

676/91

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

Ciklopropakromén-származékok valamint gyógyászatilag
elfogadható sóik

SUNTORY LIMITED, OSAKA, Japán

A bejelentés napja: 1991. 02. 28.

Elsőbbsége: 1990. 06. 06. (147710/1990) Japán

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű ciklopropakromén-
származékok - a képletben

n értéke 2 - 5;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 - 5
szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 7 - 10 szénato-
mos aralkilcsoport, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt morfolino-, tio-
-morfolino-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidi-
nil-, piperazinil-, homopiperazinil-, N-alkil-piperazi-
nil-, N-alkil-homopiperazinil-, N-hidroxi-alkil-pipera-
zinil- vagy pirrolidin-csoportot alkot, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal és egy további szénatommal
együtt - amely a nitrogénatomhoz kapcsolódik - pirroliti-
dinil-csoportot alkot;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyet-
tesített alkoxicssoport;

B¹ és B² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyettesített alkoxicsoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, akkor a két benzolgyűrűn lévő A^1 , A^2 , B^1 és B^2 szubsztituensek jelentése hidrogénatom, különben legalább az egyik benzolgyűrűn lévő két szubsztituens jelentése hidrogénatomtól eltérő - valamint gyógyászatilag elfogadható sóik.

676/91

57759--

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

MIZO: COTD 311/94
 COTD 405/12 COTD 413/12
 AGIN 31/35

Ciklopropakromén-származékok valamint gyógyászatiilag
 elfogadható sóik

SUNTORY LIMITED, OSAKA, Japán

Feltalálók:

TATSUOKA Toshio, Hyogo-ken,

NOMURA Kayoko, Osaka,

Japán

A bejelentés napja: 1991. 02. 28.

Elsőbbsége: 1990. 06. 06. (147710/1990) Japán

A találmány tárgyát új (I) általános képletű ciklopropakromén-származékok valamint gyógyászatilag elfogadható sóik képezik.

A találmány szerinti vegyületek széles körben alkalmazhatók az agy szervi és funkciós rendellenességeinek a kezelésére.

Élő agysejtek intracelluláris környezetüket a körülvevő környezettől (extracelluláris folyadék) függően különböző módon tartják meg. Ezeknek a különbségeknek a fenntartása állandó energiatermelést és energiaellátást kíván meg. Az agyi idegsejtek számára szükséges energia nagy részét az oxigén és a glükóz szállítja. Ezeket az energiaforrásokat, amelyek lényegében nem az agyban tárolódnak, a vér szolgáltatja.

Ha az agyban valamilyen zavar jön létre az oxigén- vagy glükóz ellátás megszakadása következtében, általában lépésről lépésre metabolikus energia hiány lép fel, és a sejtek fokozatosan elvesztik funkciójukat, és lényegében szerkezeti leépülés megy végbe, és így normál funkciójukat nem tudják ellátni.

Az agy jó kifejezett mechanizmussal rendelkezik a saját véredényeinek véráramlásának szabályozásában, és így stabil energiaellátást biztosít az agyi szöveteknek, és állandóan tartja az extracelluláris környezeti körülményeket.

Az agyi véredények zavarainak a belső kezelésére különböző hatóanyagokat, így agyi vérkeringést javító szereket, agyi értágítókat, agyi metabolizmust elősegítő szereket próbáltak ki. Ezek a hatóanyagok azonban alapvetően nem javítják a neuro-

tikus vagy pszichés szimptómákat, annak ellenére, hogy a szubjektív szimptómákat javítják.

Vizsgálatokat végeztünk olyan hatóanyagok megtalálására, amelyekkel az agyban fellépő különböző zavarokból keletkező tünetek kezelhetők, illetve ezek állapota javítható. Azt tapasztaltuk, hogy a találmányunk szerinti új ciklopropakromén-származékok és sóik rendkívül hatásosak az agyi idegsejtekben a különböző oxigén csökkenés következtében fellépő rendellenességek (cerebrális anoxia) kezelésében.

A találmányunk szerinti új ciklopropakromén-származékok kiváló agyi hatásúak, a kísérletek alapján javítják különböző agyi anoxémiás rendellenességben szenvedő állatoknak az aktivitását már alacsony adagolási mennyiségben is, és így a vegyületek hatásosak a szervi és funkcionális rendellenességek csökkentésében és kezelésében.

A találmányunk szerinti ciklopropakromén-származékokat az (I) általános képlet ábrázolja. Ebben

n értéke 2 - 5;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 7 - 10 szénatomos aralkilcsoport, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt morfolino-, tio-morfolino-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidinil-, piperazinil-, homopiperazinil-, N-alkil-piperazinil-, N-alkil-homopiperazinil-, N-hidroxi-alkil-piperazinil- vagy pirrolidin-csoportot alkot, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal és egy további szénatommal

együtt - amely a nitrogénatomhoz kapcsolódik - pirrolitidinil-csoportot alkot;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyettesített alkoxicssoport;

B¹ és B² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyettesített alkoxicssoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ és R² jelentése hidrogénatom, akkor a két benzolgyűrűn lévő A¹, A², B¹ és B² szubsztituensek jelentése hidrogénatom, különben legalább az egyik benzolgyűrűn lévő két szubsztituens jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A halogénatom kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

Az n értéke 2 - 4, előnyösen 2 vagy 3.

R¹ és R² jelentésében az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó láncú. Előnyösek az 1 - 3 szénatomos csoportok, így a metil- és az etilcsoport.

R¹ és R² jelentésében az aralkilcsoport például benzil- vagy fenetilcsoport.

Ha R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt N-alkil-piperazinil-csoportot vagy N-hidroxil-alkil-piperazinil-csoportot jelent, az alkilcsoport például metil-, etil- vagy propilcsoport.

Ha A¹, A², B¹ és B² alkoxicssoportot jelent, ez előnyösen 1 - 10 szénatomos. Ha az alkoxicssoport helyettesített, a szubsztituens lehet például fenil- vagy piridilcsoport.

A találmányunk szerinti vegyületek különböző izomerekként lehetnek jelen, mint azt az (Ia), (Ib), (Ic) és (Id) képlet szemlélteti. Lehetséges két geometriai izomer (E-alak és Z-alak) az oxim szerkezeti részben, és ezen kívül minden geometriai izomernek két optikai izomerje lehetséges. Az izomereket ismert módon például átkristályosítással, oszlopkromatográfián, vékonyrétegkromatográfián, nagynyomású folyadékkromatográfián vagy az optikai izomerek elválasztására szokásos vegyületekkel választhatjuk el.

Az (I) általános képletű vegyületeket az Sho-62-198 676 számú japán közrebocsátási iratban leírtak szerint, az a) reakcióvázlatnak megfelelően szintetizálhatjuk.

Ennek megfelelően a (II) általános képletű vegyületet hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatjuk piridinban, és állítjuk elő a (III) általános képletű vegyületeket. A (III) általános képletű vegyületeket ezután az (V) általános képletű amino-halogeniddel - a képletben R^1 , R^2 jelentése és n értéke a megadott és X jelentése halogénatom - kondenzáljuk és állítjuk elő így az (I) általános képletű vegyületeket.

Egy másik módszer szerint a (III) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű bifunkciós vegyülettel - a képletben

n értéke a fentiekben megadott és

X^1 jelentése halogénatom és

X^2 jelentése halogénatom vagy etilén-oxid-csoport -

kondenzáljuk, és így a (IV) általános képletű vegyületeket állítjuk elő. A (IV) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő aminnal reagáltatjuk, és állítjuk így elő az (I) általános képletű vegyületeket.

Az előzőekben említett szintézisben kiindulási vegyületként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek ismertek [irodalom: P. Bennett és munkatársai J. Chem. Soc., Perkin Trans., I, 2990 (1979)], vagy pedig ismert módon szintetizálhatók.

A találmány szerinti vegyületek alacsony toxicitásúak és önmagukban vagy sóik formájában gyógyászati készítményekké formálhatók. A sók lehetnek szervetlen savakkal képzett sók, így hidrokloridok, szulfátok, nitrátok, foszfátok, vagy szerves savakkal képzett sók, így acetátok, propionátok, butirátok, oxalátok, malonátok, szukcinátok, maleátok, fumarátok, tartarátok, citrátok, malátok, p-toluolszulfonátok vagy metánszulfonátok, vagy alkálifémsók, így nátrium- vagy káliumsók, és ebben az esetben A^1 vagy A^2 jelentése az (I) általános képletben hidroxilcsoport. A hatóanyagot például adott esetben a szokásos töltőanyagokkal, és egyéb anyagokkal megfelelő készítményekké, így kapszulákká, tablettákká, injekciókká formálhatjuk, és ezeket orálisan vagy nem orálisan adagoljuk. A készítményeket előállíthatjuk a következő módszerek szerint: A poralakú hatóanyagot összekeverjük a töltőanyaggal, így laktózzal, keményítővel vagy ennek származékával, vagy cellulóz-származékkal, majd a keveréket zselatin kapszulákba töltjük. A tablettát előállíthatjuk a hatóanyagnak

az említett töltőanyagokkal, kötőanyaggal, így nátrium-karboxi-metil-cellulózzal, alginsavval, gumiarábikummal és vízzel való összekeverésével, adott esetben gyúrással, granulátumokká való formálásával, kötőanyagnak, így talkumnak vagy sztearinsavnak a keverékhez való adagolásával, majd a kapott keveréknek a szokásos tablettázógépeken való tablettázásával. Nem orális adagolás esetén injekciók előállítása céljából a hatóanyagot oldási segédanyaggal steril desztillált vízben vagy steril fiziológiai sóoldatban oldjuk, majd az oldatot ampullába zárjuk, és így kapjuk az injekciós készítményt. A készítmény tartalmazhat stabilizátort vagy pufferanyagot kívánt esetben.

