

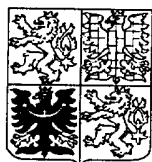
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 970

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **4841-88**

(22) Přihlášeno: **04. 07. 88**

(30) Právo přednosti:
06. 07. 87 GB 87/8715839
29. 04. 88 GB 88/8810212

(40) Zveřejněno: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(47) Uděleno: **13. 10. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/04

C 07 D 311/58

C 07 D 311/62

A 61 K 31/44

A 61 K 31/47

A 61 K 31/505

A 61 K 31/35

// (C 07 D 405/04,

C 07 D 311:00, C 07 D 211:00)

(73) Majitel patentu:

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
AKTIENGESSELLSCHAFT, Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:

Attwood Michael Richard, Hitchin, GB;
Jones Philip Stephen, Stevenage, GB;
Redshaw Sally, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan JUDr. ing., Praha 1;

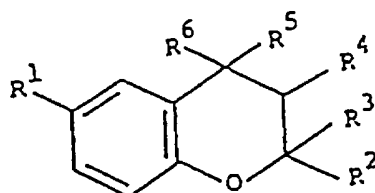
(54) Název vynálezu:

**Deriváty benzopyranu, meziprodukty pro
jejich výrobu a farmaceutické prostředky
na jejich bázi**

(57) Anotace:

Deriváty benzopyranu obecného vzorce I, kde R¹ je vodík, halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, alkyl 1 až 7 C, alkoxykarbonyl s 1 až 7 C v alkoxyly, alkanoyl s 1 až 7 C, benzoyl, nitrobenzoyl, halogenbenzoyl, karbamoyl, alkylthio s 1 až 7 C nebo alkylsulfonyl s 1 až 7 C; R² je H, alkyl s 1 až 7 C nebo fenyl; R³ je H nebo alkyl s 1 až 7 C; R⁴ a R⁵ je každý jednotlivě H nebo R⁴ je OH a R⁵ je H nebo R⁴ a R⁵ představují společně vazbu uhlík-uhlík; a R⁶ je 2-hydroxyfenyl, šestičlenný monocyklický N-heteroaryl s 1 nebo 2 N nebo bicyklický N-heteroaryl, kterým je chinolyl nebo isochinolyl, nesoucí N-oxido v poloze 2, přičemž výše uvedený monocyklický nebo bicyklický heteroaryl popřípadě obsahuje jeden nebo více, až do maximálního stupně substituce, přídatných substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího halogen, amino, hydroxy, benzyloxy, fenyl, alkylfenyl s 1 až 7 C v alkyly, alkyl s 1 až 7 C, alkoxy s 1 až 7 C a alkoxykarbonyl s 1 až 7 C v alkoxyly a farmaceuticky použitelné adiční soli derivátů vzorce I, které mají bazický charakter, s kyselinami. Meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické prostředky na bázi výše uvedených derivátů, k léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, peri-

ferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva.



(I)

Deriváty benzopyranu, meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické prostředky na jejich bázi

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů benzopyranu, meziproduktů pro jejich výrobu a farmaceutických prostředků na bázi těchto derivátů.

10

Dosavadní stav techniky

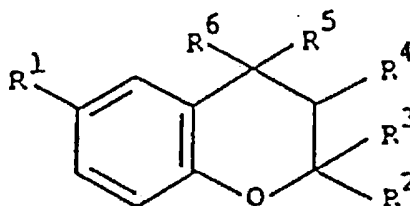
Deriváty benzopyranu, které, podobně jako sloučeniny podle vynálezu, vykazují účinnost při snižování krevního tlaku, jsou popsány v EP-A-107423, EP-A-218373 a EP-A-296975. Deriváty benzopyranu podle vynálezu se významně liší od výše uvedených známých sloučenin tím, že obsahují arylový nebo heteroarylový zbytek připojený prostřednictvím atomu uhlíku v poloze 4 benzopyranu. Další benzopyranové deriváty jsou popsány v C.A. 101 (1984), 210972n. Také tyto sloučeniny se významně liší od derivátů benzopyranu podle vynálezu tím, že obsahují fenylový zbytek v poloze 3 benzopyranu.

20

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty benzopyranu obecného vzorce I

25



(I)

kde

30 R^1 představuje atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu, halogenbenzoylskupinu, karbamoylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

35

R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

40

R^4 a R^5 představuje každý jednotlivě atom vodíku nebo R^4 představuje hydroxyskupinu a R^5 představuje vodík nebo R^4 a R^5 představují společně vazbu uhlík-uhlík; a

45

R^6 představuje 2-hydroxyfenylskupinu, šestičlennou monocyklickou N-heteroarylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo bicyklickou N-heteroarylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího chinolylskupinu nebo isochinolylskupinu, nesoucí N-oxidovou skupinu v poloze 2, přičemž výše uvedená monocyklická nebo bicyklická heteroaryl-skupina popřípadě obsahuje jeden nebo větší počet, až do maximálního stupně substituce,

přídavných substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího halogen, aminoskupinu, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, fenylyskupinu, alkylfenylyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části;

5

a farmaceuticky použitelné adiční soli derivátů vzorce I, které mají bazický charakter, s kyselinami.

10

Výše uvedené deriváty benzofuranu jsou nové sloučeniny vykazující cenné farmakologické vlastnosti.

15

Alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku samotnou nebo v kombinaci se rozumí alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 7, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, n-pentylová skupina apod.

20

Alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, a to samotnou nebo v kombinaci se rozumí alkylová skupina tak, jak je definována shora, která je vázána přes atom kyslíku. Jako příklady alkoxy-skupin s 1 až 7 atomy uhlíku lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu apod. Jako příklady alkoxykarbonylových skupin s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části lze uvést methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu apod.

25

Alkanoylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku se rozumí primární nebo sekundární alkanoylová skupina s až 7 atomy uhlíku, jako je acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina apod.

30

Případně substituovanou benzoylovou skupinou, jako je například nitrobenzoylová skupina, se rozumí například p-nitrobenzoylová skupina, zatímco halogenbenzoylovou skupinou se rozumí např. o-, m- nebo p-jodbenzoylová skupina.

35

N-heteroarylová skupina ve významu symbolu R^6 může být představována monocyklickou nebo bicyklickou N-heteroarylovou skupinou, která obsahuje jeden nebo několik atomů dusíku a která navíc k N-oxidoskupině v poloze 2 může popřípadě obsahovat jeden nebo několik dalších přídavných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, fenylovou skupinou, alkylfenylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy-skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxy-
 40 lové části. Jako příklady N-heteroarylových skupin lze jmenovat 2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 3-chlor-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 4-chlor-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-chlor-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 6-chlor-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-amino-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 6-amino-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-hydroxy-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-benzyloxy-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-fenyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-(4-methylfenyl)-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 3-methyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 4-methyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-methyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 6-methyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 4-methoxy-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 5-methoxykarbonyl-2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, 2-pyrazinyl-1-oxidovou skupinu, 2-pyrimidinyl-1-oxidovou skupinu, 6-pyrimidinyl-1-oxidovou skupinu, 2-chinoly-
 50 1-oxidovou skupinu apod.

V případě, že substituenty R^2 a R^3 v obecném vzorci I mají různé významy, mohou uvedené sloučeniny existovat v racemické nebo opticky aktivní formě. Dále pak mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat v racemické nebo opticky aktivní formě v případě, že R^4 a R^5

znamená každý atom vodíku nebo v případě, že R^4 znamená hydroxyskupinu a R^5 znamená atom vodíku. V případě, že R^2 a R^3 mají rozdílné významy a buď R^4 a R^5 znamenají oba atomy vodíku nebo R^4 znamená hydroxyskupinu a R^5 znamená atom vodíku, pak mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat v různých diastereomerních formách. Ve sloučeninách obecného vzorce I ve kterém R^4 znamená hydroxyskupinu a R^5 znamená atom vodíku, se může vyskytovat cis/trans isomerie. Předložený vynález zahrnuje způsob výroby všech těchto možných forem.

Zvláštní podskupinu sloučenin obecného vzorce I představují sloučeniny, ve kterých R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo karbamoylovou skupinu, R^2 a R^3 znamenají oba atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R^4 a R^5 znamená každý atom vodíku nebo znamenají společně vazbu uhlík-uhlík.

Ve sloučeninách připravovaných postupem podle tohoto vynálezu znamená R^1 výhodně nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště nitroskupinu, kyanoskupinu nebo acetylovou skupinu. R^2 a R^3 znamenají výhodně alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště metylovou skupinu. R^4 a R^5 znamená každý atom vodíku nebo R^4 a R^5 znamenají společně vazbu uhlík-uhlík. R^6 znamená výhodně 2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, fenylovou skupinou, alkylfenylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.

Ze shora uvedených sloučenin nutno pak zvláště uvést ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená nitroskupinu, kyanoskupinu nebo acetylovou skupinu, R^2 a R^3 znamenají každý metylovou skupinu, R^4 a R^5 znamenají každý atom vodíku nebo R^4 a R^5 znamenají společně vazbu uhlík-uhlík a R^6 znamená 2-pyridyl-N-oxidovou skupinu, přičemž tato skupina je popřípadě substituována atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, fenylovou skupinou, alkylfenylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.

Zvláště výhodně se připravují následující sloučeniny vzorce I:

2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid a

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid.

Dalšími výhodnými sloučeninami vyráběnými podle vynálezu jsou:

2-(6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-methylpyridin-N-oxid,

2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-methylpyridin-N-oxid,

2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

- 2-(6-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-[6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 5 2-[3,4-dihydro-6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-(6-karbamoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 10 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyrimidin-1-oxid,
 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxid a
 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxid.
 15 Jako příklady dalších zajímavých sloučenin vzorce I lze uvést:
 2-(6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 20 2-(2,2,6-trimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-[6-(trifluormethyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[6-(terc.butyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 25 2-(6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 30 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 35 2-(6-kyan-2-ethyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-(6-acetyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 40 2-chlor-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 4-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methoxypyridin-N-oxid,
 45 2-amino-6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-amino-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 50 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-6-methylpyridin-N-oxid,
 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxid,
 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxid,

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(methoxykarbonyl)pyridin-N-oxid,

5 5-amino-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

5-amino-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-hydroxypyridin-N-oxid,

10

5-chlor-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

5-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

15

2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid,

2-(6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxid,

20

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxid,

2-(6-brom-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

25

2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(4-methylfenyl)pyridin-N-oxid,

2-(6-acetyl-2-methyl-2-fenyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

5-benzyloxy-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

30

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-hydroxypyridin-N-oxid,

rac-trans-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

35

rac-cis-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyrimidin-1-oxid,

40

2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyrazin-1-oxid,

(-)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid a

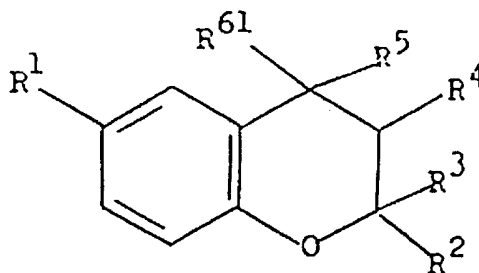
45

(+)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid.

