



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 525**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 00373**

(22) A bejelentés napja: **1994. 08. 12.**

(40) A közzététel napja: **1997. 01. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 03. 30.**

(51) Int. Cl.: **C07D 493/04** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**C07D 311/58** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/EP 94/02703**

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9505383**

(30) Elsőbbségi adatok:

**93202441.7** 1993. 08. 19. **EP**

**93292442.5** 1993. 08. 19. **EP**

**93202443.3** 1993. 08. 19. **EP**

(72) Feltalálók:

**van Lommen, Guy Rosalie Eugène, Berlaar (BE);**

**De Bruyn, Marcel Frans Leopold, Wortel (BE);**

**Wigerinck, Piet Tom Bert Paul, Leuven (BE);**

**Verschueren, Wim Gaston, Berchem (BE);**

**Schroven, Marc Francis Josephine,**

**Wiekevorst (BE)**

(73) Jogosult:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse (BE)**

(74) Képviselő:

**dr. Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

**Érösszehúzó hatású dihidrobenzopiránszármazékok az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra**

(57) Kivonat

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós vagy bázisaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik, ahol a képletben

Alk<sup>1</sup> jelentése alkilcsoport;

Alk<sup>2</sup> jelentése alkilcsoport;

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, és ekkor

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CHB)_m-O-$ ,

$-O-(CH_2)_m-O-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,

$-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$  csoport, ahol n=3, 4; m=1, 2,

3, és B jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

vagy

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése például trifluor-metil-, etinil-, alkoxi-karbonil-csoport, furil-, tienil-, fenil-, piridil-, pirrolil-, feniltio-, fenil-szulfonil- vagy alkoxi-karbonil-alkil-tio-csoport; vagy

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogén-, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport;

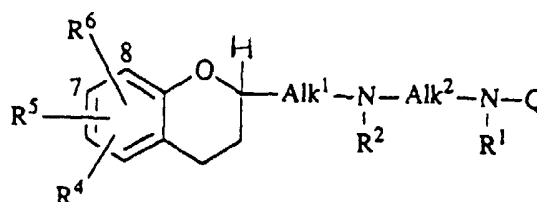
Q jelentése (aa), (bb), (dd), (ee), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk), (ll), (mm) vagy (nn) általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil- vagy etinilcsoport, akkor

Q jelentése (bb) és (ee) általános képletű csoportoktól eltérő.



(I)

**HU 226 525 B1**

A leírás terjedelme 26 oldal (ezen belül 6 lap ábra)

A találmány új dihidrobenzopiránszármazékokra, a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és gyógyszerként, nevezetesen túlzott értágulattal jellemezhető rendellenességek, különösen migrén megelőzésére és/vagy kezelésére történő alkalmazásukra vonatkozik.

A migrén nem halálos betegség, tíz egyed közül egy szenved tőle. Fő tünete a fejfájás; további szimptomái többek között a hányás és a fényviszony. Hosszú éveken át a migrén legszélesebb körben alkalmazott kezelése ergotalkaloidok adagolásából állt, ezek a vegyületek azonban néhány káros mellékhatással rendelkeznek. Újabban egy triptaminszármazékot, azaz szumatriptánt vezették be új migrénelenes gyógyszerként. Mi meglepően azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti új dihidrobenzopiránszármazékok 5-HT<sub>1</sub>-szerű agonista hatást mutatnak, és így túlzott értágulással jellemezhető rendellenességek, különösen migrén kezelésére használhatók.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, gyógyászatiilag elfogadható sav- vagy bázisaddíciós sóikra és sztereokémiai izomer formáikra vonatkozik – a képletben

Alk<sup>1</sup> jelentése 1–5 szénatomos alkilén-csoport;

Alk<sup>2</sup> jelentése 2–7 szénatomos alkilén-csoport;

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, és ekkor

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt a benzopirángyűrű 7-es és 8-as helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódó következő csoportokat alkotja:

–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–, –(CHB)<sub>m</sub>–O–, –O–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–O–,

–CH=CH–CH=CH–, –C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)–O– csoport,

ahol

n=3, 4,

m=1, 2, 3, és

B jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése trifluor-metil-, etinil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, 2-furil-, adott esetben halogénatommal helyettesített 2-tienilcsoport, fenil-, piridil-, 1-pirrolilcsoport, (1–6 szénatomos alkil)-tio-, fenil-tio-, fenil-szulfonilcsoport, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-tio-csoport; vagy

