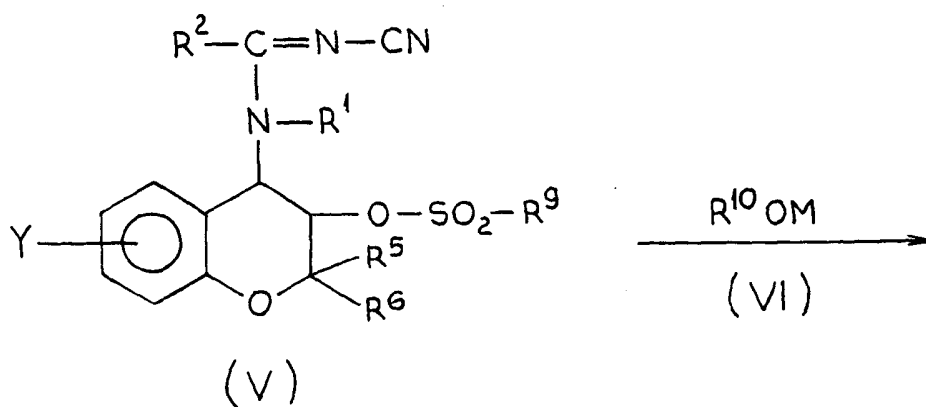
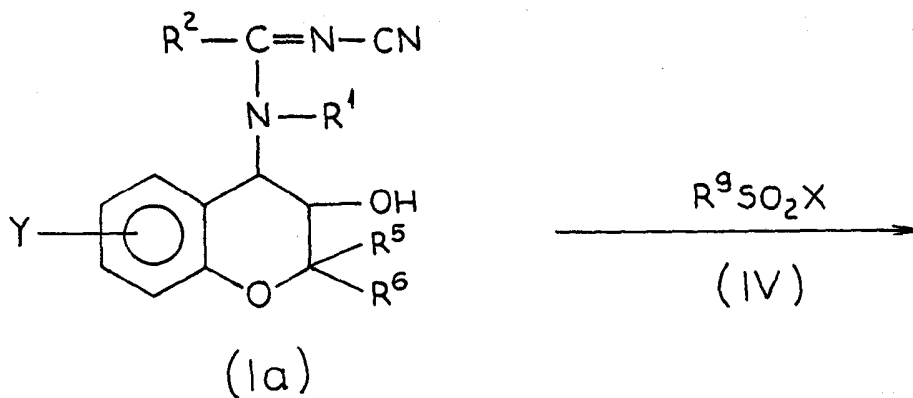
29. sz. Ügyvédi Munkaközösség
SZABADALMI IRODA
1011 Budapest, Fő utca 11.
KARÁCSONYI RÉLA
szabadszolgálatos ügyvéd

4956/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4/3

B reakcióvázlat



4956/90

4/4

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

C reakcióvázlat