Postupem podle předloženého vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky použitelné adiční soli těchto sloučenin, které mají bazický charakter, s kyselinami připravují tím, že se

50

a) oxiduje sloučenina obecného vzorce III



(III),

ve kterém

5 R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 mají shora uvedený význam a

10 R^{61} představuje šestičlennou monocyklickou N-heteroarylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo bicyklickou N-heteroarylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího chinolylskupinu a isochinolylskupinu, nesoucí v poloze 2 hydroxyskupinu, přičemž tato monocyklická nebo bicyklická heteroarylskupina popřípadě obsahuje jeden nebo větší počet, až do maximálního počtu, přídavných substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího halogen, aminoskupinu, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, fenylskupinu, alkylfenylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části;

- 15 b) získaná směs diastereoisomerních racemátů se popřípadě rozdělí na diastereoisomerní racemáty nebo na opticky čisté diastereoisomery,
- 20 c) získané racemáty se popřípadě rozštěpí na optické antipódy, nebo/a
- d) získaná směs cis/trans isomerů se popřípadě rozdělí na cis- a trans-isomery, a
- 25 e) získaná bazická sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

K oxidaci sloučeniny obecného vzorce III podle varianty a) postupu podle vynálezu, je možno používat známých postupů. Tak například lze sloučeninu vzorce III oxidovat působením peroxidu vodíku, organické perkyseliny, jako peroctové kyseliny, perbenzoové kyseliny, m-chlorperbenzoové kyseliny, perftalové kyseliny nebo pod., jakož i působením peresteru, metajodistanu sodného, peroxoboritanu sodného v octové kyselině apod. Oxidace se účelně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném uhlovodíku (například v chloroformu, dichlormethanu, dichlorethanu apod.). Jestliže se jako oxidačního činidla použije peroxidu vodíku, může se oxidace provádět také v kyselině octové nebo pod. Obvykle se oxidace provádí při teplotě mezi asi 0 °C a asi 30 °C, výhodně asi při teplotě místnosti.

Rozdělení směsi diastereoisomerních racemátů podle varianty b) postupu podle vynálezu, rozštěpení racemátů podle varianty c) postupu podle vynálezu a rozdělení směsi cis/trans podle varianty d) postupu podle vynálezu se může provádět podle metod, které jsou samy o sobě známé. Tak například při použití chromatografické metody použitím vhodného rozpouštědlového systému, přičemž v případě rozštěpení racemátů musí být chromatografické prostředí chirální (například β -cyklodextrin vázaný na silikagel). Kyselé racemáty lze rozštěpit za použití chirální báze (například chininu) a bazické racemáty lze rozštěpit za použití chirální kyseliny (například kafsulfonové kyseliny). Další postup dělení diastereoisomerů a isomerů cis/trans zahrnuje krystalizaci z vhodného rozpouštědlového systému.

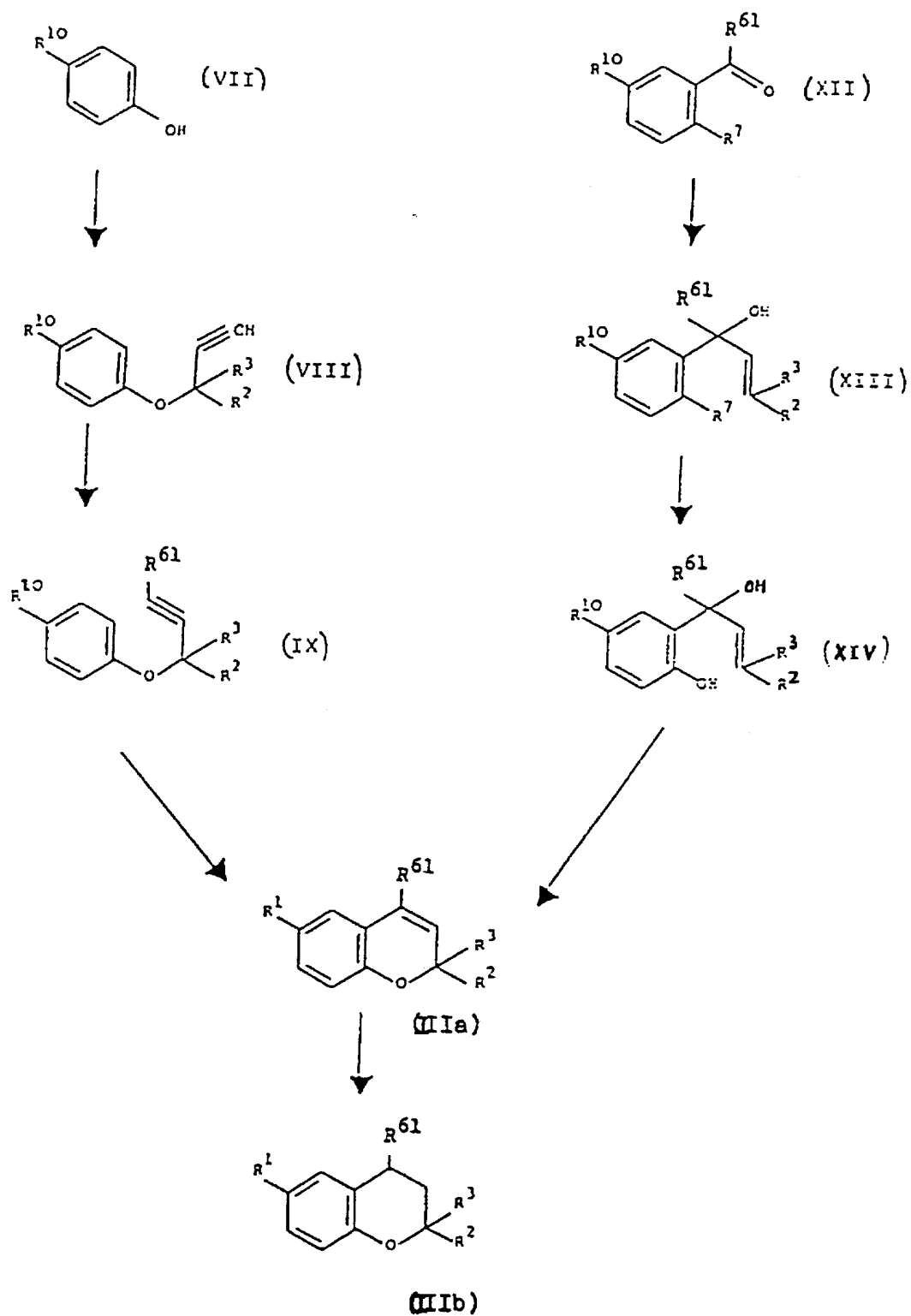
Podle varianty e) postupu podle vynálezu se bazická sloučenina vzorce I (tj. taková sloučenina vzorce I, ve kterém R^6 znamená skupinu, která byla definována výše, převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou. Toto převedení se může provádět reakcí bazické sloučeniny vzorce I s anorganickou kyselinou, jako halogenovodíkovou kyselinou (například chloro-
5 vodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou nebo jodovodíkovou kyselinou), sírovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, dusičnou kyselinou atd. nebo organickou kyselinou, jako octovou kyselinou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, vinnou kyselinou, citronovou kyselinou, salicylovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou atd.

10

Výchozí látky obecného vzorce III, které jsou uvedeny shora, jsou novými sloučeninami.

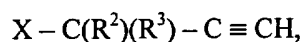
Výchozí látky obecného vzorce III, ve kterých R^4 a R^5 znamenají oba atomy vodíku nebo R^4 a R^5 znamená společně vazbu uhlík. uhlík, lze připravovat podle dále uvedeného reakčního
15 schématu I, ve kterém R^2 , R^3 a R^{61} mají již shora uvedené významy, R^7 znamená alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R^{10} znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

Reakční schéma I



5 V další části se blíže popisují reakce uvedené v reakčním schématu I.

Sloučenina obecného vzorce VII, která je známou sloučeninou nebo analogem známé sloučeniny, se uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

5

X znamená atom chloru, atom bromu nebo hydroxyskupinu, a

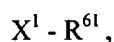
R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

10 za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII.

Tato reakce se může provádět známým způsobem. Tak například, jestliže X znamená atom chloru nebo atom bromu, může se reakce provádět ve směsi inertního organického rozpouštědla, jako halogenovaného alifatického uhlovodíku (například dichlormethanu atd.) a vody v přítomnosti báze, jako hydroxidu alkalického kovu (například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného) a katalyzátoru fázového přenosu, jako benzyltrimethylamonium hydroxidu, obvykle při teplotě kolem teploty místnosti. V jiném případě, například když X znamená hydroxyskupinu, může se reakce provádět v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném alifatickém uhlovodíku (například v dichlormethanu) v přítomnosti kondenzačního činidla jako směsi diethylazodikarboxylátu a trifenylfosfinu, obvykle při teplotách kolem teploty místnosti.

20

Sloučenina obecného vzorce VIII se poté uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce



25

ve kterém

R^{61} má shora uvedený význam a

30 X^1 znamená atom bromu nebo jodu,

v přítomnosti jodidu měďného, triarylfosfinu (například trifenylfosfinu) a chloridu paladnatého, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce IX.

35 Tato reakce se provádí obvykle v přítomnosti di(nižší alkyl)aminu, jako diethylaminu nebo tri(nižší alkyl)aminu, jako triethylaminu a při teplotě kolem teploty místnosti. Za určitých podmínek může být účelné nebo dokonce nutné provádět tuto reakci pod atmosférou inertního plynu (například pod atmosférou dusíku). Přívlastkem „nižší“ se označují skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku.

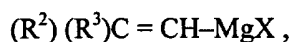
40

Sloučenina obecného vzorce IX se potom převede na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zahříváním, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném aromatickém uhlovodíku (například chlorbenzenu, 1,2-dichlorbenzenu atd.) a výhodně při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

45

Sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, se může rovněž připravit nejprve reakcí sloučeniny obecného vzorce XII, která je známou sloučeninou nebo analogem známých sloučenin, se sloučeninou obecného vzorce

50



ve kterém

R^2 , R^3 a X mají shora uvedený význam.

5

Za obvykle používaných podmínek Grignardovy reakce se získá sloučenina vzorce XIII.

Nižší alkoxykupina ve významu symbolu R^7 takto získané sloučeniny obecného vzorce XIII, se
poté převede na hydroxykupinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XIV. Tato přeměna
se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII s nižším alkanthiolátem alkalického
kovu (například s methanthiolátem sodným), účelně v inertním organickém rozpouštědle, jako je
dimethylformamid a při zvýšené teplotě (například při teplotě kolem 100 °C). Tato přeměna se
však může provádět také za použití jiných činidel, jako jodidu lithného, tri(nižší alkyl)silyl-
halogenidu (například trimethylsilyljodidu), bromidu boritého apod.

15

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XIV se potom převede na sloučeninu obecného
vzorce IIIa zahříváním, obvykle ve vysoce vroucím alifatickém etheru, jako diethylen glykol-
dimethyletheru nebo pod.

Získaná sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, se může přeměnit
na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom halogenu, nitroskupinu,
alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která je popřípadě
substituována nitroskupinou nebo atomem halogenu, nebo znamená terc.alkylovou skupinu s 1 až
7 atomy uhlíku, podle o sobě známých metod. Tak například sloučenina obecného vzorce IIIa, ve
kterém R^1 znamená atom vodíku, se může chlorovat nebo bromovat působením elementárního
chloru nebo bromu, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném
uhlovodíku (například dichlormethanu, chloroformu, tetrachlormethanu atd.) a v přítomnosti
báze (například terciárního aminu, jako triethylaminu nebo pyridinu). Kromě toho se například
sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, může nitrovat reakcí
s nitroniumtetrafluoroborátem, účelně v inertním organickém rozpouštědle, jako v acetonitrilu.
V jiném případě se například sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom
vodíku, může alkanoylovat zavedením alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku nebo
benzoylovat, reakcí s odpovídajícím alkanoylhalogenidem, jako s acetylchloridem, nebo
benzoylhalogenidem, jako benzoylchloridem, v přítomnosti katalyzátoru, jako chloridu hlinitého
nebo pod. Dále se může například sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom
vodíku, přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená terc.alkylovou
skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, reakcí s terc.alkanoylhalogenidem (například pivaloylchloridem)
v přítomnosti katalyzátoru, jako chloridu hlinitého apod. Sloučenina obecného vzorce IIIa, ve
kterém R^1 znamená kyanoskupinu, se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve
kterém R^1 znamená karboxyskupinu, známým způsobem, například zahříváním s vodným
roztokem hydroxidu alkalického kovu, jako s vodným roztokem hydroxidu sodného, a výsledná
sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená karboxyskupinu, se může přeměnit na
sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7
atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu, podle o sobě známých metod;
například převedením na odpovídající halogenid karboxylové kyseliny (například chlorid za
použití odpovídajícího halogenačního činidla (například thionylchloridu) a reakcí halogenidu
s vhodným alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo amoniakem.

Sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu,
trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu, se může přeměnit na
sloučeninu obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluor-
methylovou skupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydrogenací
v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu (například paladiového nebo platinového
katalyzátoru) o sobě známým způsobem; tak například v inertním organickém rozpouštědle, jako

50

v nižším alkanolu (například methanolu, ethanolu) atd. při teplotě kolem teploty místnosti a za atmosférického tlaku.

Sloučenina obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená atom halogenu, nitroskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo atomem halogenu, nebo znamená terc.alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, analogickým způsobem jako byl popsán shora v souvislosti s převedením sloučeniny obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom halogenu, nitroskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo atomem halogenu, nebo znamená terc.alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, analogickým způsobem jako byl popsán shora v souvislosti s převedením sloučeniny obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, na sloučeninu obecného vzorce IIIa, ve kterém R^1 znamená atom halogenu, nitroskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo atomem halogenu, nebo znamená terc.alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku. Dále pak se může sloučenina obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená kyanoskupinu, přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená karboxyskupinu, a posléze uvedená sloučenina se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu, podobným způsobem, jako byl popsán shora v souvislosti s odpovídajícími sloučeninami obecného vzorce IIIa. Sloučenina obecného vzorce IIIb, ve kterém R^1 znamená karbamoylovou skupinu, se může přeměnit na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená kyanoskupinu, o sobě známým způsobem, například dehydratací za použití chloridu fosforečného.

Určité substituenty přítomné na shora zmíněné N-heteroarylové skupině ve významu symbolu R^{61} ve sloučeninách obecných vzorců IIIa a IIIb lze funkčně modifikovat za vzniku jiných substituentů, tj. lze provést vzájemnou přeměnu substituentů. Tak například N-heteroarylovou skupinu substituovanou benzyloxykarbonylovou skupinou lze debenzylvat za vzniku N-heteroarylové skupiny substituované karboxyskupinou (například zahříváním s paladiem na aktivním uhlí a mravenčí kyselinou) a posléze uvedenou skupinu lze esterifikovat diazoalkanem za vzniku N-heteroarylové skupiny substituované alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části. Dále je možné N-heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou ve sloučenině obecného vzorce IIIa redukovat na N-heteroarylovou skupinu substituovanou aminoskupinou za použití redukčního systému, jako směsi práškového železa a octové kyseliny, přičemž dvojná vazby v poloze 3, 4 molekuly zůstává nedotčena. Ovšem, jestliže se katalyticky hydrogenuje sloučenina obecného vzorce IIIa, ve kterém R^{61} znamená N-heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, pak se nejen N-heteroarylová skupina substituovaná nitroskupinou převede na N-heteroarylovou skupinu substituovanou aminoskupinou, avšak také dvojná vazba v poloze 3,4-molekuly se redukuje na jednoduchou vazbu. Další funkční modifikace, které lze provádět, zahrnují přeměnu N-heteroarylové skupiny substituované aminoskupinou na N-heteroarylovou skupinu substituovanou hydroxyskupinou nebo chlorem a přeměnu N-heteroarylové skupiny substituované aminoskupinou na N-heteroarylovou skupinu substituovanou jodem, jakož i přeměnu posléze uvedené skupiny na N-heteroarylovou skupinu substituovanou (nižší alkyl)fenylovou skupinou; tyto funkční modifikace lze provádět o sobě známými metodami.

Další metoda přípravy výchozích látek obecného vzorce III, ve kterém R^4 a R^5 znamenají oba atomy vodíku a R^{61} znamená N-heteroarylovou skupinu, která obsahuje atom dusíku v poloze 2 a atom chloru v ortho- nebo para-poloze k tomuto atomu dusíku, spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 znamenají oba atomy vodíku a R^6 znamená N-heteroarylovou skupinu nesoucí N-oxidoskupinu v poloze 2, s oxychloridem fosforečným při

zvýšené teplotě (například při teplotě kolem 80 °C). Získanou směs shora zmíněných o-chlor a p-chlor-derivátů lze rozdělit chromatograficky na individuální složky.

- 5 Další metoda přípravy výchozích látek obecného vzorce III, ve kterém R^4 a R^5 znamenají společně vazbu uhlík-uhlík, spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 znamenají oba atomy vodíku a R^6 znamená N-heteroarylovou skupinu nesoucí N-oxidoskupinu v poloze 2, s anhydridem nižší alkanové kyseliny, zvláště s acetanhydridem, při zvýšené teplotě (například při teplotě asi 120 °C).
- 10 Výchozí látky obecného vzorce III, ve kterém R^4 znamená hydroxyskupinu a R^5 znamená atom vodíku, lze připravit nejprve převedením sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R^4 a R^5 znamenají společně vazbu uhlík-uhlík, na odpovídající 3,4-epoxidy o sobě známým způsobem. Tak například se může tato epoxidace provádět v inertním organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako v alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku (například v methanolu), acetonitrilu
- 15 nebo v jejich směsi za použití peroxidu vodíku v přítomnosti wolframanu alkalického kovu (například wolframanu sodného) při zvýšené teplotě (například při teplotě kolem 50 °C). Poté se 3,4-epoxid přemění na žádanou výchozí látku, ve které R^4 znamená hydroxyskupinu a R^5 znamená atom vodíku, katalytickou hydrogenací o sobě známým způsobem. Tak se například pracuje v inertním organickém rozpouštědle, jako v nižším alkanolu (například v ethanolu)
- 20 a v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako například platinového nebo paladiového katalyzátoru, který může být nanesen na vhodném nosiči (například paladia na uhlí). Katalytická hydrogenace se účelně provádí při teplotě kolem teploty místnosti a za atmosférického tlaku.
- 25 Stejně jako v případě sloučenin obecného vzorce I, v závislosti na významech symbolů R^2 a R^3 a R^4 a R^5 , mohou být výchozí látky obecného vzorce III přítomny ve formě optických isomerů, racemátů, diastereoisomerů a cis/trans-isomerů. Rozdělení směsi diastereoisomerních racemátů, rozštěpení racemátů o rozdělení směsi isomerů cis/trans se může provádět stejným způsobem jako byl popsán shora v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce I. Zvláštní postup pro
- 30 rozštěpení shora uvedené sloučeniny odpovídající obecnému vzorci IIIb, ve kterém však R^1 znamená karboxyskupinu, spočívá v reakci této sloučeniny s příslušnou chirální bází, jako s chininem, dále pak v rozdělení opticky aktivních solí frakční krystalizací a uvolněním opticky aktivní sloučeniny ze soli působením příslušné kyseliny.
- 35 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich shora uvedené soli mají aktivační účinek na draslíkový kanál a mohou se používat jako léčiva, zvláště při léčení nebo při prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferních a cerebrálních vaskulárních onemocnění a onemocnění hladkého svalstva (například gastrointestinálního traktu, respiračního traktu, traktu dělohy a močových cest, jako je peptický vřed, dráždivý trakčník, divertikulární onemocnění,
- 40 reversibilní uzávěr dýchacích cest, astma, předčasný porod a inkontinence). Dále se mohou uvedené sloučeniny rovněž používat při léčbě ztráty vlasů.
- Aktivační účinek na draslíkový kanál, který mají sloučeniny podle předloženého vynálezu, lze demonstrovat dále popsaným pokusem:
- 45 Jaterní portální žíly se vyjmou z krys (Sprague-Dawley) a suspendují se v orgánové lázni za počátečního napětí 0,5 g pro isometrický záznam kontrakce. Žíly se inkubují v Krebsově roztoku (obsahujícím 118 mM chloridu sodného, 25 mM hydrogenuhličitanu sodného, 10,5 mM D-glukózy, 4,7 mM chloridu draselného, 0,4 mM síranu hořečnatého, 1,2 mM dihydrogenfosforečnanu draselného a 2,5 mM chloridu vápenatého), do kterého se zavádí plyn obsahující
- 50 96 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého, a který se udržuje při teplotě 37 °C. Po inkubaci po dobu 0,5 hodiny až 1 hodinu se přidá dalších 20 mmol chloridu draselného a po další 0,25 hodině až 0,5 hodině se přidává ve zvyšujících se koncentracích testovaná látka. Účinnost testované látky

se vyjadřuje jako hodnota IC_{50} , což je koncentrace testované látky, která má za následek 50% snížení kontrakcí vyvolaných chloridem draselným.

5 Tabulka

sloučenina	IC_{50} (μ mol)
A	$0,16 \pm 0,02$
B	$0,038 \pm 0,002$
C	$0,014 \pm 0,001$
D	$0,56 \pm 0,07$
E	$0,015 \pm 0,0005$
F	$0,28 \pm 0,03$
G	$0,019 \pm 0,0012$

Sloučenina A: 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

10 Sloučenina B: 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

Sloučenina C: 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

15 Sloučenina D: 2-(6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

Sloučenina E: 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid

Sloučenina F: rac-trans-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

20 Sloučenina G: 2-(6-kyan-2-ethyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid

25 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich shora uvedené soli se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat perorálně, například ve formě tablet, povlékaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Tyto přípravky se mohou aplikovat rovněž rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

30 Pro přípravu farmaceutických přípravků obsahujících sloučeniny vzorce I a jejich shora uvedené soli se uvedené sloučeniny zpracovávají s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Vhodnými pomocnými látkami, které lze používat pro tablety, povlékané tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle, jsou například laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearová kyselina nebo její soli atd. Vhodnými pomocnými látkami pro měkké želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd. Jako příklady vhodných pomocných látek pro přípravu roztoků a sirupů lze uvést vodu, polyoly, sacharosu, inertní cukr, glukózu atd. Pro injekční roztoky lze jako vhodné pomocné látky používat například vodu, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd. Pro přípravu čípků se používá rostlinných nebo ztužovaných olejů, vosků, tuků, polopevných nebo kapalných polyolů atd.

40 Farmaceutické přípravky mohou rovněž obsahovat konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufry, povlékací prostředky nebo antioxidační prostředky. Tyto přípravky mohou rovněž obsahovat další terapeuticky cenné látky.

45

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich shora uvedené soli lze v soulase s tím používat při léčbě nebo prevenci chorob, zvláště při léčbě nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferních a cerebrálních vaskulárních onemocnění a onemocnění hladkého svalstva. Dávka sloučenin vzorce I a jejich shora zmíněných solí se může pohybovat v širokých mezích a je nutno ji přizpůsobit v každém jednotlivém případě individuálním požadavkům. Obecně, v případě perorální aplikace dospělým jedincům, činí denní dávka od asi 0,1 mg do asi 10 mg, zejména od asi 0,2 mg do asi 5 mg, i když i uvedenou horní mez lze, pokud se to ukáže nutným, překročit. Denní dávka se může podávat jako jednotlivá dávka nebo se může rozdělit do více dílčích dávek.

10

Následující příklady vynález blíže ilustrují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

130 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 93 mg m-chlorperbenzoová kyseliny. Chromatografie na tenké vrstvě provedená po dvou hodinách ukazuje, že je dosud přítomen výchozí materiál, a proto se přidá další m-chlorperbenzoová kyselina k úplnému dokončení reakce. Reakční směs se promyje postupně roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 105 mg 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu ve formě oleje.

25

NMR spektrum (300 MHz, deuterochloroform):

8,36 - 8,30 (1H, m), 7,21 - 7,04 (4H, m), 6,89 - 6,76 (3H, m), 5,36 - 5,25 (1H, m), 2,46 (1H, dd, 14 Hz, 6,5 Hz), 1,75 (1H, široký t, 14 Hz), 1,44 (3H, s), 1,40 (3H, s).

30

Hmotové spektrum (EI): 255 (M^+), 238 ($M^+ - OH$).

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

35

(A) 43,84 g 1-brom-2-methylprop-1-enu ve 150 ml tetrahydrofuranu se přikape za zahřívání k varu pod zpětným chladičem k 9,8 g hořčíku v 50 ml tetrahydrofuranu. Po jedné hodině se směs nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se k ní pozvolna přidá 47,7 g 2-methoxyfenyl-2-pyridylketonu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se k ní přidá 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 6 a poté za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 36,6 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-methyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-olu ve formě oleje.