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogén-, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicssoport;

Q jelentése (aa), (bb), (dd), (ee), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk), (ll), (mm) vagy (nn) általános képletű csoport, amelyekben

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, ciano- vagy karbamoilcsoport,

R<sup>27</sup> jelentése fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített,

R<sup>28</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, a 4-es nitrogénatomján adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazingyűrűt alkot,

R<sup>29</sup> és R<sup>30</sup> jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

q=1, 2,

R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> jelentése hidrogénatom, vagy R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> együtt =O csoportot alkotnak,

R<sup>36</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>55</sup> jelentése benzilcsoport,

R<sup>39</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>40</sup> jelentése hidrogénatom vagy karbamoilcsoport,

R<sup>42</sup> jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, ciano-, karbamoil- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>43</sup> jelentése (1–6 szénatomos alkil)-tio-, 1–6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino- vagy piperidinocsoport,

r=2,

R<sup>53</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>50</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>51</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy

R<sup>50</sup> és R<sup>51</sup> együtt –(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-csoportot alkot,

azzal a megkötéssel, hogy amikor

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy etinilcsoport, akkor

Q jelentése (bb) és (ee) általános képletű csoportoktól eltérő.

Néhány (I) általános képletű vegyület tautomer formájában is létezhet. Az ilyen formák, noha az általános képletek ezekre kifejezetten nem utalnak, a jelen találmány körébe tartoznak.

Az előző meghatározásokban és az ezután következőkben a halogén fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent; az 1–6 szénatomos alkilcsoport egyenes és elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportokat jelent, amelyekben 1–6 szénatom van, ilyen például a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexilcsoport; az 1–5 szénatomos alkilcsoport két vegyértékű egyenes és elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1–5 szénatomos, ilyen például a metilén-, 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiil-, 1,5-pentándiilcsoport és ezek elágazó láncú izomerjei; a 2–7 szénatomos alkilcsoport két vegyértékű egyenes és elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportokat jelent, amelyek 2–15 szénatomot tartalmaznak, ilyen például az 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiil-, 1,5-pentándiil-, 1,6-hexándiil-, 1,7-heptándiilcsoport és ezek elágazó láncú izomerjei. Az 1–4 szénatomos alkilén- és a 2–6 szénatomos alkilcsoportokat is hasonlóképpen határozzuk meg. A „C(O)” karbonilcsoportra utal.

A gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók, amint azt az előzőekben említettük, a terápiásan hatásos nem toxikus savaddíciós sókat jelentik, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek alkotni képesek. Az utóbbiak kényelmesen előállíthatók, ha a bázisformát

megfelelő savakkal, így szervesen savakkal, például hidrogén-halogenidekkel, így hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal; kénsavval; salétomsavval; foszforsavval; vagy szerves savakkal, például ecetsavval, propionsavval, hidroxí-ecetsavval, 2-hidroxí-propionsavval, 2-oxo-propionsavval, etándisavval, propándisavval, butándisavval, (Z)-2-buténdisavval, (E)-2-buténdisavval, 2-hidroxí-butándisavval, 2,3-dihidroxí-butándisavval, 2-hidroxí-1,2,3-propántrikarbonsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, 4-metil-benzolszulfonsavval, ciklohexán-szulfaminsavval, 2-hidroxí-benzoésavval, 4-amino-2-hidroxí-benzoésavval és hasonló savakkal reagáltatjuk. Ezzel szemben a só formát alkálival kezelve szabad bázis formává alakíthatjuk.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek savas protonokat tartalmaznak, gyógyászatilag hatásos nem toxikus fém- vagy aminaddíciós sóformákká alakíthatók megfelelő szerves vagy szervesen bázisokkal. Alkalmas bázikus sók például az ammóniumsók, az alkáli- és alkáliföldfém-sók, például a lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, kalciumsók, szerves bázisokkal, például a benzatinnal, N-metil-D-glükaminnal, hidrabaminnal, és az aminosavakkal, például az argininnel és a lizinnel képezett sók. Ezzel szemben a só formát savval végzett kezeléssel a szabad sav formává alakíthatjuk.

Az addíciós só a hidrátokat és az oldószerrel képezett addíciós formákat is jelenti, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek alkotni képesek. Ilyen formákra példaként a hidrátokat és az alkoholátokat említjük.