A következő referencia példákban és példákban a találmányunk szerinti hatóanyag előállítását szemléltetjük. Először a referencia példákat soroljuk fel, ebben a hatóanyag szintetizálásához szükséges kiindulási vegyületek előállítását mutatjuk be. A referencia példákban két számot adunk meg, az első szám megfelel a (II) - (IV) általános képletnek [a II-1. referencia példa a (II) általános képletű vegyület előállítását szemlélteti].

II-1. referencia példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén-7-(1H)-on

(II-1) képletű vegyület

100 ml dimetil-szulfoxidban feloldottunk 6,78 g (30,8 mmól) trimetil-szulfoxónium-jodidot, és a kapott oldathoz kis részletekben hozzáadtunk 1,24 g (30,8 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió). A reakcióelegyet a hidrogénfej-

lődés befejeződéséig kevertük. A dimetil-szulfoxidos oldatban feloldottunk 5,82 g (20,5 mmól) 6,7-dimetoxi-flavont, majd hozzáadtuk a reakcióelegyhez, és az így kapott reakcióelegyet 4 órán át kevertük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután jég/víz elegyre öntöttük és dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szűrés után a szűrletet bepárooltuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottuk, eluálószerként hexán/etil-acetát (70:30) elegyét alkalmazva. Így 2,72 g (44,8 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

II-2. - II-7. referencia példák

A II-1. referencia példában leírtak szerint szintetizáltuk a következő vegyületeket:

1a,7a-dihidro-3,4-dimetoxi-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-2. referencia példa)

4,5-diklór-1a,7a-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-3. referencia példa)

4,5-dibenziloxi-1a,7a-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-4. referencia példa)

1a-(3,4-diklór-fenil)-1a,7a-dihidrociklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-5. referencia példa)

1a,7a-dihidro-1a-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-6. referencia példa)

1a,7a-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén-7(1H)-on (II-7.

referencia példa).

A II-1. - II-7. referencia példa szerinti vegyületek fizikai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. Táblázat

Ref. peia	Képlet	o. p. (°C)	I R	N M R
II - 1	(II-1) képletű csoport	146 - 149	3000 2940 1665 1610 1500 1470 1455 1420 1380 1280 1200 1165 1080 1030 1000 960 810 755 695	1, 66(l, 1H, J=6, 6Hz) 2, 01(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 47(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 90(s, 3H), 3, 71(s, 3H) 6, 52(s, 1H) 7, 31-7, 49(m, 6H)
II - 2	(II-2) képletű csoport	105 - 112	2920 1670(br) 1625(br) 1595 1498 1440 1420 1350 1280 1260 1120 1080 995 780	1, 73(l, 1H, J=6, 6Hz), 2, 00-2, 08(m, 1H) 2, 50(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 9Hz) 3, 90(s, 3H), 3, 94(s, 3H) 6, 71(d, 1H, J=8, 6Hz) 7, 3-7, 5(m, 5H) 7, 71(d, 1H, J=8, 6Hz)
II - 3	(II-3) képletű csoport	108 - 115	1675 1598 1550 1445 1405 1260 1220 1120 975 940 890 855 830 680	1, 54(l, 1H, J=6, 6Hz) 2, 10(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 53(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 7, 21(s, 1H), 7, 3-7, 5(m, 5H) 8, 00(s, 1H)

Ref. példa	Képlet	Op. (°C)	I R	N M R	
II - 4	(II-4) képletű csoport	124 - 125	1660 1500 1370 1200 1000 820 740	1610 1445 1270 1080 865 760 695	1, 64(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 99(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 44(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 5, 15(s, 2H), 5, 18(s, 2H) 6, 56(s, 1H) 7, 28-7, 49(m, 16H)
II - 5	(II-5) képletű csoport	101 - 103	1665 1460 1318 1120 960	1600 1368 1190 1020	1, 78(t, 1H, J=6, 6Hz) 2, 02(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 9Hz) 2, 52(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 9Hz) 7, 05-7, 15(m, 2H) 7, 2-7, 3(m, 1H) 7, 45-7, 6(m, 3H) 7, 93(dd, 1H, J=1, 3Hz & 7, 9Hz)
II - 6	(II-6) képletű csoport	107 - 110	2850 1630 1500 1405 1260 1120 740	1680 1575 1440 1330 1140 1010	1, 70(t, 1H, J=6, 6Hz) 2, 03(dd, 1H, J=6, 6Hz & 11, 2Hz) 2, 50(dd, 1H, J=6, 6Hz & 11, 2Hz) 3, 91(s, 3H), 3, 92(s, 3H) 6, 88-7, 54(m, 6H) 7, 94(dd, 1H, J=2, 0Hz & 7, 9Hz)

Ref. példa	Képlet	o. p. (°C)	I R	N M R	
II - 7	(II-7) képletű csoport	59, 0-60, 0	3050 1670 1605 1460 1320 1220 1025 750	2900 1640 1575 1380 1235 1130 960 690	1, 73(t, 1H, J=6, 6Hz) 2, 06(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 2Hz) 2, 55(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 2Hz) 7, 03-7, 95(m, 9H)

III-1. referencia példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-7(1H)-hidroxi-imino-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

(III-1) képletű vegyület

50 ml piridinben feloldottunk 500 mg (1,69 mmól) II-1. referencia példa szerinti vegyületet, és az oldathoz hozzáadtunk 469 mg (6,76 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot, majd a reakcióelegyet 1 órán át 100 °C hőmérsékleten kevertük. A kapott reakcióelegyet bepároltuk, vízzel hígítottuk és kloroformmal extraháltuk. A kloroformos extraktumot vízzel mostuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szűrés után a szűrletet bepároltuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottuk, eluálószerként hexán/etil-acetát (2:1) elegyét alkalmazva. Így 492 mg (93,6 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

III-2. - III-7. referencia példák

A III-1. referencia példában leírtak szerint szintetizáltuk a következő vegyületeket:

1a,7a-dihidro-3,4-dimetoxi-7(1H)-hidroxi-imino-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén (III-2. referencia példa);

4,5-diklór-1a,7a-dihidro-7(1H)-hidroxi-imino-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén (III-3. referencia példa);

4,5-dibenziloxi-1a,7a-dihidro-7(1H)-hidroxi-imino-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén (III-4. referencia példa);

1a-(3,4-diklór-fenil)-1a,7a-dihidro-7(1H)-hidroxi-imino-ciklopropa[b]kromén (III-5. referencia példa);

1a,7a-dihidro-1a-(3,4-dimetoxi-fenil)-7(1H)-hidroxi-imino-
-ciklopropa[b]kromén (III-6. referencia példa);

1a,7a-dihidro-7(1H)-hidroxi-imino-1a-fenil-
-ciklopropa[b]kromén (III-7. referencia példa).

A III-1 - III-7. referencia példák szerinti vegyületek
fizikai jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Ref. példa	Képlet	o. p. (°C)	I R	N M R
III - 1	(III-1) képletű csoport	194 - 195	3200 2820 1615 1505 1440 1420 1380 1305 1255 1210 1160 1080 1035 1010 900 840 765 690	1, 60 (t, 1H, J=6, 6Hz) 2, 13 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 92 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 89 (s, 3H), 3, 92 (s, 3H) 6, 56 (s, 1H) 7, 27-7, 58 (m, 6H)
III - 2	(III-2) képletű csoport	152 - 153	3200 2910 1640 1600 1495 1450 (br) 1422 1375 1335 1280 1255 1220 1140 1105 1090 1015 960 855 825 750 715	1, 66 (t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 92 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 14 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 89 (s, 6H) 6, 62 (d, 1H) 7, 77 (m, 1H) 7, 25-7, 55 (m, 5H)
III - 3	(III-3) képletű csoport	136, 5 - 137, 5	1625 1405 1200 (br)	1, 60 (t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 94 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 08 (dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 7, 13 (s, 1H) 7, 25-7, 5 (m, 5H) 7, 87 (s, 1H)