45

(B) 36,6 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-methyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-olu se zahřívá na teplotu 70 °C ve 200 ml dimethylformamidu s 28,6 g methanthiolátu sodného. Po 10 hodinách se směs nechá ochladit na teplotu místnosti a ochlazená směs se vylije do zředěného roztoku chlorovodíkové kyseliny a provede se extrakce ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a poté se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 28,5 g 1-(2-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-olu ve formě oleje.

50

(C) 4,42 g (1-(2-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-olu se rozpustí v 70 ml diethylen glykoldimethyletheru a získaný roztok se zahřívá 2 hodiny na teplotu 150 °C. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti, rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a roztok chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 2,4 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu o teplotě tání 80 až 82 °C.

(D) 6,95 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a roztok se při teplotě místnosti protřepává s 10% paladiem na uhlí pod atmosférou vodíku. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z n-hexanu. Získá se 5,07 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu o teplotě tání 99 až 101 °C.

15

Příklad 2

245 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 5 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 149 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti a poté se přidá další m-chlorperbenzoová kyselina až do stavu, kdy již nelze chromatografií na tenké vrstvě prokázat přítomnost výchozí látky. Směs se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethanolu a dichlormethanu s obsahem 4 % (objem/objem) ethanolu jako elučního činidla. Výsledná pěna se trituruje s n-hexanem, přičemž se získá 80 mg 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 116 až 119 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

1,32 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a k získanému roztoku se při teplotě místnosti získá 0,73 g nitronium-tetrafluorborátu. Po 1 hodině se směs vylíje do vody a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se, přičemž se získá produkt ve formě oleje. tento olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Ve formě oleje se získá 245 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu.

40

Příklad 3

261 mg 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí při teplotě místnosti ve 20 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 250 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti a potom se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu obsahujícího 2 až 5 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Výsledná pěna se trituruje s methylcyklohexanem a získaná pevná látka se překrystaluje z terc.butylmethyletheru, přičemž se získá 20 mg 2-(6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 132 až 133 °C.

6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

1,56 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridinu se rozpustí ve 20 ml nitromethanu při teplotě místnosti. K získanému roztoku se přidá 1,67 g chloridu hlinitého a 1,11 g acetylchloridu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 50 °C. Poté se přidá zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Zbytek se trituruje s n-hexanem, přičemž se získá pevná látka, která po překrystalování z terc.butylmethyletheru skýtá 261 mg 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu o teplotě tání 102 až 105 °C.

Příklad 4

101 mg 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 5 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 91 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Po 1 hodině se reakční směs postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se za vzniku oleje. Získaný olej se trituruje s terc.butylmethyletherem, za vzniku pevného produktu, který po překrystalování ze směsi ethylacetátu a terc.butylmethyletheru skýtá 28 mg 2-(6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-methylpyridin-N-oxidu o teplotě tání 154 až 156 °C.

6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

(A) 35,5 g o-bromanisolu se přikape k 5,71 g hořčikovým třesek překrytých vrstvou 50 ml tetrahydrofuranu za zahřívání k varu pod zpětným chladičem. 15 minut po dokončení přidavku o-bromanisolu se bez dalšího zahřívání přikape 14,93 g 2-kyan-3-methylpyridinu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Po jedné hodině, kdy se reakční směs ponechá při teplotě místnosti, se k reakční směsi přidá zředěná chlorovodíková kyselina a ethylacetát a potom se přidavkem zředěného roztoku hydroxidu sodného upraví hodnota pH na 14. Směs se poté extrahuje ethylacetátem, organický extrakt se vysuší síranem sodným a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:3 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 9,81 g 2-methoxyfenyl-3-methyl-2-pyridylketonu ve formě pevné látky o teplotě tání 98 až 100 °C.

(B) 9,23 g 1-brom-2-methylprop-1-enu se přikape k 2,5 g hořčikovým hoblin překrytých tetrahydrofuranem za zahřívání. Potom se za zahřívání k varu pod zpětným chladičem přidá 7,76 g 2-methoxyfenyl-3-methyl-2-pyridylketonu. Po 4 hodinách se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti, k ochlazené reakční směsi se přidá nasycený roztok chloridu amonného a výsledná směs se extrahuje diethyletherem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:4 jako elučního činidla. Získá se 5,75 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-methyl-1-(3-methyl-2-pyridyl)-2-buten-1-olu ve formě oleje.

(C) 7,13 g 1-(2-methoxyfenyl)-3-methyl-1-(3-methyl-2-pyridyl)-2-buten-1-olu se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 5,29 g natriummethanthiolátu. Po 2 hodinách míchání při teplotě 120 °C se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a potom se odpaří. K odparku se přidá voda a ethylacetát, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:4 jako elučního činidla. Získá se 4,53 g 1-(2-hydroxyfenyl)-4-methyl-1-(3-methyl-2-pyridyl)-2-buten-1-olu ve formě oleje.

(D) 4,5 g 1-(2-hydroxyfenyl)-3-methyl-1-(3-methyl-2-pyridyl)-2-buten-1-olu se rozpustí v 50 ml diethylenglykoldimethyletheru a roztok se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:4 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 2,97 g 2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu ve formě oleje.

(E) 2,97 g 2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 50 ml ethanolu a získaný roztok se za protřepávání hydrogenuje při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku za přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí a v přítomnosti 0,5 ml octové kyseliny. Po 24 hodinách se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:4 jako elučního činidla. Získá se 1,4 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu společně se směsnými frakcemi obsahujícími tuto sloučeninu a výchozí látku. Směsné frakce se zpracují shora popsáním postupem, přičemž se získá 675 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu, který se překrystaluje z terc.butylmethyletheru a pak taje při teplotě 100 až 102 °C.

(F) 712 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se suspenduje v 10 ml nitromethanu při teplotě místnosti. K získané suspenzi se přidá 750 mg chloridu hlinitého a potom 500 mg acetylchloridu. Po 1 hodině při teplotě místnosti se přidá zředěný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:3 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:1 jako elučního činidla. Výsledný olej se trituruje s n-hexanem za vzniku pevné látky, která po překrystalování z cyklohexanu skýtá 165 mg 6-acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu o teplotě tání 87 až 88 °C.

30 Příklad 5

248 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-6-nitro-2H-1-benzopyranu se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 222 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se reakční roztok postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a potom se odpaří. Výsledná pevná látka se trituruje s diethyletherem, směs se zfiltruje a pevný podíl se překrystaluje z acetonitrilu. Získá se 133 mg 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-methylpyridin-N-oxid o teplotě tání 218 až 220 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-6-nitro-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

685 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se při teplotě místnosti rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a k získanému roztoku se přidá 360 mg nitronium-tetrafluoroborátu. Po 30 minutách se rozpouštědlo odstraní odpařením a ke zbytku se přidá ethylacetát a voda. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:4 jako elučního činidla. Získá se 374 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(3-methyl-2-pyridyl)-6-nitro-2H-1-benzopyranu ve formě pevné látky o teplotě tání 164 až 165 °C po překrystalování z terc.-butylmethyletheru.

Příklad 6

406 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se při teplotě místnosti přidá k roztoku 524 mg 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu v 15 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti a poté se reakční roztok promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1:4 jako elučního činidla. Získá se 240 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 187 až 189 °C po překrystalování z ethylacetátu.

2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

(A) 53 mg jodidu měďného, 293 mg trifenyfosfinu a 99 mg chloridu paladnatého se rozpustí ve 320 ml diethylaminu. K získanému roztoku se přidá 10,4 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)-benzonitrilu a 11,5 g 2-jodpyridinu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 dnů pod atmosférou dusíku. Poté se přidá voda a ethylacetát a organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:3 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 12,98 g 4-[1,1-dimethyl-3-(2-pyridyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu ve formě oleje.

12,98 g 4-[1,1-dimethyl-3-(2-pyridyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu se rozpustí v 50 ml 1,2-dichlorbenzenu a reakční směs se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs odpaří. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2, směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:1 a samotného ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 6,5 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který má po překrystalování z cyklohexanu teplotu tání 106 až 108 °C.

(B) 280 mg 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu se zahřívá při teplotě 120 °C ve 3 ml acethydridu po dobu 24 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek po odpaření se překrystaluje z cyklohexanu, přičemž se získá 181 mg 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který se používá bez dalšího čištění.

Příklad 7

406 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se při teplotě místnosti přidá k roztoku 528 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu v 15 ml dichlormethanu. Po 2 hodinách při teplotě místnosti se směs promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek krystaluje z terc.-butylmethyletheru a překrystaluje se z toluenu. Získá se 360 mg 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 158 až 160 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

2,96 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a k získanému roztoku se při teplotě místnosti přidá 100 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Reakční směs se protřepává při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku po dobu 2 hodin. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za

použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 2,44 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 114 až 115 °C.

5

Příklad 8

1,61 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 2,0 g m-chlorperbenzoové kyseliny. Po 1 hodině se směs promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogen-
 10 uhličitanu sodného a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, ethanolu a mravenčí kyseliny v poměru 40 : 4 : 1 jako elučního činidla. Reakční produkt se získá ve formě oleje, který ztuhne tritrací s diethyletherem. Překrystalováním z toluenu se získá 0,034 g 2-(2,2-dimethyl-2H-1-
 15 benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 148 až 150 °C.

Příklad 9

20 330 mg 6-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 280 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Po 3 dnech míchání reakční směsi při teplotě místnosti se směs promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, potom roztokem hydrogenuhličitanu sodného a konečně vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na
 25 silikagelu za použití směsi methanolu a ethanolu se 4 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Získá se 250 mg 2-(6-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-pyridin-N-oxidu ve formě pěny.

NMR spektrum (300 MHz, deuteriochloroform):

30 8,35 - 8,30 (1H, m), 7,26 - 7,15 (3H, m), 7,13 - 7,05 (1H, m), 6,95 (1H, široký s), 6,75 (1H, d, 9 Hz), 5,28 (1H, široký s), 2,42 (1H, dvojité d, 13 Hz, 6 Hz), 1,7 (1H, široký s), 1,42 (3H, s), 1,37 (3H, s).

Hmotové spektrum (EI): 335 ($M^+[Br^{81}]$), 333 ($H^+[Br^{79}]$),
 35 318 [$M^+/Br^{81}-OH$],
 316 ($M^+[Br^{79}]-OH$).

6-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

40

0,5 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se při teplotě místnosti rozpustí v 10 ml tetrachlormethanu a k získanému roztoku se přidá 0,25 ml pyridinu a 0,12 ml bromu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom 1 hodinu při teplotě 35 °C a konečně 1 hodinu při teplotě 65 °C. Po ochlazení se směs promyje roztokem hydrogen-
 45 uhličitanu sodného, vodné promývací roztoky se extrahují dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu s obsahem 2% (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z terc.butylmethyletheru. Získá se 230 mg 6-
 50 brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu o teplotě tání 134 až 136 °C.

Příklad 10

402 mg methylesteru 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se rozpustí při teplotě místnosti v 15 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 330 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a směs se promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu s 10 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z terc.butylmethyletheru. Získá se 65 mg 2-[6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxidu o teplotě tání 155 až 157 °C.

Methylester 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

(A) 2,2 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se suspenduje ve 40 ml 0,5M roztoku hydroxidu sodného a suspenze se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se extrahuje ethylacetátem. Vodná fáze se okyslí na pH 6 citronovou kyselinou, přičemž vykristaluje pevná látka. Tato pevná látka se odfiltruje, promyje se diethyletherem a překrystaluje se z ethanolu. Získá se 1,27 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny o teplotě tání 238 až 240 °C.

(B) 0,65 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se rozpustí v 10 ml thionylchloridu a získaný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se odpaří, ke zbytku se přidá 5 ml methanolu a směs se znovu odpaří. Zbytek po odpaření se rozdělí mezi diethylether a vodný roztok hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získaný produkt se překrystaluje z cyklohexanu, přičemž se získá 345 mg methylesteru 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny o teplotě tání 94 až 95 °C.