A „sztereokémiai izomer formák” kifejezés az (I) általános képletű vegyületek minden lehetséges izomer formáját magában foglalja. Amennyiben másképp nem említjük, vagy nem utalunk rá, a vegyületek kémiai megjelölése minden lehetséges sztereokémiai izomer forma keverékét jelenti, a keverékek az alap-molekulaszerkezet minden diasztereomerjét és enantiomerjét magukban foglalják. Közelebbről, a sztereogén központok R- vagy S-konfigurációjuk lehetnek; a két vegyértékű gyűrűs telített szénhidrogéncsoportokon levő helyettesítők cisz- vagy transz-konfigurációjuk lehetnek; és a 3–6 szénatomos alkenilcsoportok E- és Z-konfigurációjuk lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek sztereokémiai izomer formái természetesen a jelen találmány körébe tartoznak.

A szubsztituensek előnyös jelentései a következők.

R<sup>1</sup> jelentése alkalmasan metilcsoport vagy hidrogénatom,

R<sup>1</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom;

R<sup>2</sup> jelentése alkalmasan metilcsoport vagy hidrogénatom,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>4</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom, és ekkor

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt a benzopirángyűrű 7-es és 8-as helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódó következő csoportokat alkotja:

–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–, –(CHB)<sub>m</sub>–O–, –O–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–O–,  
–CH=CH–CH=CH–, –C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)–O– csoport,  
ahol m=2; és

amikor R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, akkor R<sup>6</sup> jelentése előnyösen etinil-, fenil-, piridil-, furil-, tienil-, pirrolilcsoport, amely a fentiek szerint lehet szubsztituálva, továbbá

5 amikor R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, akkor R<sup>4</sup> alkalmasan hidrogénatom, halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen klór- vagy fluoratom vagy metilcsoport;

Alk<sup>1</sup> jelentése alkalmasan 1–3 szénatomos alkilén-

10 csoport,

Alk<sup>1</sup> jelentése előnyösen metilén-csoport;

Alk<sup>2</sup> jelentése alkalmasan 2–6 szénatomos alkilén-

15 csoport,

Alk<sup>2</sup> jelentése előnyösen 1,3-propándiilcsoport;

15 amikor Q jelentése (aa) általános képletű csoport,

R<sup>26</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom vagy ciano-

csoport;

R<sup>27</sup> jelentésében szereplő 1–6 szénatomos alkil-

csoport előnyösen metil- vagy etilcsoport;

20 R<sup>28</sup> jelentése alkalmasan hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport;

amikor Q jelentése (bb) általános képletű csoport,

R<sup>29</sup> és R<sup>30</sup> jelentése egymástól függetlenül alkal-

25 masan hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, előnyösen R<sup>29</sup> jelentése hidrogénatom és R<sup>30</sup> jelentése hidroxilcsoport;

amikor Q jelentése (dd) általános képletű csoport,

q értéke előnyösen 2;

30 R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> előnyösen egyaránt hidrogénatom;

amikor Q jelentése (gg) általános képletű csoport,

R<sup>39</sup> és R<sup>40</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom;

amikor Q jelentése (hh) általános képletű csoport,

R<sup>42</sup> jelentése alkalmasan hidrogénatom, hidroxil-

35 csoport, halogénatom vagy metilcsoport, előnyösen hidrogénatom;

amikor Q jelentése (ii) általános képletű csoport,

R<sup>43</sup> jelentése alkalmasan 1–6 szénatomos alkoxi-

csoport, 1–6 szénatomos alkil-tio-csoport, mono-

vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-cso-

40 port, előnyösen metil-tio-csoport.

Különös vegyületek egy csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>

és R<sup>4</sup> jelentése az (I) általános képletre megadott, és amelyekben általános képletű csoportot jelöl, ahol Q je-

45 lentése (aa), (bb), (dd) általános képletű csoport, ebben q értéke 1 vagy 2, (ee) általános képletű csoport, (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) általános képletű csoport, ebben q értéke 1 vagy 2, vagy (ll) általános képletű csoport.