Ref. példa	Képlet	o. p. (°C)	I R	N M R	
III - 4	(III-4) képletű csoport	160 - 161	3100 1610 1440 1300 1200 1080 1000 900 750	2850 1500 1375 1250 1170 1040 930 840 690	1, 62(l, 1H, J=6, 6Hz) 2, 08(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 2, 90(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 5, 06(s, 2H), 5, 12(s, 2H) 6, 57(s, 1H) 7, 22-7, 54(m, 16H)
III - 5	(III-5) képletű csoport	119 - 120	1625 1375 1220 1105 978	1460 1310 1125 1022 900	1, 68(l, 1H, J=6, 6Hz) 1, 88(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 11(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 6, 95-7, 05(m, 2H) 7, 2-7, 4(m, 2H) 7, 4-7, 5(m, 1H) 7, 59(d, 1H, J=2, 0Hz) 7, 77(dd, 1H, J=2, 0Hz & 8, 2Hz)
III - 6	(III-6) képletű csoport	154 - 156	3430 2840 1605 1460 1380 1260 1175 1025 910	2950 1630 1515 1415 1320 1235 1140 980 760	1, 60(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 91(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 08(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 90(s, 3H), 3, 92(s, 3H) 6, 87-7, 33(m, 6H) 7, 77(dd, 1H, J=1, 3Hz & 7, 9Hz)

Ref. példa	Képlet	o. p. (°C)	I R	N M R
III - 7	(III-7) képletű csoport	114-115	3250 2930 1600 1480 1380 1300 1220 1035 915 735	1, 65(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 93(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 2Hz) 3, 13(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 2Hz) 6, 96-7, 79(m, 9H) 8, 62(s, 1H)

IV-1. referencia példa

**7(1H)-(2-Klór-etiloxi-imino)-4,5-dimetoxi-1a,7a-
-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén**

(IV-1) képletű vegyület

20 ml dioxánban feloldottunk 300 mg III-1. referencia példa szerinti vegyületet, és az oldathoz hozzáadtunk 57,9 mg (1,5 ekvivalens) nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió). A kapott reakcióelegyhez 0,482 ml (6 ekvivalens) 1-bróm-2-klór-etánt adtunk, és a reakcióelegyet 5 órán át keverés közben 100 °C hőmérsékleten melegítettük, majd bepároltuk. A visszamaradó anyagot vízzel hígítottuk és dietil-éterrel extraháltuk. A dietil-éteres fázist vízzel mostuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szűrés után a szűrletet bepároltuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásán tisztítottuk, eluálószerként hexán/etil-acetát (85:15) elegyét alkalmazva. Így 275 mg (76,3 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

IV-2. referencia példa

**7(1H)-(3-Klór-propiloxi-imino)-4,5-dimetoxi-1a,7a-
-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén**

A cím szerinti vegyületet a III-1. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a IV-1. referencia példában leírtak szerint.

A IV-1. és a IV-2. referencia példák szerinti vegyületek fizikai jellemzőit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat

Ref. példa	Képlet	o.p. (°C)	I R	N M R
IV - 1	(IV-1) képletű csoport	o1aJ	2950 2840 1605 1500 1455 1425 1260 1220 1200 1170 1085 1035 860 805 760 695	1, 57(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 89(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 02(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 81(t, 2H, J=5, 9Hz) 3, 87(s, 3H), 3, 90(s, 3H) 4, 40(t, 2H, J=5, 9Hz) 6, 50(s, 1H) 7, 21-7, 49(m, 6H)
IV - 2	(IV-2) képletű csoport	o1aJ	2920 1620 1600 1500 1465 1450 1420 1370 1300 1255 1210 1195 1160 1080 1035 865 805 755 690	1, 56(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 87(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 2, 22(1, 2H, J=6, 6Hz) 2, 94(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 3, 69(t, 2H, J=6, 6Hz) 3, 87(s, 3H), 3, 90(s, 3H) 4, 32(t, 2H, J=6, 6Hz) 6, 49(s, 1H) 7, 23-7, 48(m, 6H)

1. példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-7(1H)-(2-metil-amino-etil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-OCH_3$;

$A^2 = 5-OCH_3$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = NHCH_3$; és $n = 2$]

(1) képletű vegyület

10 ml dioxánban feloldottunk 270 mg IV-1. referencia példa szerinti vegyületet és a kapott oldathoz hozzáadtunk 10 ml dioxános telített mono-metil-amin-oldatot. A reakcióelegyet zárt csőben melegítettük 17 órán át 100 °C hőmérsékleten, majd a dioxánt desztillálással eltávolítottuk. A visszamaradó anyaghoz vizet és vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk, és a visszamaradó anyagot metilén-kloriddal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szűrés után a szűrletet bepároltuk és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottuk, eluálószerként metilén-klorid/metanol (9:1) elegyét alkalmazva. Így 165 mg (62,0 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

A kapott vegyületet ismert módon L-tartarátsójjá alakítottuk.

2. példa

4,5-Diklór-1a,7a-dihidro-7(1H)-(2-dimetil-amino-etil-oxi-
-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-Cl$;

$A^2 = 5-Cl$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; és $n = 2$]

(2) képletű vegyület

7 ml tetrahidrofuránban feloldottunk 95 mg (0,3 mmól) III-
3. referencia példa szerinti vegyületet, és az oldathoz hozzá-
adtunk 18 mg (0,45 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os olajos disz-
perzió), majd a reakcióelegyet 45 percig kevertük szobahőmér-
sékleten. A kapott reakcióelegyhez 128 mg (1,19 mmól) dimetil-
-amino-etil-kloridot adtunk, és a reakcióelegyet 17 órán át
visszafolyatás közben forraltuk. A kapott reakcióelegyet be-
pároltuk, és a visszamaradó anyagot jég/víz eleggyel hígítottuk
és dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk és
vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szűrés után a
szűrletet bepároltuk, és a visszamaradó anyagot semleges szili-
kagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottuk, eluálószerként
metilén-klorid/metanol (95:5) elegyét alkalmazva. Így 112 mg
(99,0 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

A kapott vegyületet ismert módon maleátsójává alakítottuk.
A maleátsó fizikai jellemzőit a 4. táblázat tartalmazza.

3. példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-7(1H)-(2-dimetil-amino-etil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-OCH_3$;

$A^2 = 5-OCH_3$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; és $n = 2$]

A cím szerinti vegyületet a III-1. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

4. példa

1a-(3,4-Diklór-fenil)-1a,7a-dihidro-7(1H)-(2-dimetil-amino-etil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = H$;

$A^2 = H$; $B^1 = 3-Cl$; $B^2 = 4-Cl$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; és $n = 2$]

A cím szerinti vegyületet a III-5. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

5. példa

7(1H)-(2-Dietil-amino-etil-oxi-imino)-1a,7a-dihidro-4,5-dimetoxi-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-OCH_3$;

$A^2 = 5-OCH_3$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = N(C_2H_5)_2$; és $n = 2$]

A cím szerinti vegyületet a III-1. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

6. példa

4,5-Diklór-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-metil-
-amino-propil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-Cl$;
 $A^2 = 5-Cl$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = NHCH_3$; és $n = 2$]

A cím szerinti vegyületet a III-3. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

7. példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-7(1H)-(3-metil-
-amino-propil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-OCH_3$;
 $A^2 = 5-OCH_3$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = NHCH_3$; és $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a IV-2. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk az 1. referencia példában leírtak szerint.

8. példa

1a-(3,4-Diklór-fenil)-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-metil-
-amino-propil-oxi-imino)-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = H$;
 $A^2 = H$; $B^1 = 3-Cl$; $B^2 = 4-Cl$; $NR^1R^2 = NHCH_3$; és $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-5. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

9. példa

4,5-Diklór-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-etil-
-amino-propil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4\text{-Cl}$;
 $A^2 = 5\text{-Cl}$; $B^1 = \text{H}$; $B^2 = \text{H}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHC}_2\text{H}_5$; és $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-3. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

10. példa

1-(3,4-Diklór-fenil)-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-etil-
-amino-propil-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = \text{H}$;
 $A^2 = \text{H}$; $B^1 = 3\text{-Cl}$; $B^2 = 4\text{-Cl}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHC}_2\text{H}_5$; és $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-5. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

11. példa

1a,7a-Dihidro-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-oxi-imino)-
-3,4-dimetoxi-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén
[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 3\text{-OCH}_3$;
 $A^2 = 4\text{-OCH}_3$; $B^1 = \text{H}$; $B^2 = \text{H}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-2. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

12. példa

4,5-Diklór-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-
-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4\text{-Cl}$;

$A^2 = 5\text{-Cl}$; $B^1 = \text{H}$; $B^2 = \text{H}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-3. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

13. példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dimetoxi-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-
-oxi-imino)-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4\text{-OCH}_3$;

$A^2 = 5\text{-OCH}_3$; $B^1 = \text{H}$; $B^2 = \text{H}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-1. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

14. példa

4,5-Dibenziloxi-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-dimetil-amino-
-propil-oxi-imino)-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4\text{-OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$;

$A^2 = 5\text{-OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; $B^1 = \text{H}$; $B^2 = \text{H}$; $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-4. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

15. példa

1a-(3,4-Diklór-fenil)-1a,7a-dihidro-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-oxi-imino)-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = H$;

$A^2 = H$; $B^1 = 3-Cl$; $B^2 = 4-Cl$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-5. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

16. példa

1a,7a-Dihidro-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-oxi-imino)-1a-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = H$;

$A^2 = H$; $B^1 = 3-OCH_3$; $B^2 = 4-OCH_3$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-6. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

17. példa

1a,7a-Dihidro-4,5-dihidroxi-7(1H)-(3-dimetil-amino-propil-oxi-imino)-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = 4-OH$;

$A^2 = 5-OH$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$; $n = 3$]

20 ml etil-acetátban 48 mg 10 %-os, szénre felvitt palládiumot szuszpendáltunk. A levegőt szivatással hidrogénre cseréltük ki, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 240 mg 14. példa szerinti vegyületet, és a reakcióelegyet szobahőmérsék-

leten kevertük 5 órán át hidrogén légkörben (atmoszférikus nyomás). A kapott reakcióelegyet a 2. példában leírtak szerint dolgoztuk fel, így 67,0 mg (41,5 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

18. példa

7(1H)-(3-amino-propil-oxi-imino)-1a,7a-dihidro-1a-fenil-ciklopropa[b]kromén

[(I) általános képletű vegyület, ahol $A^1 = H$;

$A^2 = H$; $B^1 = H$; $B^2 = H$; $NR^1R^2 = NHCH_3$; $n = 3$]

A cím szerinti vegyületet a III-7. referencia példa szerinti vegyületből szintetizáltuk a 2. referencia példában leírtak szerint.