Příklad 11

313 mg methylesteru 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se při teplotě místnosti rozpustí v 10 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 283 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu obsahující na začátku 2 % (objem/objem) methanolu a nakonec 5 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Získá se 250 mg 2-[3,4-dihydro-6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxidu ve formě oleje, který trituroací s diethyletherem ztuhne. Po překrystalování z toluenu taje produkt při 128 až 130 °C.

Methylester 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(A) 2,44 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se suspenduje ve 100 ml 0,37M roztoku hydroxidu sodného a suspenze se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se extrahuje ethylacetátem a vodná fáze se okyslí citronovou kyselinou. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a promyje se vodou a diethyletherem. Tak se získá 1,6 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny o teplotě tání 207 až 208 °C.

(B) 0,8 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se míchá při teplotě místnosti v 10 ml thionylchloridu. Reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi ethylacetátu, ethanolu a mravenčí kyseliny v poměru 40 : 4 : 1. Po dokončení reakce se směs odpaří, k odparku se přidá toluen, směs se znovu odpaří, k odparku se přidá methanol a směs se znovu odpaří. Odparek se rozdělí mezi diethylether a roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 430 mg methylesteru 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny, který po překrystalování z cyklohexanu taje při 113 až 115 °C.

Příklad 12

564 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxamidu se při teplotě místnosti rozpustí ve 20 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 540 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Pevný odparek se překrystaluje z isopropylalkoholu, přičemž se získá 164 mg 2-(6-karbamoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 248 až 250 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

803 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se rozpustí v 10 ml thionylchloridu a roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se směs odpaří, odparek se rozpustí v toluenu a získaný roztok se znovu odpaří. Ke zbytku po odpaření se přidá 0,88 amoniaku a směs rozdělí mezi ethylacetát a roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z ethanolu, přičemž se získá 400 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxamidu o teplotě tání 225 až 227 °C.

Příklad 13

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 9 se z 6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá ve formě pěny 2-(6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid.

NMR spektrum (300 MHz, deuterochloroform): δ

8,36 - 8,30 (1H, m), 7,26 - 7,18 (2H, m), 7,14 - 7,05 (2H, m), 6,84 - 6,75 (2H, m), 5,29 (1H, široký s), 2,42 (1H, dvojitý d, 12,5 Hz, 6 Hz), 1,76 (1H, široký s), 1,44 (3H, s), 1,39 (3H, s).

Hmotové spektrum (EI): 289 (M^+ [Cl^{35}]),
272 (M^+ [C^{35}]-OH).

6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

1 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí při teplotě místnosti ve 20 ml tetrachlormethanu a k získanému roztoku se přidá 0,25 ml pyridinu a 10 ml

0,42M roztoku chloru v tetrachlormethanu. Po 30 minutách se směs promyje roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se
chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu s obsahem 1 %
5 (objem/objem) methanolu a potom se za použití směsi methanolu a dichlormethanu s obsahem
2 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Získaný produkt se překrystaluje z terc.-
butylmethyletheru, přičemž se získá 200 mg 6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-
2H-1-benzopyrano o teplotě tání 124 až 125 °C.

10 Příklad 14

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 9 se z 4-(2-pyridyl)-2,2,6-
trimethyl-2H-1-benzopyranu získá 2-(2,2,6-trimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid
15 o teplotě tání 189 až 191 °C (po překrystalování z ethylacetátu).

4-(2-pyridyl)-2,2,6-trimethyl-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se
připravuje z 2-brom-4-methylanisolu a 2-kyanpyridinu analogickým způsobem jako je popsán
v příkladu 4 v odstavcích (A) až (D).

20

Příklad 15

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 6 se z 2,2-dimethyl-4-(2-
pyridyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-[6-(trifluormethyl)-2,2-dimethyl-2H-
1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid, který po překrystalování z cyklohexanu taje při 149 až
25 152 °C.

2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí
látka, se připravuje následujícím způsobem.

30

(A) 1,62 g 4-(trifluormethyl)fenolu, 1,53 g 2-chlor-2-methyl-3-butinu a 10 g uhličitanu
draselného se zahřívá v 50 ml acetonu k varu pod zpětným chladičem. Po 18, 42 a 66 hodinách
se přidají další dávky 1,53 g 2-chlor-2-methyl-3-butinu. 72 hodin po posledním přidání se
směs nechá ochladit na teplotu místnosti a rozdělí se mezi diethylether a vodu. Organická fáze se
35 promyje vodným roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se
chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru obsahující 5 %
(objem/objem) ethylacetátu jako elučního činidla. Ve formě žlutého oleje se získá 1,8 g 4-(1,1-
dimethyl-2-propinyloxy)trifluormethylbenzenu.

40 (B) 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)trifluormethylbenzen se přemění na 2,2-dimethyl-4-(2-
pyridyl)-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6
(A).

45 Příklad 16

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 3 se z 6-(terc.butyl)-3,4-
dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-[6-(terc.butyl)-3,4-dihydro-
2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid ve formě bílé pevné látky, která po
50 překrystalování z cyklohexanu taje při 128 až 130 °C.

6-(terc.butyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá
jako výchozí látka, se připravuje analogickým způsobem, jako je popsán v posledním odstavci
příkladu 3, avšak za použití pivaloylchloridu místo acetylchloridu.

Příklad 17

94 mg 6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu a 52 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se míchá v 15 ml dichlormethanu při teplotě místnosti až se podle chromatografie na tenké vrstvě dá prokázat, že reakce je ukončena. Směs se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a hydrogenuhličitanu sodného, potom se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu s obsahem 10 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Po tritraci s diethyletherem se získá 20 mg 2-(6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 134 až 136 °C.

6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

264 mg chloridu hlinitého se přidá k ledem ochlazenému roztoku 237 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu v 6 ml nitromethanu. Směs se míchá 5 minut, poté se přidá 349 mg benzoylchloridu a v míchání se pokračuje při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem a promyje se roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 2 : 3 jako elučního činidla. Získá se 94 mg 6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu.

Příklad 18

134 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 15 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 72 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Poté se reakční směs postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu, přičemž se získá 50 mg 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxidu o teplotě tání 209 až 211 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

200 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 10 ml nitromethanu a získaný roztok se ochladí na 0 °C pod atmosférou dusíku. Potom se přidá 240 mg jemně rozpráškovaného chloridu hlinitého, směs se míchá 5 minut při teplotě 0 °C a poté se přidá 388 mg 4-nitrobenzoylchloridu. Po 16 hodinách při teplotě místnosti se přidá 120 mg chloridu hlinitého a směs se míchá 45 minut při teplotě 100 °C. Po zředění diethyletherem a po promytí roztokem hydroxidu sodného se organická fáze vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek vykřystaluje a tritruje se s diethyletherem. Získá se 150 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu.

Příklad 19

207 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se míchá v 15 ml dichlormethanu s 76 mg m-chlorperbenzoové kyseliny po dobu 3 hodin. Směs se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na

silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu s obsahem 13 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Po překrystalování z diethyletheru se získá 15 mg 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxidu o teplotě tání 114 až 120 °C.

5

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

10

250 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu se rozpustí v 10 ml nitromethanu a získaný roztok se ochladí na ledové lázni pod atmosférou dusíku. Poté se přidá 280 mg jemně rozpráškovaného chloridu hlinitého a poté se po 5 minutách přidá 700 mg 2-jodbenzoylchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se směs zředí diethyletherem a promyje se roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 230 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu.

15

Příklad 20

20

Analogickým postupem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 19 se z 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxidu o teplotě tání 128 až 130 °C (ze směsi cyklohexanu a ethylacetátu).

25

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 19 za použití 3-jodbenzoylchloridu místo 2-jodbenzoylchloridu.

30

Příklad 21

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 19 se z 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid o teplotě tání 171 až 173 °C (z ethylacetátu).

35

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-jodbenzoyl)-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 19 za použití 4-jodbenzoylchloridu místo 2-jodbenzoylchloridu.

40

Příklad 22

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 6, se z 2-ethyl-2-methyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-2-ethyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 129 až 131 °C (ze směsi ethylacetátu a petroletheru).

45

2-ethyl-2-methyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje dále popsaným způsobem.

50

(A) 14,47 g 2-chlor-2-methylpent-1-inu se přidá ke směsi 11,9 g 4-kyanfenolu, 6,0 g hydroxidu sodného, 15 ml 40% methanolického roztoku benzyltrimethylamoniumhydroxidu v 85 ml vody a 85 ml dichlormethanu a směs se míchá po dobu 4 dnů. Organická fáze se oddělí, promyje se 2M roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 9 jako elučního činidla. Získá se 10,1 g 4-(1-ethyl-1-methyl-2-propinyloxy)benzonitrilu.

(B) 4-(1-ethyl-1-methyl-2-propinyloxy)benzonitril se převede na 2-ethyl-2-methyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6 (A).

Příklad 23

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 4 se z 6-acetyl-2-methyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-(6-acetyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 170 až 172 °C (z toluenu).

6-acetyl-2-methyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 1-brom-2-methylprop-1-enu a 2-methoxyfenyl-2-pyridylketonu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 odst. (A) až (D).

Příklad 24

152 mg 4-(6-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a 136 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se zahřívá v 15 ml chloroformu k varu pod zpětným chladičem. Po 10 hodinách se přidá 80 mg a po 20 hodinách se přidá 50 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Po 30 hodinách se směs nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po tritraci s n-hexanem se nechá pevná látka překrystalovat z acetonitrilu. Takto se získá 33 mg 2-chlor-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 195 až 196 °C.

4-(6-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

1 g 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu se rozpustí v 15 ml oxychloridu fosforečného. Získaný roztok se zahřívá 2 hodiny na teplotu 80 °C a přes noc se nechá ochladit na teplotu místnosti. Oxychlorid fosforečný se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se vyjme roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a ethylacetátem. Vodná fáze se několikrát extrahuje ethylacetátem a spojené ethylacetátové roztoky se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 se získá 271 mg 4-(6-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a elucí směsí ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 se získá 170 mg 4-(4-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu.

Příklad 25

79 mg 4-(4-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 70 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 dnů, potom se postupně promyje

roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu s obsahem 1 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Po tritraci s diethyletherem se pevná látka překrystaluje ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se
 5 20 mg 4-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 173 až 174 °C.

Příklad 26

10

406 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se přidá k roztoku 554 mg 4-(6-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu v 10 ml dichlormethanu a směs se míchá po dobu 3 hodin. Potom se směs promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu
 15 a ethylacetátu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získaná pevná látka se trituruje s dichlormethanem a překrystaluje se z isopropylalkoholu. Takto se získá 130 mg 2-amino-6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 241 až 242 °C.

4-(6-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako
 20 výchozí látka, se připravuje z 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu a 2-amino-6-jodpyridinu analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 6 (A).

Příklad 27

25

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z 4-(6-amino-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-amino-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 210 až
 30 212 °C (z isopropylalkoholu).

30

4-(6-amino-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 4-(6-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7.

35

Příklad 28

406 mg m-chlorbenzoové kyseliny se přidá k roztoku 552 mg 2,2-dimethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu ve 20 ml dichlormethanu a směs se míchá 1 hodinu.
 40 Směs se postupně promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 140 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxidu o teplotě tání 199 až 201 °C.

45

2,2-dimethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2-jod-4-methylpyridinu a 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6, odst. (A).

50

Příklad 29

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7, se z 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-3,4-

dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxid o teplotě tání 156 až 159 °C (z diethyletheru).

- 5 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2,2-dimethyl-4-(4-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7.

Příklad 30

10

- 1 g 2,2-dimethyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a 0,62 g m-chlorperbenzoové kyseliny se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se směs promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu s obsahem 20 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 280 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxidu o teplotě tání 151 až 154 °C.

- 20 2,2-dimethyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2-jod-5-methylpyridinu a 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)-benzonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6 (A).

Příklad 31

25

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxid o teplotě tání 151 až 153 °C (z ethylacetátu a cyklohexanu).