50 A különös vegyületek egy további csoportját azok az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyekben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése az (I) általános képletre megadott, R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, és Q jelentése (gg); (hh); (ii); (jj); (kk) általános képletű csoport, ahol q érté-

55 ke 1 vagy 2; (ll) általános képletű csoport; (bb) általános képletű csoport, ahol R<sup>29</sup> jelentése egy nitrogénatommal szomszédos szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport; vagy (dd) általános képletű csoport, és R<sup>33</sup>

és R<sup>34</sup> együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak,

60 –C(O)– csoportot alkot, és q értéke 1 vagy 2.

Értékesek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom.

Különlegeseek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Q jelentése egy (bb) általános képletű csoport, amelyben R<sup>29</sup> és R<sup>30</sup> jelentése hidrogénatom.

Még további különleges vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom; R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy 1–6 szénatomos alkil-oxi-csoport; Q jelentése (aa) általános képletű csoport, amelyben R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, cianocsoport, R<sup>27</sup> jelentése fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, és R<sup>28</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> együtt a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, piperazinyűrűt alkot, amelyben a nitrogénatom 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített; (bb) általános képletű csoport; (dd) általános képletű csoport, amelyben R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, –C(O)– csoportot alkot; (ee) általános képletű csoport; (gg) általános képletű csoport, amelyben R<sup>39</sup> és R<sup>40</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, (hh) általános képletű csoport, amelyben R<sup>42</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (ii) általános képletű csoport, amelyben R<sup>43</sup> jelentése 1–6 szénatomos alkoxycsoport, 1–6 szénatomos alkil-tio-csoport, mono- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-csoport, piperidinocsoport; (jj) általános képletű csoport; (kk) általános képletű csoport; (ll) általános képletű csoport; (mm) általános képletű csoport, amelyben R<sup>50</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>51</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy R<sup>50</sup> és R<sup>51</sup> együtt egy –(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>– képletű két vegyértékű csoportot alkot; vagy (nn) általános képletű csoport.

Előnyösek a következő vegyületek:

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

(±)-N-[(2,3,4,8,9,10-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-2-pirimidinil-1,3-propán-diamin;

N-[(3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N'-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,7,8-tetrahidro-9H-pirano[2,3-f]-1,4-benzodioxin-9-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

metil-3-{6-fluor-3,4-dihidro-2-[[3-(2-pirimidinil-amino)-propil]-amino]-metil}-2H-1-benzopirán-8-il)-2-propenoát;

5 N-[[6-fluor-8-(2-furanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[[6-fluor-3,4-dihidro-8-(2-tienil)-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

10 N-[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)-1,3-propán-diamin;

N<sup>4</sup>-{3-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-amino}-propil]-N<sup>2</sup>-metil-2,4-pirimidin-diamin, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik.

15 Az (I) általános képletű vegyületeket általában egy (II) általános képletű vegyület és egy (III) általános képletű reagens reagáltatásával, az 1. reakcióvázlaton látható módon állíthatjuk elő, a képletben W<sup>1</sup> jelentése reakcióképes kilépőcsoport, például halogénatom, így klóratom, brómatom; alkil-oxi-csoport, például metoxi-csoport; etoxycsoport; aril-oxi-csoport, például fenoxi-csoport; alkil-tio-csoport, például metil-tio-csoport, etil-tio-csoport; aril-tio-csoport, például fenil-tio-csoport.

25 A (II), (III) és minden következő képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup> és Q jelentése az (I) általános képletre megadott, amennyiben másképpen nem határozzuk meg.

A fenti reakciót úgy végezhetjük, hogy a (II) általános képletű diamint a (III) általános képletű reagenssel, megfelelő oldószerben, például alkoholban, így etanolban; halogénezett szénhidrogénben, például triklór-metánban; éterben, például tetrahidrofuránban, 1,4-dioxánban; aromás szénhidrogénben, például metil-benzolban, vagy ezek elegyében keverjük. Adott esetben bázist, például alkálifém-karbonátot, így nátrium- vagy kálium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot, alkalmas szerves bázist, például N,N-dietil-etán-amint, piridint és hasonló bázisokat adhatunk a sav megkötésére, amely a reakció alatt képződhet. Az emelt hőmérséklet fokozhatja a reakció sebességét. Előnyösen a reakciót a reakcióelegy forráshőmérsékletén játszhatjuk le.