Az 1-18. példa szerinti vegyületek fizikai jellemzőit a 4. táblázat tartalmazza.

4. Táblázat

Példa	Képlet	o.p. (°C)	I R	NMR	Elemenlízis / MS
1	(1) képletű csoport II _a (1-tartarát)	88—89	2930 2840 1600 1500 1455 1420 1380 1310 1260 1215 1165 1080 1040 860 800 755 695	1, 57(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 88(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 49(s, 3H), 2, 94(t, 2H, J=5, 1Hz) 2, 97(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 87(s, 3H), 3, 89(s, 3H) 4, 31(t, 2H, J=5, 1Hz) 6, 49(s, 1H) 7, 22-7, 49(m, 6H)	L-tartarát 1 H ₂ O Szám.: ^C 55, 96 ^H 6, 01 ^N 5, 22 Kapott: 55, 79 6, 06 4, 91
2	(2) képletű csoport (maleát)	177—179	2940 2820 2760 1615 1465 1402 1280 1235 1122 1035 988 885 760 742	1, 45-1, 55(m, 1H) 1, 90(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 31(s, 6H) 2, 69(t, 2H, J=6, 1Hz) 2, 99(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 25-4, 35(m, 2H) 7, 10(s, 1H) 7, 3-7, 45(m, 5H) 7, 91(s, 1H)	maleát 1/4 H ₂ O Szám.: ^C 56, 31 ^H 4, 82 ^N 5, 47 Kapott: 56, 37 4, 70 5, 43
3	(3) képletű csoport (maleát)	122—125	2920 2800 2750 1600 1500 1445 1415 1250 1205 1190 1160 1080 1030 860 800 750 690	1, 55(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 85(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 32(s, 6H), 2, 70(t, 2H, J=5, 9Hz) 2, 99(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 86(s, 3H), 3, 89(s, 3H) 4, 30(t, 2H, J=5, 9Hz) 6, 49(s, 1H) 7, 25-7, 47(m, 6H)	maleát Szám.: ^C 62, 64 ^H 6, 07 ^N 5, 62 Kapott: 62, 65 6, 17 5, 60

Példa	Képlet	o.p. (°C)	I R	NMR	Elemenálízis / MS
4	(4) képletű csoport	110- 111,5 (maleát)	2940 2830 2780 1318 1480 1460 1380 1310 1205 1128 1105 1028 980 945 815	1, 64(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 83(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 32(s, 6H), 2, 70(t, 2H, J=5, 9Hz) 3, 03(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 25-4, 4(m, 2H) 6, 95-7, 05(m, 2H) 7, 21-7, 36(m, 2H) 7, 46(d, 1H, J=8, 6Hz) 7, 56(d, 1H, J=2, 0Hz) 7, 8-7, 85(m, 1H)	maleát C H N Szám.: 56, 81 4, 77 5, 52 Kapott: 56, 74 4, 66 5, 49
5	(5) képletű csoport	156-157 (citrát)	2950 2810 1615 1600 1500 1460 1450 1420 1255 1210 1080 1035 970 860 800 755 690	1, 07(t, 6H, J=7, 3Hz) 1, 55(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 85(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 66 2, 88(t, 2H, J=6, 2Hz) 2, 98(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 86(s, 3H), 3, 89(s, 3H) 4, 31(t, 2H, J=6, 2Hz) 6, 49(s, 1H) 7, 24-7, 47(m, 6H)	citrát / 2 H, 0 C H N Szám.: 58, 91 6, 43 4, 58 Kapott: 58, 86 6, 28 4, 57
6	(6) képletű csoport	(fumarát) 100-105	3435 2955 2790 1685 1615 1405 1285 1240 1130 985 760 745 705	1, 59(br, 1H) 1, 95(m, 3H) 2, 45(s, 3H) 2, 72(t, 2H, J=7, 3Hz) 2, 96(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 27(m, 2H) 7, 10(s, 1H) 7, 4(m, 5H) 7, 91(s, 1H)	fumarát 1/2H, 0 C H N Szám.: 55, 82 4, 88 5, 43 Kapott: 55, 69 4, 94 5, 18

Példa	Képlet	o.p. (°C)	I R	NMR	Elemenálízis / MS
10	(10) képletű csoport	61-66 (maleát)	3435 2950 2790 1690 1535 1500 1460 1385 1200 1050 1030 865 755 715	1, 10(t, 3H, J=7, 3Hz) 1, 47(br, 1H) 1, 65(t, 1H, J=7, 3Hz) 1, 83(dd, 1H, J=7, 3Hz & 10, 6Hz) 1, 95(m, 2H) 2, 66(q, 2H, J=7, 3Hz) 2, 76(t, 2H, J=7, 3Hz) 2, 98(dd, 1H, J=7, 3Hz & 10, 6Hz) 4, 28(m, 2H) 6, 99(m, 2H) 7, 2(m, 2H) 7, 46(d, 1H, J=7, 9Hz) 7, 56(d, 1H, J=2, 0Hz) 7, 81(d, 1H, J=7, 9Hz)	maleát 1/4H ₂ O C H N Szám.: 57, 10 5, 08 5, 33 Kapott: 56, 95 5, 08 5, 18
11	(11) képletű csoport	85-90 (citrát)	2940 1600 1500 1450 1420 1380 1345 1285 1225 1095 1030 960 795 750 720 690	1, 62(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 8-2, 0(m, 3H) 2, 25(s, 6H) 2, 25-2, 45(m, 2H) 3, 02(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 88(s, 6H) J=6, 3Hz 4, 15-4, 3(m, 2H) 6, 60(d, 1H, J=9, 2Hz) 7, 25-7, 6(m, 6H)	citrát 1/2 H ₂ O C H N Szám.: 58, 28 6, 24 4, 69 Kapott: 58, 50 6, 20 4, 68
12	(12) képletű csoport	181-184 (maleát)	2940 1615 1462 1402 1280 1235 1122 1040 985	1, 5-1, 65(m, 1H) 1, 85-2, 0(m, 3H) 2, 27(s, 6H) 2, 97(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 40(t, 2H, J=7, 3Hz) 4, 24(t, 2H) 7, 10(s, 1H) 7, 3-7, 45(m, 5H) 7, 91(s, 1H)	maleát C H N Szám.: 57, 59 5, 03 5, 37 Kapott: 57, 49 5, 08 5, 34



Példa	Képlet	o.p. (°C)	I R	NMR	Elemenanalízis / MS
13	(13) képletű csoport	131, 0- 132, 5 (maleát)	2950 2860 2820 2770 1605 1505 1465 1420 1375 1310 1260 1215 1200 1160 970 865 805 760 695	1, 57(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 90(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 2, 30-2, 40(m, 2H) 2, 78(s, 6H) 2, 89(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 3, 09-3, 18(m, 2H) 3, 87, 3, 90(s, 3H) 4, 28(t, 2H, J=5, 7Hz) 6, 50(s, 1H) 7, 19(s, 1H) 7, 32-7, 49(m, 5H)	maleát C H N Szám.: 63, 27 6, 29 5, 47 Kapott: 63, 22 6, 25 5, 43
14	(14) képletű csoport	olaj	2930 2860 2800 2760 1600 1500 1440 1370 1300 1255 1200 1165 1080 1035 1020 900 850 735 690	1, 55(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 84(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 1, 96(kvintett), 2H, J=7, 0Hz) 2, 30(s, 6H) 2, 50(t, 2H, J=7, 0Hz) 2, 93(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 21(t, 2H, J=7, 0Hz) 5, 09(s, 4H) 6, 55(s, 1H) 7, 25-7, 48(m, 16H)	MS 448
15	(15) képletű csoport	93—96 (maleát)	2940 2820 2770 1618 1480 1460 1380 1310 1210 1130 1108 1028 980 815	1, 65(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 83(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 1, 88-1, 99(m, 2H) 2, 25(s, 6H) 2, 41(t, 2H, J=7, 3Hz) 3, 00(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 2-4, 27(m, 2H) 6, 95-7, 05(m, 2H) 7, 2-7, 36(m, 2H) 7, 47(d, 1H, J=8, 6Hz) 7, 57(d, 1H, J=2, 0Hz) 7, 82(d, 1H, J=8, 0Hz)	maleát 4/5 H ₂ O C H N Szám.: 56, 04 5, 19 5, 23 Kapott: 55, 85 4, 72 5, 22