30

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2,2-dimethyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7.

35

Příklad 32

- 237 mg methylesteru 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 40 180 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Výsledný olej se trituruje s diethyletherem a získaná pevná látka se překrystaluje z terc.butylmethyletheru. Tímto způsobem se získá 60 mg 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(methoxykarbonyl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 135 až 137 °C.

45

Methylester 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

- 50 (A) 11 g 2-jodpyridin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje v 300 ml dichlormethanu a k získané suspenzi se přidá 4,8 g benzylalkoholu, 10 g dicyklohexylkarbodiimidu a 100 mg 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a po dvou hodinách se zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití nejdříve směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 9 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru

1 : 6 jako elučního činidla. Takto se získá 12,2 g benzylesteru 2-jodpyridin-5-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění používá pro další reakci.

(B) 12,2 g benzylesteru 2-jodpyridin-5-karboxylové kyseliny a 5,64 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu se míchá spolu s 32 mg jodidu měďného, 162 mg trifenyfosfinu a 180 mg chloridu paladnatého ve 280 ml diethylaminu při teplotě místnosti po dobu 7 dnů pod atmosférou dusíku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme ethylacetátem a vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Takto se získá 9,04 g benzylesteru 2-[3-(4-kyanofenoxy)-3-methyl-1-butin-1-yl]pyridin-5-karboxylové kyseliny, který se bez dalšího čištění používá pro následující reakci.

(C) 9 g benzylesteru 2-[3-(4-kyanofenoxy)-3-methyl-1-butin-1-yl]pyridin-5-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 300 ml 1,2-dichlorbenzenu a získaný roztok se přikape v průběhu 5 hodin ke 100 ml 1,2-dichlorbenzenu zahříváných k varu pod zpětným chladičem. Po dalších 2 hodinách se nechá směs ochladit na teplotu místnosti a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 9, dále v poměru 1 : 6 a konečně v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 5,5 g benzylesteru 6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny, který se pro další reakci používá bez dalšího čištění.

(D) 5,06 g benzylesteru 6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny se zahřívá na teplotu 100 °C spolu s 7,8 ml tributylaminu, 244 mg 10% paladia na uhlí a 0,9 ml kyseliny mravenčí. Po 12 hodinách se přidá dalších 7,8 ml tributylaminu a 10 ml kyseliny mravenčí. Po 24 hodinách se přidají další 2 ml tributylaminu a 3 ml kyseliny mravenčí. Po 26 hodinách se přidá dalších 170 mg 10% paladia na uhlí, 2 ml tributylaminu a 3 ml kyseliny mravenčí. Po 28 hodinách se reakční směs odpaří a zfiltruje se. Filtrát se odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 a ethylacetátu jako elučního činidla. Takto se získá 1,4 mg 6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny, která se používá bez dalšího čištění.

(E) 1,4 g 6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny se rozpustí ve 200 ml ethylacetátu a získaný roztok se hydrogenuje za protřepávání pod atmosférou vodíku přes noc za přítomnosti 103 mg 10% paladia na uhlí. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Takto se získá 680 mg 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny, která se používá bez dalšího čištění.

(F) K 300 mg 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny v 10 ml methanolu se přidává etherický roztok diazomethanu až do vzniku trvalého žlutého zabarvení. Žlutá barva zmizí po přikapání octové kyseliny, načež se směs odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Po překrystalování odparku z terc.butylmethyletheru se získá 270 mg methylesteru 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 131 až 133 °C.

Příklad 33

1 g 4-(5-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí v 15 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 1 g m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se přidá dalších 0,5 g m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití nejprve směsi

methanolu a ethylacetátu obsahující 10 % (objem/objem) methanolu a potom směsi methanolu a ethylacetátu obsahující 20 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Produkt, tj. 5-amino-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin, se převede na hydrochlorid, který se nechá překrystalovat z isopropylalkoholu. Získá se 238 mg hydrochloridu 5-amino-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu o teplotě tání 235 až 237 °C.

4-(5-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 2,2-dimethyl-4-(5-nitro-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril se připravuje z 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu a 2-jod-5-nitropyridinu analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 6 (A).

(B) 1,91 g 2,2-dimethyl-4-(5-nitro-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 25 ml octové kyseliny a 25 ml vody a k získanému roztoku se přidá 1,3 g práškového železa. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 100 °C a potom se vylíje do 2M roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se zfiltruje a filtrát se vysuší síranem sodným a odpaří se. Po tritraci s diethyletherem se získá 4-(5-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá bez dalšího čištění. Výtěžek 600 mg.

Příklad 34

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z 4-(5-amino-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 5-amino-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 218 až 220 °C (z acetonitrilu).

4-(5-amino-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2,2-dimethyl-4-(5-nitro-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7.

Příklad 35

400 mg 4-(5-hydroxy-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a 350 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se míchá přes noc ve 100 ml dichlormethanu. Směs se postupně promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu obsahující 10 % (objem/objem) methanolu. Získá se 30 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-hydroxypyridin-N-oxidu o teplotě tání 260 až 262 °C (z ethanolu).

4-(5-hydroxy-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

1,62 g 4-(5-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se suspenduje ve 12 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a k získané suspenzi se přidá 30 g ledu a 18 ml N-methylpyrrolidonu. Směs se ochladí na -5 °C a potom se k ní přikape 0,44 g dusitanu sodného v 5 ml vody za udržování teploty pod 0 °C. Po dokončení přidavku se směs nechá zahřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá 1 hodinu na teplotu 40 °C. Směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt se odpaří. Zbytek se vyjme diethyletherem a vodou a oddělená organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu

za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 270 mg 4-(5-chlor-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a 254 mg 4-(5-hydroxy-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu.

5

Příklad 36

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 35 se z 4-(5-chlor-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 5-chlor-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid ve formě oleje.

10

NMR spektrum (300 MHz, deuteriochloroform):

δ 8,30 (1H, široký s), 7,35 (1H, dvojitý d, 10 Hz, 2 Hz), 7,29 (1H, dvojitý d, 9 Hz, 2 Hz), 7,22 (1H, d, 10 Hz), 6,87 (1H, d, 2 Hz), 6,83 (1H, d, 10 Hz), 5,82 (1H, s), 1,47 (6H, s).

15

Hmotové spektrum (EI): 3,12 ($H^+[Cl^{35}]$).

Příklad 37

20

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 35 se z 4-(5-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 5-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 159 až 161 °C (z ethanolu).

25

4-(5-chlor-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje katalytickou hydrogenací 2,2-dimethyl-4-(5-nitro-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7. Získaný 4-(5-amino-2-pyridyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril se potom podrobuje postupu, který je popsán v posledním odstavci příkladu 35.

30

Příklad 38

35

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 6, se z 2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid o teplotě tání 173 až 175 °C (z ethylacetátu).

40

2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 15,98 g 2-chlor-5-fenylpyridinu se rozpustí ve 150 ml 55% vodného roztoku kyseliny jodovodíkové a získaný roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Ochlazením se vyloučí pevná látka, která se odfiltruje a potom se promyje vodou. Pevná látka se rozdělí mezi diethylether a 2M roztok hydroxidu sodného, a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získá se 15,87 g 2-jod-5-fenylpyridinu, který se používá bez dalšího čištění.

45

(B) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6, v odstavcích (A) a (B), se z 2-jod-5-fenylpyridinu a 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu získá 2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril.

50

Příklad 39

5 Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid o teplotě tání 174 až 176 °C (z ethylacetátu).

10 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje katalytickou hydrogenací 2,2-dimethyl-4-(5-fenyl-2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 7.

15 Příklad 40

20 Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 3 se z 6-acetyl-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-(6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 165 až 167 °C (z diethyletheru).

6-acetyl-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 3.

25 Příklad 41

30 Analogickým způsobem, jako je popsán v prvním odstavci příkladu 6, se z 6-brom-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-(6-brom-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 146 až 148 °C (z ethylacetátu).

6-brom-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

35 (A) 69,2 g p-bromfenolu a 33,6 g 2-methylbut-3-in-2-olu se rozpustí v 600 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 75 ml diethylazodikarboxylátu. Potom se po částech přidá 126 g trifenyfosfinu a směs se míchá přes noc. Směs se promyje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a 2M roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru
40 1 : 10 jako elučního činidla. Ve formě oleje se získá 14,4 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyl-oxy)brombenzenu o teplotě varu 96 až 106 °C/133 Pa.

(B) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6 (A) se z 4-(1,1-dimethyl-2-propinyl-oxy)brombenzenu a 2-jodpyridinu získá 6-brom-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran.
45

Příklad 42

50 Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 6 se z 4-[5-(4-methylfenyl)-2-pyridyl]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(4-methylfenyl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 173 až 175 °C (rozklad) (z ethylacetátu).

4-[5-(4-methylfenyl)-2-pyridyl]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 9,5 g 4-(5-amino-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 150 ml octové kyseliny a 100 ml vody. 3,16 g dusitanu sodného v 10 ml vody se potom přidává takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi byla udržována pod 5 °C. Po 15 minutách se přidá 23 g jodidu draselného ve 20 ml vody a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se potom vylije do 1 litru 2M roztoku hydroxidu sodného a provede se extrakce ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 4,78 g 4-(5-jod-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který se používá bez dalšího čištění.

(B) 440 mg 4-(5-jod-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, 386 mg p-tolyltrimethylcínů, 144 mg chloridu lithného a 16 mg bis(trifenyfosfin)paladiumdichloridu ve 4 ml dimethylformamidu se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 100 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 10% vodný roztok amoniaku a ethylacetát, fáze se rozdělí a vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 268 mg 4-[5-(4-methylfenyl)-2-pyridyl]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který se používá bez dalšího čištění.

Příklad 43

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 4 se z 6-acetyl-2-methyl-2-fenyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyranu získá 2-(6-acetyl-2-methyl-2-fenyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 192 až 194 °C (z acetonitrilu).

6-acetyl-2-methyl-2-fenyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 2-methoxyfenyl-2-pyridylketonu a 1-brom-2-fenyl-1-propenu analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 4, v odstavcích (B) až (D) a (F).

Příklad 44

Analogickým způsobem, jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7, se z (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá (-)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 142 až 144 °C (z diethyletheru): $[\alpha]_{589}^{20} = -76,8^\circ$ ($c = 0,997$ v ethanolu).

(-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 36,15 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny a 41,39 g chininu se rozpustí v 650 ml ethylacetátu a roztok se nechá vykristalovat. 16,5 g pevné látky se odfiltruje a rozpustí se ve 250 ml ethylacetátu a 150 ml 2M roztoku kyseliny octové. Spojené vodné fáze se promyjí ethylacetátem a organická fáze se promyje 25 ml 2% roztoku (hmotnost/objem) kyseliny citronové. Organické fáze se spojí, promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 7,2 g (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny.

- (B) 7,2 g (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny se zahřívá na teplotu 70 °C ve 30 ml thionylchloridu po dobu 1 hodiny a směs se potom odpaří. Zbytek se rozpustí v toluenu a roztok se odpaří, aby se odstranily poslední zbytky thionylchloridu. Odparek se potom rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a k tomuto roztoku se za
 5 míchání přidá 50 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. V míchání se pokračuje ještě 15 minut. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 7,1 g (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxamidu, který se používá bez dalšího čištění.
- 10 (C) 7,19 g (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxamidu se zahřívá při teplotě 80 °C ve 25 ml oxychloridu fosforečného po dobu 30 minut. Směs se potom chladí a odpaří se. Odparek se rozpustí v dichlormethanu a 2M roztoku uhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 6,65 g (-)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který se používá bez
 15 dalšího čištění.