30 Az (I) általános képletű vegyületeket általában egy (VI) általános képletű aminoszármazék (V) általános képletű alkalmas aldehiddel történő redukzív N-alkilezésével is előállíthatjuk a 2. reakcióvázlatnak megfelelően, a képletekben Alk<sup>3</sup> jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy 1–4 szénatomos alkándiilcsoport.

50 A fenti reakciót úgy végezzük, hogy a reaktánsokat megfelelő oldószerben, például alkoholban, így etanolban; éterben, például tetrahidrofuránban; aromás oldószerben, például metil-benzolban vagy ezek elegyében keverjük. Adott esetben vízleválasztót használhatunk a reakcióban keletkezett víz eltávolítására. A képződött imint azután reakcióképes hidrid reagenssel, például nátrium-bór-hidriddel, vagy katalitikus hidrogénezéssel alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor, szénhordozós platinakatalizátor, Raney-nikkel jelenlétében és alkalmas oldószerben,

például alkoholban, így metanolban, etanolban; éterben, például tetrahydrofuranban; karbonsav-észterben, például etil-acetátban, butil-acetátban; vagy karbonsavban, például ecetsavban, propionsavban redukálhatjuk. Adott esetben a reakciót emelt hőmérsékleten és/vagy nyomáson is lejátszathatjuk.

Az (V) általános képletű közbenső termék aldehidet egy (IV) általános képletű savszármazékból redukcióval állíthatjuk elő, a képletben  $Alk^3$  jelentése a fenti. A savhalogenidhez úgy juthatunk, hogy a megfelelő savat halogénezőszerezrel, így tionil-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-tribromiddal, oxalil-kloriddal reagáltatjuk. Az utóbbi reakciót a halogénezőszerez feleslegében, vagy megfelelő oldószerben, így halogénezett szénhidrogénekben, például metilén-dikloridban, triklór-metánban; aromás szénhidrogénekben, például metil-benzolban; éterekben, például tetrahydrofuranban, 1,4-dioxánban; vagy dipoláris aprotikus oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban végezzük. A reakció sebességét keveréssel és emelt hőmérséklet alkalmazásával fokozhatjuk.

A (IV) általános képletű savhalogenid redukcióját például katalitikus hidrogénezéssel szénhordozós palládiumkatalizátor, bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátor, szénhordozós platinakatalizátor jelenlétében, alkalmas oldószerben, például éterekben, így tetrahydrofuranban; előnyösen dipoláris aprotikus oldószerrel, például N,N-dimetil-formamiddal, N,N-dimetil-acetamiddal alkotott elegyben valósíthatjuk meg. Adott esetben katalizátormérget, például tiofént, kinolin/kén rendszert adhatunk az elegyhez.

A reakciósort a (IV) általános képletű közbenső termékéből kiindulva, az (I) általános képletű vegyület előállításáig egyedényes eljárásaként is végezhetjük.

Azokat az (V) általános képletű közbenső termékeket, amelyekben  $R^5$  és  $R^6$  jelentése az  $R^4=H$  alesethez tartozó, (V-a) általános képletű közbenső termékeknek; azokat az (V) általános képletű közbenső termékeket, amelyekben  $R^6$  jelentése az  $R^4=R^9=H$  alesethez tartozó, (V-b) általános képletű közbenső termékeknek nevezzük. Az (V-a) és (V-b) általános képletű közbenső termékek újjak.

Az (I) általános képletű vegyületeket egy (IX) általános képletű aminnek egy (X) általános képletű közbenső termékkel végzett N-alkilezésével is előállíthatjuk a 3. reakcióvázlaton látható módon, a képletben  $Alk^4$  jelentése 2–14 szénatomos alkánidilcsoport. A reakciókörülmények hasonlóak az (V) és (VI) általános képletű közbenső termékek reakciójára leírtakhoz. Azokra a (IX) általános képletű közbenső termékekre, amelyekben  $R^5$  és  $R^6$  jelentése az  $R^4=H$  aleset szerinti, a továbbiakban (IX-a) általános képletű közbenső terméként; azokra a (IX) általános képletű közbenső termékekre, amelyekben  $R^6$  jelentése az  $R^4=R^5=H$  aleset szerinti, a továbbiakban (IX-b) általános képletű közbenső terméként utalunk. A (IX-a) és (IX-b) általános képletű közbenső termékek újjak.