Példa	Képlet	α . p. ($^{\circ}\text{C}$)	I R	NMR	Elemenálízis / MS	
16	(16) képletű csoport	ola j	2930 2800 1610 1455 1370 1255 1170 1020 900 800	2750 1510 1405 1305 1220 1140 975 840 760	1, 57(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 83-2, 01(m, 3H) 2, 27(s, 6H) 2, 43-2, 48(m, 2H), 2, 94-3, 07(m, 1H), 3, 89, 3, 93(s, 3H) 4, 25(t, 2H, J=6, 6Hz) 6, 89-7, 36(m, 6H) 7, 83(d, 1H, J=7, 9Hz)	MS 396 (M^{+})
17	(17) képletű csoport	ola j	3350 1600 1450 1250 1115 1015 900 810 725	2940 1500 1380 1160 1060 980 870 755 695	1, 58(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 83(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 2, 00-2, 12(m, 2H), 2, 66(s, 6H) 2, 88(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 5Hz) 2, 97-3, 03(m, 2H) 4, 17-4, 25(m, 2H) 6, 51(s, 1H) 7, 27-7, 44(m, 6H)	MS 368 (M^{+})
18	(18) képletű csoport	154-160 L-tartarát	2920 1445 1305 1225 1025 860 740	1605 1375 1250 1102 910 755 685	1, 62(t, 1H, J=6, 6Hz) 1, 8-1, 95(m, 3H) 2, 86(t, 2H, J=6, 6Hz) 3, 00(dd, 1H, J=6, 6Hz & 10, 6Hz) 4, 2-4, 35(m, 2H) 6, 93-7, 0(m, 2H) 7, 25-7, 5(m, 6H) 7, 83(dd, 1H)	L-tartarát. 1/2 H ₂ O Szám.: C 59, 09 H 5, 82 N 5, 99 Kapott: : 59, 08 5, 96 6, 01

Vizsgálati példa**Antihipoxiás aktivitás (az agy védelmére kifejtett aktivitás oxigénhiány esetén csökkentett nyomás alatt)**

Hím DDY törzsbe tartozó 22 - 30 g tömegű egereket (7 - 10 egér csoportonként) exszikkátorba helyeztünk, amelynek térfogata mintegy 1 liter, és a belső nyomást vákuum szivattyúval 180 Hgmm-re csökkentettük. 30 perccel a nyomáscsökkentés előtt a vizsgált csoport tagjainak intraperitoneálisan 25 mg/kg mennyiségben a vizsgált vegyület oldatát adagoltuk, míg a kontroll csoport csak oldószert kapott. Vizsgáltuk a túlélési időt, a nyomáscsökkentés kezdetétől addig, amíg a légzés megszűnt. Abban az esetben, ha az állat a hipoxia kezdetétől számítva 15 percnél tovább élt, a túlélési időt 15 percnél tekintettük.

A találmány szerinti vegyületek lényegesen megnyújtották a túlélési időt a kontroll csoportnál tapasztalt időhöz képest.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű ciklopropakromén-származékok -
a képletben

n értéke 2 - 5;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 - 5
szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 7 - 10 szénato-
mos aralkilcsoport, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt morfolino-, tio-
-morfolino-, pirrolidinil-, piperidinil-, homopiperidi-
nil-, piperazinil-, homopiperazinil-, N-alkil-piperazi-
nil-, N-alkil-homopiperazinil-, N-hidroxi-alkil-pipera-
zinil- vagy pirrolidin-csoportot alkot, vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal és egy további szénatommal
együtt - amely a nitrogénatomhoz kapcsolódik - pirroliti-
dinil-csoportot alkot;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyet-
tesített alkoxicssoport;

B¹ és B² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
hidroxilcsoport, halogénatom, vagy adott esetben helyet-
tesített alkoxicssoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ és R² jelentése hidrogénatom,
akkor a két benzolgyűrűn lévő A¹, A², B¹ és B² szubsztituensek
jelentése hidrogénatom, különben legalább az egyik benzolgyűrűn
lévő két szubsztituens jelentése hidrogénatomtól eltérő -
valamint gyógyászatilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 , R^2 , A^1 , A^2 , B^1 és B^2 jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 7 - 10 szénatomos aralkilcsoport és A^1 és A^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, vagy jelentésük halogénatom vagy hidroxilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy 7 - 10 szénatomos aralkilcsoport és B^1 és B^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol B^1 és B^2 jelentése egymástól függetlenül 1 - 5 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 , R^2 , A^1 és A^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

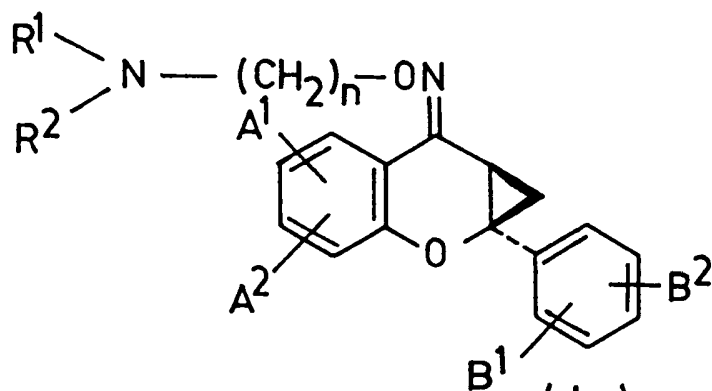
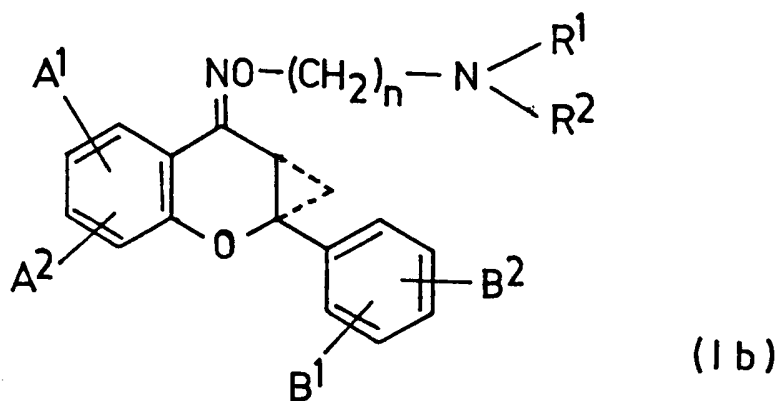
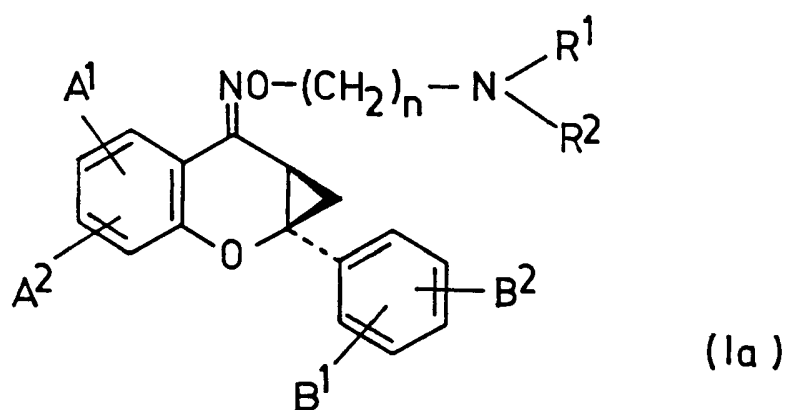
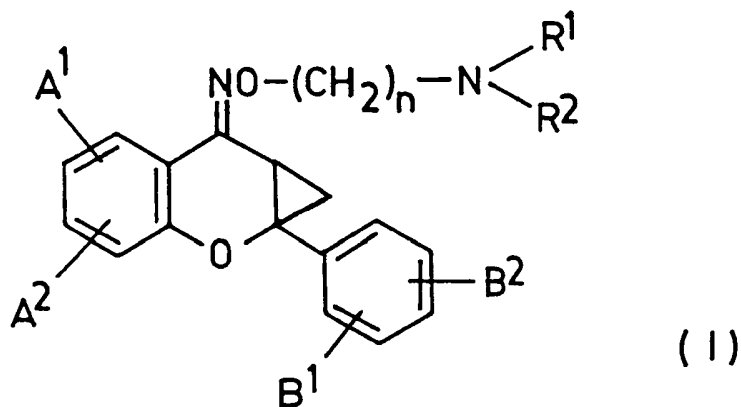
8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 , R^2 , B^1 és B^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