Příklad 45

- 20 Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z (+)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá (+)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 143 až 144 °C (z diethyletheru).
 $[\alpha]_{589}^{20} = +78,8^\circ$ (c = 1,001 v ethanolu).
- 25 (+)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z matečného louhu ze štěpení chininem, které se popisuje v příkladu 44, odstavec (A). Volná kyselina se připravuje analogickým způsobem. 4,01 g této kyseliny se rozpustí v 90 ml acetonu a k získanému roztoku se přidá 2,42 g (S)-(-)-
 30 1-(1-naftyl)ethylaminu. Vykřystaluje pevná látka, která se odfiltruje a překrystaluje se z dioxanu. Krystaly se rozpustí v ethylacetátu a 2% (hmotnost/objem) kyselině citronové. Oddělená vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem, organické fáze se spojí, promyjí se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 1,41 g (+)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karboxylové kyseliny. Tato kyselina se převede na (+)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril analogickým způsobem,
 35 jako je popsán v příkladu 44, odst. (B) a (C).

Příklad 46

- 40 2,24 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-1-butenyl]pyridin-N-oxidu ve 45 ml toluenu se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi diethyletheru a methanolu v poměru 97,5 : 2,5 jako elučního činidla. Získá se 0,45 g 5-benzyloxy-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxidu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání
 45 224 °C.

5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-1-butenyl]pyridin-N-oxid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

- 50 (A) 23,8 g 4-kyanfenolu ve 150 ml dimethylformamidu se přikape k míchané suspenzi 6 g 80% hydridu sodného ve 100 ml dimethylformamidu a směs se potom míchá ještě další hodinu. Potom se ke směsi přikape 39 g ethylesteru bromisomáselné kyseliny a směs se zahřívá 76 hodin na

100 °C. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek po odpaření se rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická fáze se postupně promyje 2M roztokem hydroxidu sodného a roztokem chloridu sodného a potom se odpaří. Získá se 9,4 g ethylesteru 2-(4-kyanfenoxy)-2-methylpropionové kyseliny ve formě bezbarvé viskosní kapaliny o teplotě varu 115 až 117 °C/6,7 Pa.

5

(B) 5 ml 1,2M roztoku butyllithia v n-hexanu se přidá k roztoku 0,6 g diisopropylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu za míchání při teplotě -78 °C a pod atmosférou dusíku. Získaný roztok se míchá dalších 15 minut a potom se k němu přidá 1,07 g 5-benzyloxy-2-methylpyridin-N-oxidu v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se pak nechá zahřát na teplotu 20 °C, míchá se po dobu 30 minut a potom se ochladí na -78 °C. Přidá se 1,16 g ethylesteru 2-(4-kyanfenoxy)-2-methylpropionové kyseliny a směs se pak nechá zahřát na 20 °C a při této teplotě se míchá po dobu 16 hodin. Směs se zředí 50 ml ethylacetátu a promyje se postupně vodou a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 94 : 4 jako elučního činidla. Získá se 0,46 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-2-oxobutyl]pyridin-N-oxidu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 134 až 136 °C (z diethyletheru).

10

(C) 0,46 g natriumborhydridu se přidá k míchanému roztoku 4,53 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-2-oxobutyl]pyridin-N-oxidu v 60 ml ethanolu. Po 2 hodinách se roztok zředí 200 ml vody a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se odpaří, přičemž se získá 3,67 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxy-3-methylbutyl]pyridin-N-oxidu o teplotě tání 125 °C po překrystalování z ethanolu.

20

(D) 0,7 g methansulfonylchloridu se přidá k míchanému roztoku 2,3 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxy-3-methylbutyl]pyridin-N-oxidu a 1 ml 2,6-lutidinu v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 4,5 hodiny a potom se k ní přidá další 1 ml 2,6-lutidinu a 0,7 g methansulfonylchloridu. Po 2,5 hodině se přidá další 1 ml 2,6-lutidinu a 0,7 g methansulfonylchloridu a směs se míchá po dobu 16 hodin. Směs se potom zředí 50 ml dichlormethanu a postupně se promyje 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny, vodou a 10% roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Organický roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi diethyletheru a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Získá se 0,89 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-2-(methylsulfonyloxy)butyl]pyridin-N-oxidu ve formě krémovité pevné látky, která po překrystalování z ethylacetátu taje při 142 °C.

30

35

(E) 1,69 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-2-(methylsulfonyloxy)butyl]pyridin-N-oxidu se přidá k roztoku 0,14 g 80% hydridu sodného v 15 ml isopropylalkoholu a roztok se míchá při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin. Potom se rozpouštědlo oddestiluje a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a roztok chloridu sodného. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a potom se odpaří, přičemž se získá 1,64 g 5-benzyloxy-2-[3-(4-kyanfenoxy)-3-methyl-1-butenyl]pyridin-N-oxidu ve formě světlé krémovité pevné látky o teplotě tání 125 °C (po překrystalování z ethylacetátu).

40

45 Příklad 47

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z rac.-trans-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá rac.-trans-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 222 až 224 °C (z acetonitrilu).

50

Rac.-trans-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 3 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a 420 mg wolframanu sodného se zahřívá ve 30 ml methanolu a 30 ml acetonitrilu při teplotě 50 °C a potom se přidá 12 ml 30% (hmotnost/objem) roztoku peroxidu vodíku. Reakční směs se zahřívá přes noc a potom se odpaří. Zbytek po odpaření se vyjme dichlormethanem a vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 3 a v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 440 mg 1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-7b-(2-pyridyl)-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-karbonitrilu, který se používá bez dalšího čištění.

(B) 646 mg 1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-7b-(2-pyridyl)-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a k získanému roztoku se přidá 100 mg 10% paladia na uhlí. Směs se protřepává přes noc pod atmosférou vodíku a potom se zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbylý olej se dvakrát chromatografuje na silikagelu, přičemž se eluce provádí nejprve za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 3 a potom za použití směsi methanolu a dichlormethanu, která obsahuje 1 až 2 % (objem/objem) methanolu. Získá se 66 mg rac.-cis-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 186 až 188 °C (z acetonitrilu) a 340 mg rac.-trans-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 175 až 176 °C (z terc.-butylmethyletheru).

Příklad 48

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 7 se z rac.-cis-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu získá rac.-cis-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid o teplotě tání 215 až 216 °C (z acetonitrilu).

Příklad 49

242 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí v 5 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a k získanému roztoku se přidá 450 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se míchá přes noc a poté se promyje roztokem hydrogen-siřičitanu sodného a roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, ethanolu a kyseliny mravenčí v poměru 40:40:1 jako elučního činidla. Produkt se získá ve formě oleje, který se rozpustí v diethyletheru a získaný roztok se promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Výsledný olej krystaluje z terc.butylmethyletheru, přičemž se získá 25 mg 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyrimidin-1-oxidu o teplotě tání 98 až 100 °C.

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 0,63 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu, 0,75 g 2-jodpyrimidinu, 18 mg tri-fenylfosfinu, 12 mg chloridu paladnatého a 3,5 mg jodidu měďného se míchá přes noc ve 20 ml triethylaminu pod atmosférou dusíku. Směs se odpaří k suchu a k odparku se přidá ethylacetát a voda. Organická fáze se oddělí a vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 3 a poté směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. takto se získá 580 mg 4-[1,1-dimethyl-3-(2-pyrimidinyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu ve formě oleje.

(B) 580 mg 4-[1,1-dimethyl-3-(2-pyrimidinyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin ve 20 ml dichlorbenzenu. Získaný roztok se nechá ochladit a potom se odpaří k suchu. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 a potom směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Takto se získá 361 mg 2,2-dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu, který po překrystalování z terc.butylmethyletheru taje při 108 až 109,5 °C.

(C) 1,0 g 2,2-dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 100 ml ethanolu, k získanému roztoku se přidá 10% paladium na uhlí jako katalyzátor a směs se protřepává pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z cyklohexanu, přičemž se získá 0,5 g 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-pyrimidinyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 109 až 111 °C.

Příklad 50

450 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se přidá při teplotě místnosti k roztoku 624 mg 2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu ve 20 ml dichlormethanu. Směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a poté se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 4 : 1 jako elučního činidla a potom se chromatografuje na silikagelu podruhé za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 9 jako elučního činidla. Získaný produkt se překrystaluje z toluenu, přičemž se získá 45 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxidu o teplotě tání 177 °C.

2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(A) 5,1 g 2-jodchinolinu se přidá při teplotě místnosti k roztoku 18 mg chloridu paladnatého, 52 mg trifenylfosfinu a 38 mg jodidu měďného ve 100 ml diethylaminu. Potom se přidá 3,7 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a poté se odpaří. Zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu a ve vodě. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 5,8 g 4-[1,1-dimethyl-3-(2-chinolyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu ve formě žluté prýžovité látky.

(B) 5,8 g 4-[1,1-dimethyl-3-(2-chinolyl)-2-propinyloxy]benzonitrilu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2 hodiny v 50 ml dichlorbenzenu. Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se odpaří k suchu. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu, přičemž se získá 2,1 g 2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 102 až 104 °C.

Příklad 51

203 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se přidá při teplotě místnosti k roztoku 314 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu v 10 ml dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny a potom se promyje roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se.

Odparek se překrystaluje z diethyletheru, přičemž se získá 230 mg 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxidu o teplotě tání 183 až 185 °C.

- 5 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

10 624 mg 2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se protřepává při teplotě místnosti pod atmosférou vodíku ve 25 ml ethanolu s 50 mg 10% paladia na uhlí. Po 4 hodinách se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu, přičemž se získá 410 mg 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(2-chinolyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 174 až 176 °C.

15 Příklad 52

260 mg m-chlorperbenzoové kyseliny se přidá k roztoku 400 mg 4-(3-isochinolyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu v 5 ml dichlormethanu při teplotě místnosti. Po 4 hodinách se směs promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu obsahující 5 % (objem/objem) methanolu jako elučního činidla. Získá se 69 mg 3-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)isochinolin-2-oxidu o teplotě tání 229 až 230 °C (z isopropylalkoholu).

- 25 4-(3-isochinolyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

30 (A) 4,16 g 3-bromisochinolinu 5,55 g 4-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)benzonitrilu, 45 mg chloridu paladnatého, 130 mg trifenylofosfinu a 95 mg jodidu měďného se míchá ve 150 ml triethylaminu pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti. Po 5 dnech se směs odpaří a zbytek se vyjme směsí ethylacetátu a vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 2 : 3 jako elučního činidla. Získá se 810 mg 4-[3-(3-isochinolyl)-1,1-dimethyl-2-propinyloxy]benzonitrilu ve formě oleje.

35 (B) 0,8 g 4-[3-(3-isochinolyl)-1,1-dimethyl-2-propinyloxy]benzonitrilu se zahřívá ve 40 ml 1,2-chlorbenzenu na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 510 mg 4-(3-isochinolyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu o teplotě tání 143 až 145 °C (z isopropylalkoholu).

Příklad 53

- 45 793 mg 4-(5-jod-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 612 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a poté se přidá dalších 200 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Po dalších 2 hodinách se směs promyje roztokem hydrogen-siřičitanu sodného, roztokem thiosíranu sodného, roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou.
- 50 Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Takto se získá 30 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-jodpyridin-N-oxidu ve formě oleje.

NMR spektrum (300 MHz, deuterochloroform): δ

8,53 (1H, d, 2 Hz), 7,56 (1H, dvojitý d, 8 Hz, 2 Hz), 7,35 (1H, dvojitý d, 8,5 Hz, 2 Hz), 6,98 (1H, d, 8 Hz), 6,87 (1H, d, 2 Hz), 6,81 (1H, d, 8,5 Hz), 5,81 (1H, s), 1,49 (6H, s).

5 Hmotové spektrum (EI): 404 (M^+).

Příklad 54

10 352 mg 4-[5-(3-methylfenyl)-2-pyridyl]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 243 mg m-chlorperbenzoové kyseliny. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a potom se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Směs se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 a samotného ethylacetátu
15 jako elučního činidla. Takto se získá pěna, která se trituruje s diethyletherem, přičemž se získá pevná látka. Tato pevná látka se odfiltruje a překrystaluje se z methyl-terc.butyletheru. Získá se 93 mg 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(3-methylfenyl)pyridin-1-oxidu o teplotě tání 163 až 165 °C.

20 4-[5-(3-methylfenyl)-2-pyridyl]-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril, který se používá jako výchozí látka, se připravuje z 4-(5-jod-2-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitrilu a m-tolyltrimethylcínu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 42, odst. (B).