Az (I) általános képletű vegyületeket egy (VI) általános képletű aminnek (VII) általános képletű közbenső termékkel történő N-alkilezésével is előállíthatjuk a 4.

reakcióvázlatnak megfelelően, a képletben  $W^2$  jelentése reakcióképes kilépőcsoport, például halogénatom, így klóratom, brómatom vagy jódatom; szulfonil-oxi-csoport, például metánszulfonil-oxi-csoport, metil-benzolszulfonil-oxi-csoport, adott esetben megfelelő oldószerben, így ketonokban, például 2-butanonban; éterekben, például tetrahydrofuranban; aromás szénhidrogénekben, például metil-benzolban; dipoláris aprotikus oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban. A keverés és melegítés fokozhatja a reakciósebességet. Adott esetben megfelelő bázist, így alkálifém-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot; alkalmas szerves bázist, például N,N-dietil-étán-amint, piridint is adhatunk az elegyhez a reakció folyamán keletkezett sav megkötésére.

A (VII) általános képletű közbenső termékekre, amelyekben  $R^5$  és  $R^6$  jelentése az  $R^4=H$  aleset szerinti, a továbbiakban (VII-a) általános képletű közbenső terméként; azokra a (VII) általános képletű közbenső termékekre, amelyekben  $R^6$  jelentése az  $R^4=R^5=H$  aleset szerinti, (VII-b) általános képletű közbenső terméként utalunk. A (VII-a) és (VII-b) általános képletű közbenső termékek újjak.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $R^2$  jelentése hidrogénatom, és amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők, egy (VIII) általános képletű közbenső termék debenzilezésével állíthatjuk elő az 5. reakcióvázlaton látható módon.

A fenti debenzilezést a szakterületen ismert eljárásokkal, így katalitikus hidrogénezéssel, megfelelő katalizátor, például szénhordozós platinakatalizátor, szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, megfelelő oldószerben, így alkoholokban, például metanolban, etanolban, 2-propanolban; éterekben, például 1,1'-oxi-biszetánban, tetrahydrofuranban, 2,2'-oxi-biszpropánban valósíthatjuk meg. Adott esetben emelt hőmérsékletet és nyomást is alkalmazhatunk.

Azokra a vegyületekre, amelyekben  $R^5$  és  $R^6$   $R^{5b}$  és  $R^{6b}$  csoportot jelöl, (I-b) általános képletű vegyületekként utalunk. Az (I-b) általános képletű vegyületeket egy (XI) általános képletű, halogénnel, előnyösen jódal helyettesített dihidrobenzopirán-származék aromás helyettesítésével állíthatjuk elő. Az aromás helyettesítést például egy (XII) általános képletű reagenssel, megfelelő katalizátor, például tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium jelenlétében, a 6. reakcióvázlat szerint végezhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket a funkciócsoportok átalakításával egymásba alakíthatjuk. Például az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyben Q pirimidinil- vagy piridilcsoportot jelent, a tetrahydroanaloggá alakíthatjuk a szakterületen ismert katalitikus hidrogénezési eljárásokkal. Továbbá azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek 3–6 szénatomos alkinilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkenilcsoportot hordoznak, a megfelelő, 1–6 szénatomos alkilcsoportot hordozó vegyületekké alakíthatjuk a szakterületen ismert hidrogénezési módszerekkel. A ciano-

csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő, amino-metil-csoporttal helyettesített vegyületekké alakíthatjuk a szakterületen ismert hidrogénezési eljárásokkal. Az alkil-oxi-csoport helyettesítőt hordozó vegyületeket hidroxilcsoportot hordozó vegyületekké alakíthatjuk az alkil-oxi-csoportnak megfelelő savas reagenssel, például hidrogén-halogeniddal, így hidrogén-bromiddal vagy bór-tribromiddal való kezelésével. Az aminocsoportot hordozó vegyületeket N-acilezhetjük vagy N-alkilezhetjük a szakterületen ismert N-acilezési vagy N-alkilezési eljárások követésével.