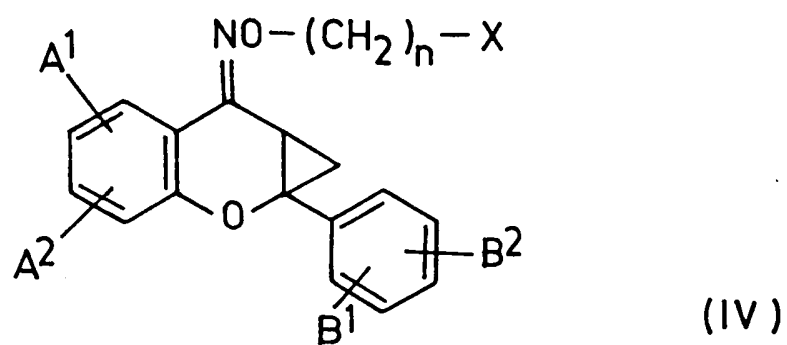
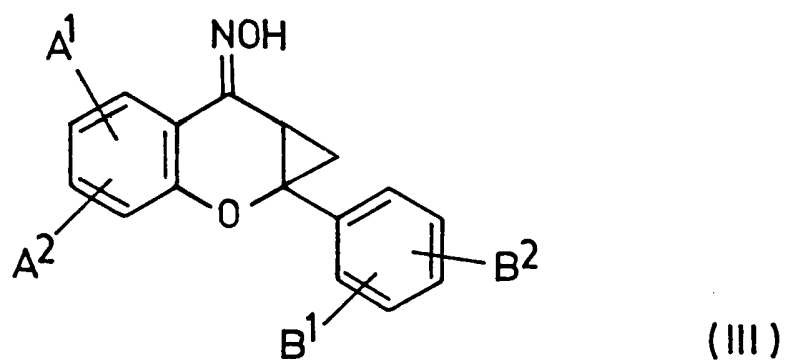
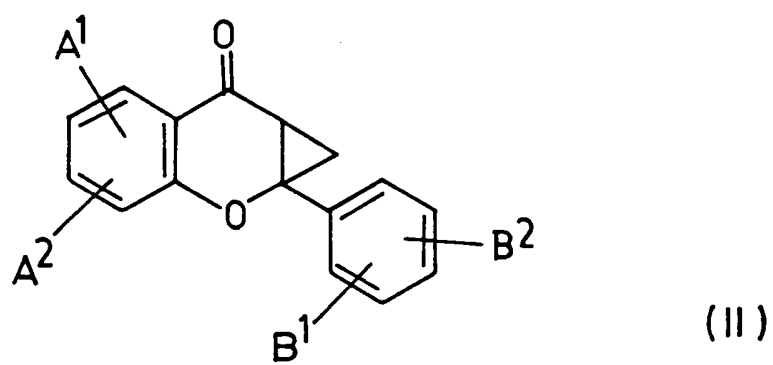
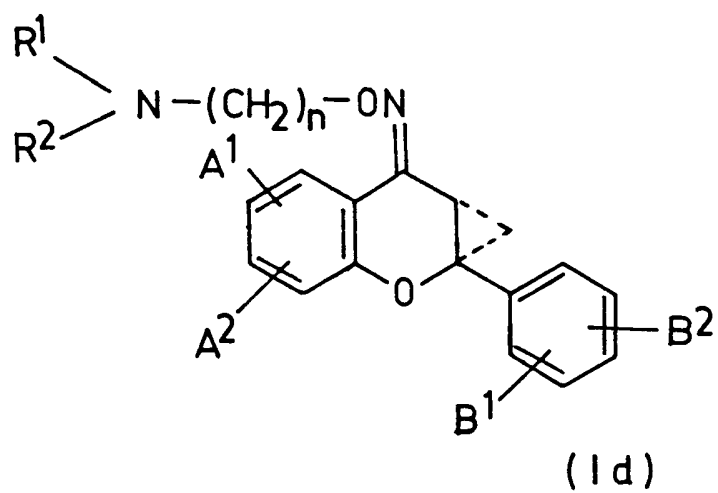
41165, 207.

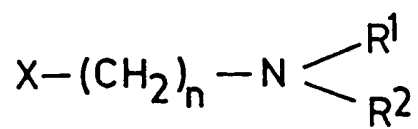
6-9

A meghatalmazott:

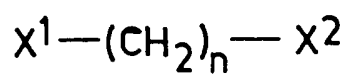
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
4.



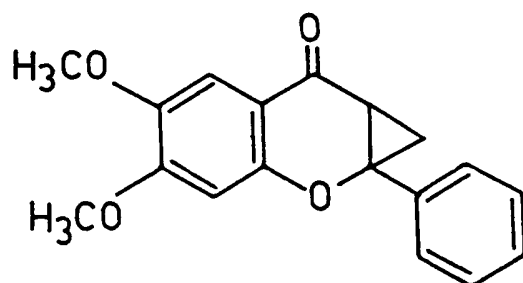




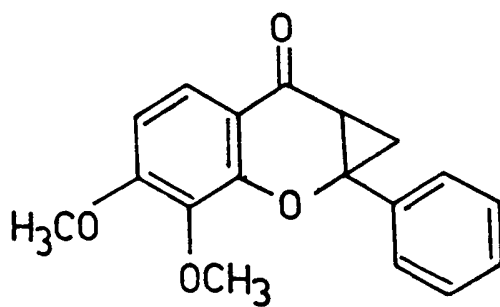
(V)



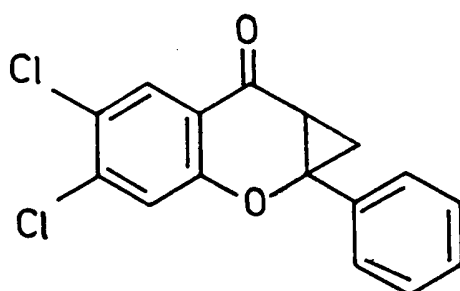
(VI)



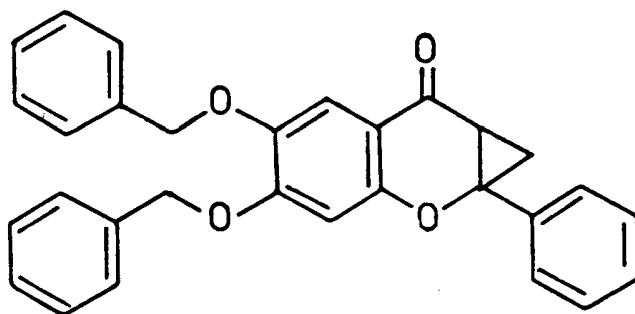
(II-1)



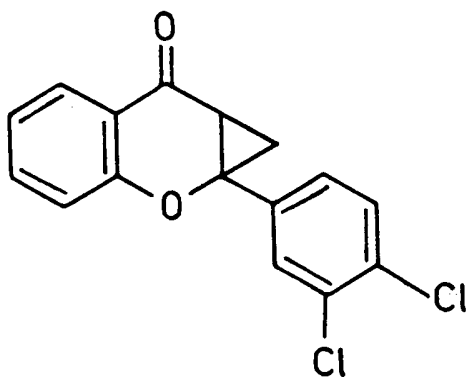
(II-2)



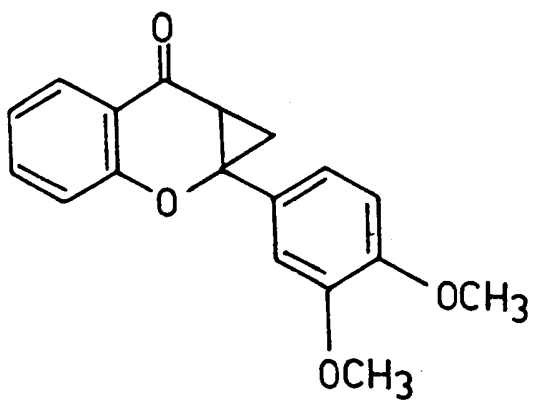
(II-3)



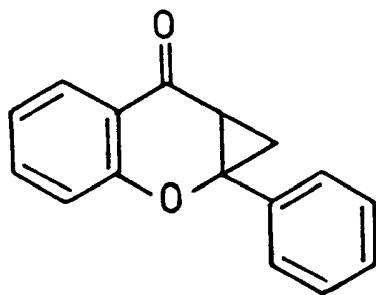
(II-4)



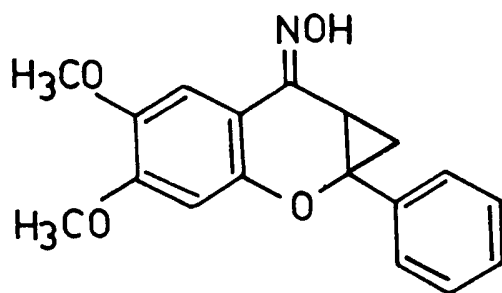
(II-5)