25 Následující příklady ilustrují typické farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny získané postupem podle předloženého vynálezu:

Příklad A

30

Tablety obsahující dále uvedené složky lze připravit obvyklým způsobem:

složky		na 1 tabletu
35	sloučenina vzorce I	5 mg
	laktóza	125 mg
	kukuřičný škrob	65 mg
	mastek	4 mg
	hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 mg
40	celková hmotnost tablety	200 mg

Příklad B

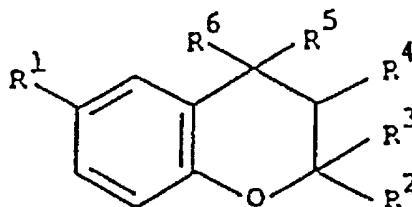
45 Kapsle obsahující dále uvedené složky lze připravit obvyklým způsobem:

složky		na 1 kapsli
50	sloučenina vzorce I	10 mg
	laktóza	165 mg
	kukuřičný škrob	20 mg
	mastek	5 mg
	celková hmotnost kapsle	200 mg

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Deriváty benzopyranu obecného vzorce I



(I)

10

kde

R¹ představuje atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu, halogenbenzoylskupinu, karbamoylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

15

R² představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu;

20

R³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

25

R⁴ a R⁵ představuje každý jednotlivě atom vodíku nebo R⁴ představuje hydroxyskupinu a R⁵ představuje vodík nebo R⁴ a R⁵ představují společně vazbu uhlík-uhlík; a

30

R⁶ představuje 2-hydroxyfenylskupinu, šestičlennou monocyklickou N-heteroarylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo bicyklickou N-heteroarylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího chinolylskupinu nebo isochinolylskupinu, nesoucí N-oxidovou skupinu v poloze 2, přičemž

35

výše uvedená monocyklická nebo bicyklická heteroarylskupina popřípadě obsahuje jeden nebo větší počet, až do maximálního stupně substituce, přídavných substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího halogen, aminoskupinu, hydroxyskupinu, benzyloxy-skupinu, fenylskupinu, alkylfenylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části;

a farmaceuticky použitelné adiční soli derivátů vzorce I, které mají bázičský charakter, s kyselinami.

40

2. Deriváty benzopyranu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R¹ představuje atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo karbamoylovou skupinu, R² a R³ představuje vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R⁴ a R⁵ představuje vždy atom vodíku nebo společně představují vazbu uhlík-uhlík.

45

3. Deriváty benzopyranu podle nároků 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R^1 představuje nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.
4. Deriváty benzopyranu podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^1 představuje nitroskupinu, kyanoskupinu nebo acetylovou skupinu.
5. Deriváty benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 představuje vždy alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.
6. Deriváty benzopyranu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 představuje vždy methylovou skupinu.
7. Deriváty benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 obecného vzorce I, kde R^4 a R^5 představuje vždy atom vodíku nebo R^4 a R^5 představují společně vazbu uhlík–uhlík.
8. Deriváty benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 obecného vzorce I, kde R^6 představuje N–heteroarylovou skupinu definovanou v nároku 1 obsahující v poloze 2 N–oxidovou skupinu.
9. Deriváty benzopyranu podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^6 představuje 2–pyridyl–N–oxidovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, fenylovou skupinou, alkylfenylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.
10. Deriváty benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde R^1 představuje nitroskupinu, kyanoskupinu nebo acetylovou skupinu, R^2 a R^3 představuje vždy methylovou skupinu, R^4 a R^5 představuje vždy atom vodíku nebo R^4 a R^5 představují společně vazbu uhlík–uhlík a R^6 představuje 2–pyridyl–N–oxidovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, fenylovou skupinou, alkylfenylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.
11. Derivát benzopyranu podle nároku 1, kterým je 2–(3,4–dihydro–2,2–dimethyl–6–nitro–2H–1–benzopyran–4–yl)–pyridin–N–oxid.
12. Derivát benzopyranu podle nároku 1, kterým je 2–(6–acetyl–3,4–dihydro–2,2–dimethyl–2H–1–benzopyran–4–yl)–pyridin–N–oxid.
13. Derivát benzopyranu podle nároku 1, kterým je 2–(6–kyan–3,4–dihydro–2,2–dimethyl–2H–1–benzopyran–4–yl)–pyridin–N–oxid.
14. Derivát benzopyranu podle nároku 1, kterým je 2–(6–kyan–3,4–dihydro–2,2–dimethyl–2H–1–benzopyran–4–yl)–5–fenylpyridin–N–oxid.
15. Derivát benzopyranu podle nároku 2 zvolený ze souboru zahrnujícího
 - 2–(6–acetyl–3,4–dihydro–2,2–dimethyl–2H–1–benzopyran–4–yl)–3–methylpyridin–N–oxid,
 - 2–(3,4–dihydro–2,2–dimethyl–6–nitro–2H–1–benzopyran–4–yl)–3–methylpyridin–N–oxid,
 - 2–(6–kyan–2,2–dimethyl–2H–1–benzopyran–4–yl)–pyridin–N–oxid,

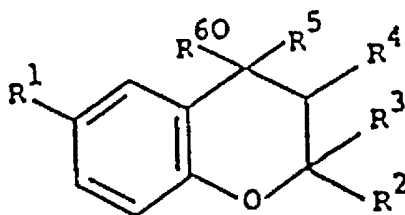
2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-methylthio-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 5 2-(3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-methylsulfonyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 10 2-(6-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-[6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-6-(methoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 15 2-(6-karbamoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyrimidin-1-oxid,
 20 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxid,
 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)chinolin-1-oxid a
 4-(2-hydroxyfenyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-karbonitril.

16. Derivát benzopyranu podle nároku 1 zvolený ze souboru zahrnujícího

2-(6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 30 2-(2,2,6-trimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-[6-(trifluormethyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]-pyridin-N-oxid,
 35 2-[6-(terc.butyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-(6-benzoyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 40 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 45 2-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-jodbenzoyl)-2H-1-benzopyran-4-yl]pyridin-N-oxid,
 2-(6-kyan-2-ethyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 50 2-(6-acetyl-2-methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 2-chlor-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
 4-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,

- 2-amino-6-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 2-amino-6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 5 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-methylpyridin-N-oxid,
- 10 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(methoxykarbonyl)pyridin-N-oxid,
- 5-amino-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 15 5-amino-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-hydroxypyridin-N-oxid,
- 5-chlor-2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 20 5-chlor-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-fenylpyridin-N-oxid,
- 25 2-(6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-methylpyridin-N-oxid,
- 30 2-(6-brom-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 2-(6-kyan-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-5-(4-methylfenyl)pyridin-N-oxid,
- 35 2-(6-acetyl-2-methyl-2-fenyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 5-benzyloxy-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- rac.-trans-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 40 rac.-cis-2-(6-kyan-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid,
- 45 6-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridimidin-1-oxid,
- 4-(6-acetyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinol,
- 4-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-3-pyridinol,
- 50 (-)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid a
- (+)-2-(6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)pyridin-N-oxid.

17. Sloučenina obecného vzorce II



(II)

5

kde

R^1 představuje atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu, halogenbenzoylskupinu nebo karbamoylovou skupinu;

10

R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu;

15

R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

R^4 a R^5 představuje každý jednotlivě atom vodíku nebo R^4 představuje hydroxyskupinu a R^5 představuje vodík nebo R^4 a R^5 představují společně vazbu uhlík–uhlík; a

20

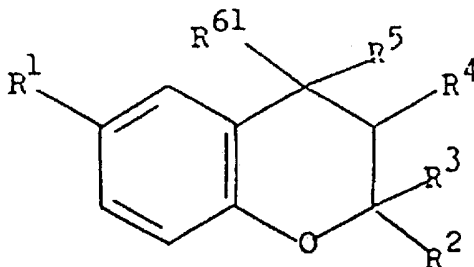
R^{60} představuje šestičlennou monocyklickou N–heteroarylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo bicyklickou N–heteroarylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího chinolylskupinu a isochinolylskupinu, nesoucí v poloze 2 hydroxyskupinu, přičemž tato monocyklická nebo bicyklická heteroarylskupina je substituována alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku;

25

jako meziprodukt pro výrobu derivátů benzopyranu obecného vzorce I podle nároku 1.

30

18. Sloučenina obecného vzorce III



(III)

35

kde

R^1 představuje atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

40

benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu, halogenbenzoylskupinu nebo karbamoylovou skupinu;

5 R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku;

10 R^4 a R^5 představuje každý jednotlivě atom vodíku nebo R^4 představuje hydroxyskupinu a R^5 představuje vodík nebo R^4 a R^5 představují společně vazbu uhlík–uhlík; a

15 R^{61} představuje šestičlennou monocyklickou N–heteroarylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo bicyklickou N–heteroarylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího chinolylskupinu a isochinolylskupinu, nesoucí v poloze 2 hydroxyskupinu, přičemž tato monocyklická nebo bicyklická heteroarylskupina popřípadě obsahuje jeden nebo větší počet, až do maximálního počtu, přídatných substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího halogen, aminoskupinu, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, fenylskupinu, alkylfenylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části;

jako meziprodukt pro výrobu derivátů benzopyranu obecného vzorce I podle nároku 1.

25 **19.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 nebo farmaceuticky použitelná adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou k použití jako terapeuticky účinná látka.

30 **20.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 nebo farmaceuticky použitelná adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou k použití jako léčivo pro léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva.

35 **21.** Farmaceutický prostředek k léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 nebo farmaceuticky použitelnou adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou a terapeuticky inertní excipient.

40 **22.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16 nebo farmaceuticky použitelné adiční soli takového derivátu, který je bazický, s kyselinou pro použití k výrobě léčiva k léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva.

45 **23.** Derivát benzopyranu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 a R^6 mají význam uvedený v nároku 1, přičemž však R^1 nepředstavuje trifluormethylskupinu, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu a halogenbenzoylskupinu, R^2 nepředstavuje fenylskupinu a R^4 nepředstavuje hydroxyskupinu a farmaceuticky použitelné adiční soli derivátů vzorce I, které mají bazický charakter, s kyselinami.

50 **24.** Sloučeniny podle nároku 17 obecného vzorce II, kde R^1 až R^5 a R^{60} mají význam uvedený v nároku 17, přičemž však R^1 nepředstavuje trifluormethylskupinu, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu a halogenbenzoylskupinu, R^2 nepředstavuje fenylskupinu a R^4 nepředstavuje

hydroxyskupinu jako meziprodukty pro výrobu derivátů benzopyranu obecného vzorce I podle nároku 23.

- 5 **25.** Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce III, kde R^1 až R^5 a R^{61} mají význam uvedený v nároku 18, přičemž však R^1 nepředstavuje trifluormethylskupinu, benzoylskupinu, nitrobenzoylskupinu a halogenbenzoylskupinu, R^2 nepředstavuje fenylskupinu a R^4 nepředstavuje hydroxyskupinu, jako meziprodukty pro výrobu derivátů benzopyranu obecného vzorce I podle nároku 23.
- 10 **26.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 2 až 16 a 23 nebo farmaceuticky použitelná adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou k použití jako terapeuticky účinná látka.
- 15 **27.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 2 až 16 a 23 nebo farmaceuticky použitelná adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou k použití jako léčivo pro léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva.
- 20 **28.** Farmaceutický prostředek k léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 2 až 16 a 23 nebo farmaceuticky použitelnou adiční sůl takového derivátu, který je bazický, s kyselinou a terapeuticky inertní excipient.
- 25 **29.** Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv z nároků 2 až 16 a 23 nebo farmaceuticky použitelné adiční soli takového derivátu, který je bazický, s kyselinou pro použití k výrobě léčiva k léčení nebo prevenci hypertenze, městnavého selhání srdce, anginy pectoris, periferního a cerebrálního vaskulárního onemocnění a onemocnění hladkého svalstva.

30

Konec dokumentu

35