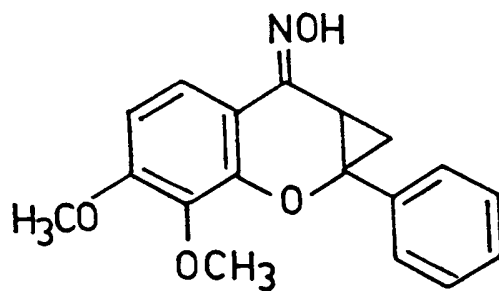
(II-6)



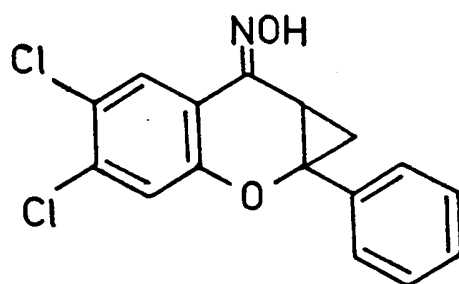
(II-7)



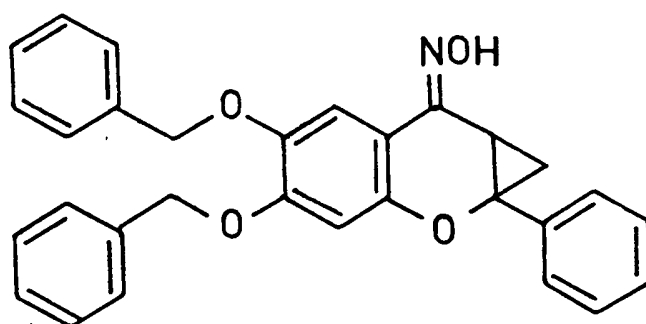
(III-1)



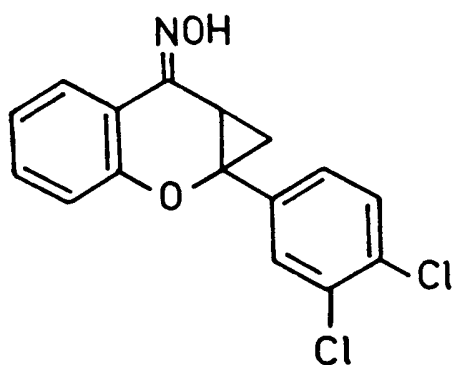
(III-2)



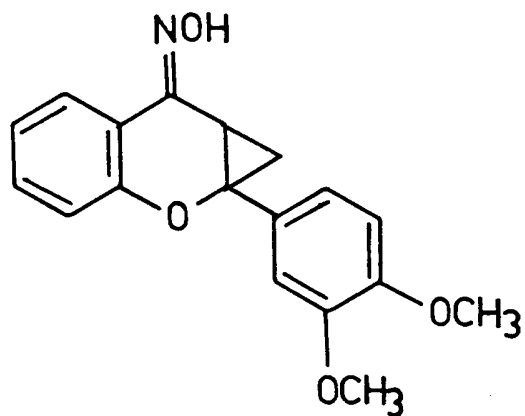
(III-3)



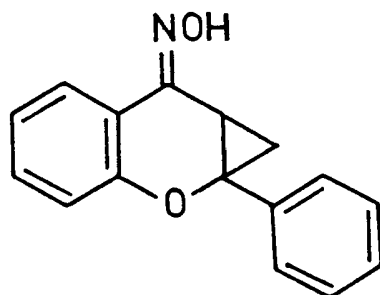
(III-4)



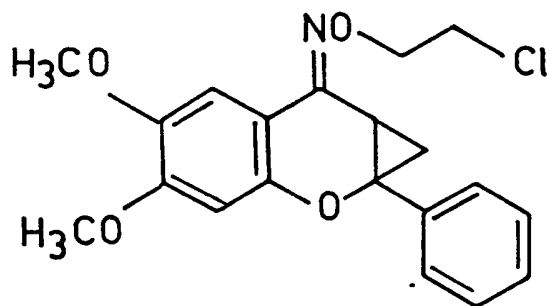
(III-5)



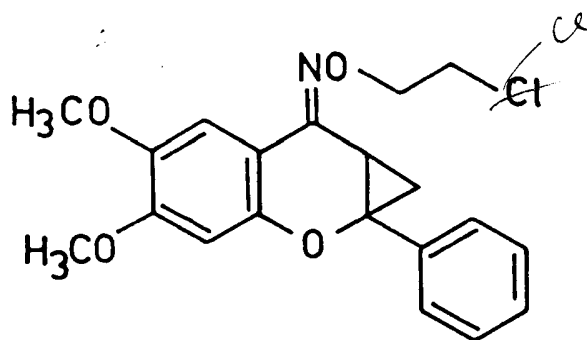
(III-6)



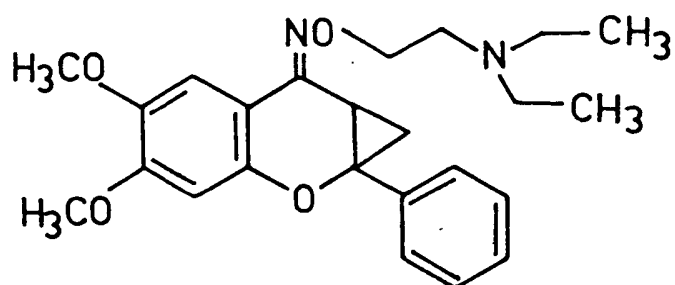
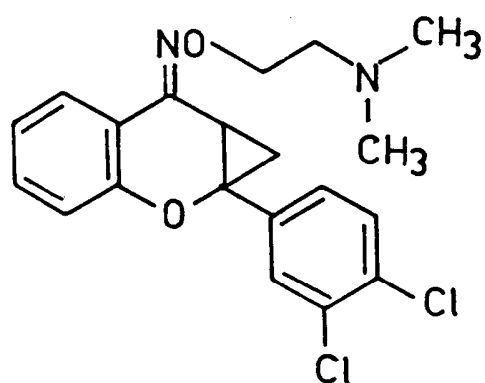
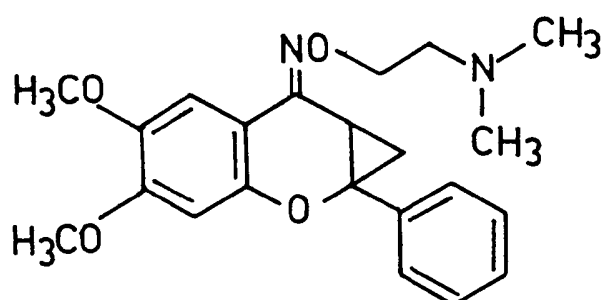
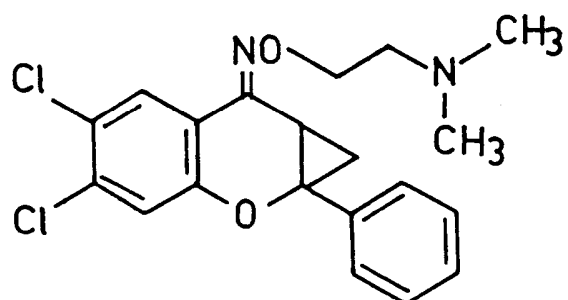
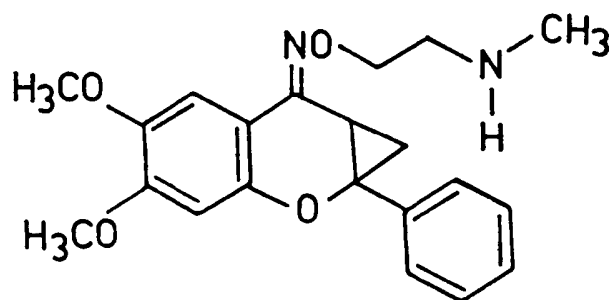
(III-7)

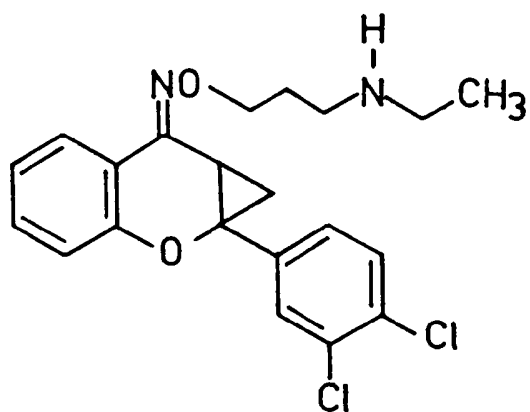
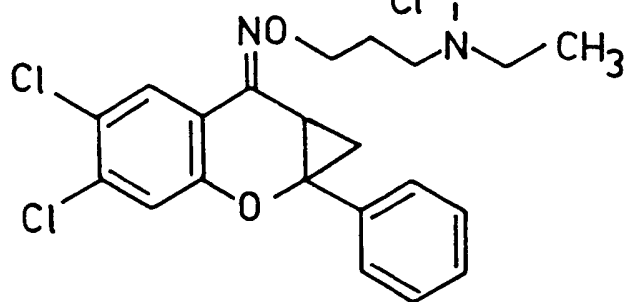
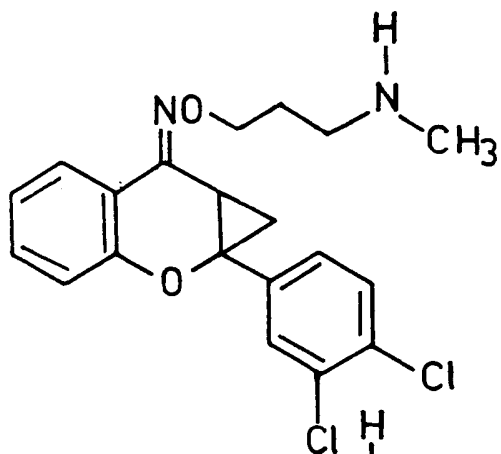
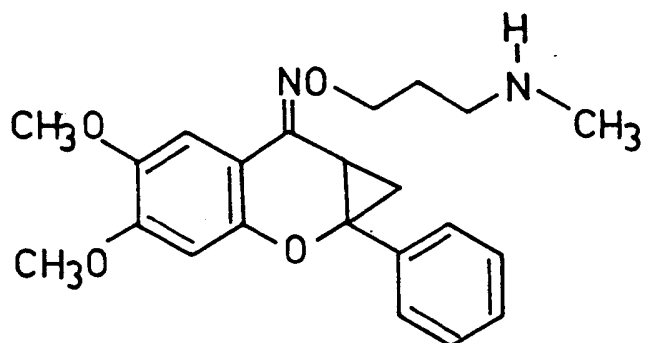
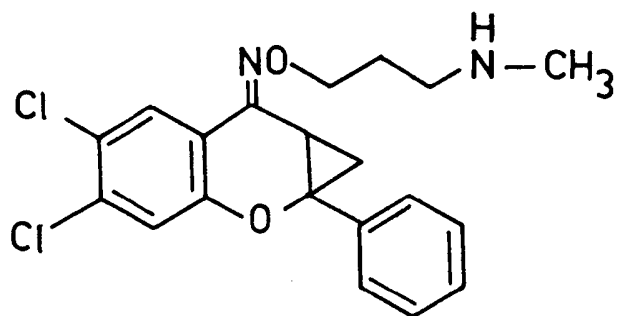


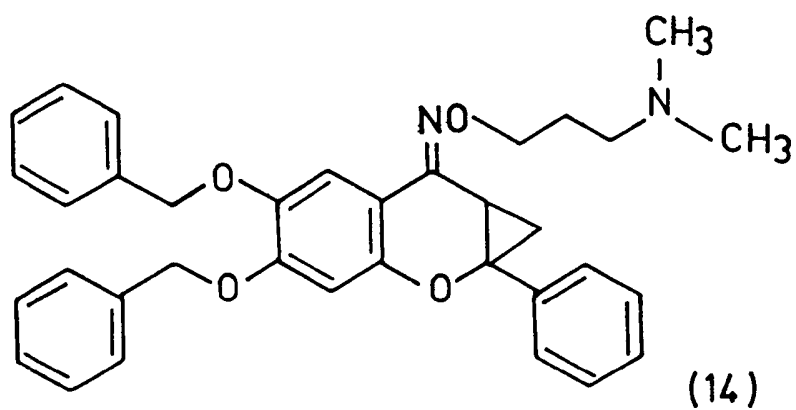
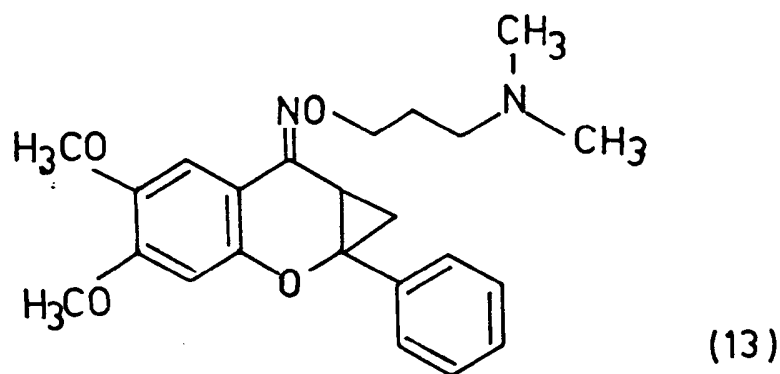
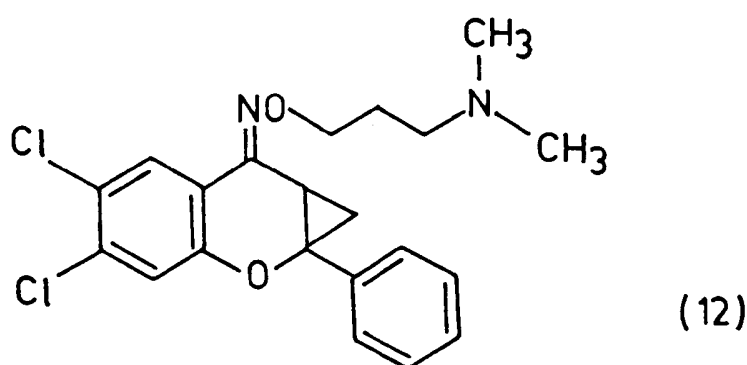
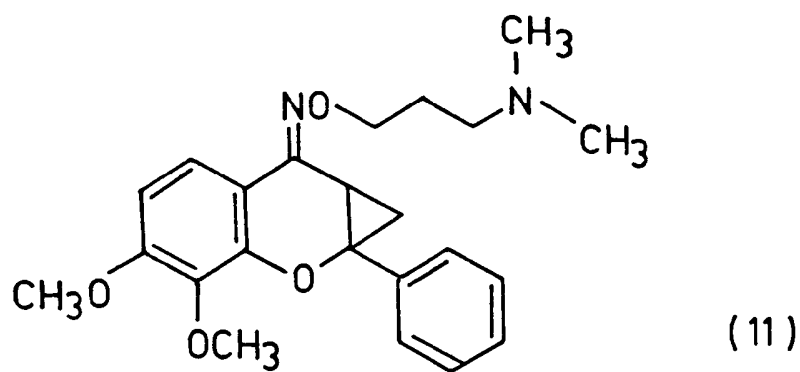
(IV-1)

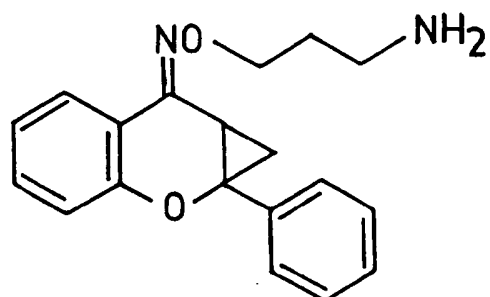
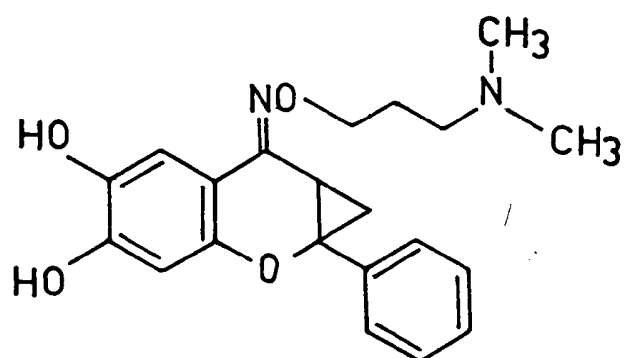
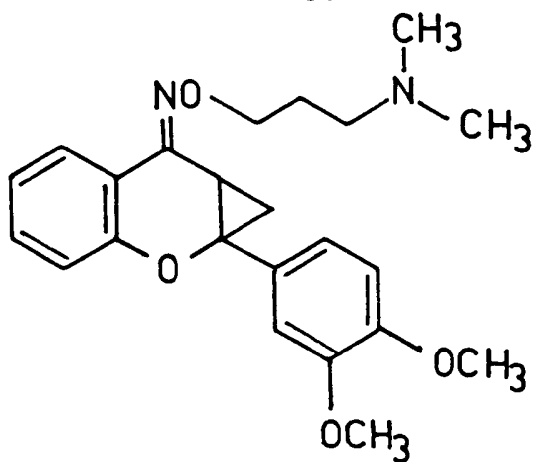
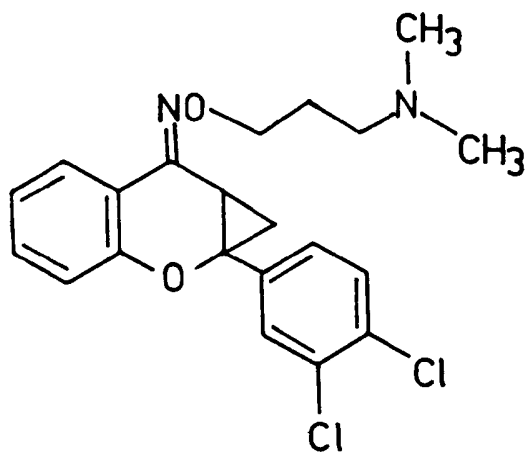


(IV-2)









a) reakcióvázlat