A fentebb említett közbenső termékek újak, és a szakterületen ismert eljárásokkal, például a kísérleti részben bemutatott módon állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületek tiszta sztereokémiai izomer formáit a szakterületen ismert eljárások alkalmazásával kaphatjuk. A diasztereoisomereket fizikai elválasztási módszerekkel, így szelektív kristályosítással és kromatográfiás eljárásokkal, például folyadékromatográfiás úton választhatjuk szét. Az enantiomereket az optikailag aktív savakkal képezett diasztereomer sóik szelektív kristályosításával választhatjuk el egymástól. A fenti sztereokémiai izomer formákat a megfelelő kiindulási anyagok tiszta sztereokémiai izomer formáiból is megkaphatjuk, feltéve, hogy az alkalmazott reakciók sztereospecifikusan játszódnak le. Ha speciális sztereoisomer kívánatos, a fenti vegyületet előnyösen sztereospecifikus módszerekkel állítjuk elő. Ezekhez az eljárásokhoz előnyösen enantiomertiszta kiindulási anyagokat használunk.

Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, 5HT<sub>1</sub>-szerű agonista hatásúak. A jelen találmány szerinti vegyületek figyelemre méltó éresszehúzó hatást fejtenek ki. Olyan állapotok megelőzésére és kezelésére használhatók, amelyek értágulással függenek össze. Például fejben jelentkező fájdalom, így görcsös fejfájás és vaszkuláris rendellenességgel járó fejfájás, különösen migrén kezelésére alkalmazhatók. Ezek a vegyületek vénás elégtelenség és alacsony vérnyomással járó állapotok kezelése szempontjából is értékesek.

Az (I) általános képletű vegyületek éresszehúzó hatását az „Instantaneous changes of alpha-adrenoreceptor affinity caused by moderate cooling in canine cutaneous veins” című cikkben, az American Journal of Physiology 234(4), H330–H337, 1978 irodalmi helyen leírt *in vitro* teszttel, vagy a hatástani példában leírt eljárással határozhatjuk meg, ahol a jelen találmány szerinti vegyületek szerotoninszerű választát vizsgáljuk sertések baziláris artériáján.

A vegyületeket – értékes farmakológiai tulajdonságaikra tekintettel – adagolás céljára különféle gyógyszerformákká alakíthatjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására egy adott, bázis vagy savaddíciós só formájában levő vegyület hatásos mennyiségét, mint hatóanyagot, gyógyászatiilag elfogadható hordozóval bensőségesen összekeverjük, a hordozó alakja az adagolásnak megfelelő készítmény

formájától függően széles körben változhat. Ezeket a gyógyászati készítményeket olyan egységdózis formájában kívánatos előállítani, amely előnyösen orális, rektális, perkután adagolásra vagy parenterális injektlásra megfelelő. Például orális adagolási formában levő készítmények előállítására bármely gyógyszerészeti közeg alkalmazható, így például a víz, glikolok, olajok, alkoholok az orális folyékony készítmények, mint a szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok esetében; vagy szilárd hordozók, így keményítők, cukrok, kaolin, kenőanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő szerek és hasonlóak a porok, pirulák, kapszulák és tabletták esetében. Könnyű adagolhatóságuk miatt a tabletták és kapszulák a legelőnyösebb orális dózisegységformák, amelyekben nyilvánvalóan szilárd gyógyszerészeti hordozókat alkalmazunk. Parenterális készítményekben a hordozó általában steril víz, legalábbis nagyobb részben, noha más komponensek is belefoglalhatók, például az oldhatóság elősegítésére. Készíthetünk például injektlható oldatokat, amelyekben a hordozó sóoldat, glükózoldat, vagy sóoldat és glükózoldat elegye. Injektlható szuszpenziókat is előállíthatunk, ebben az esetben megfelelő folyékony hordozót, szuszpendálószeret vagy hasonlót alkalmazhatunk. A perkután adagolható készítményekben a hordozó adott esetben egy áthatolást fokozó szerből és/vagy alkalmas nedvesítőszerből, adott esetben megfelelő, bármilyen természetű adalék anyagok kis mennyiségeiből áll, amely adalék anyagok nem fejtenek ki jelentős bőrkárosító hatást. A fenti adalékok elősegíthetik a bőrön való adagolást, és/vagy segíthetik a kívánt készítmények előállítását. Ezeket a készítményeket különféle módon, például transzdermális tapasz, spot-on, kenőcs alakjában alkalmazhatjuk. Különösen előnyös, ha a fentebb említett gyógyászati készítményeket dózisegység formájában állítjuk elő az adagolhatóság könnyűsége és a dózisok azonos nagysága miatt. A dózisegységforma, amint azt a leírásban és az igénypontokban használjuk, fizikailag diszkrét egységekre utal, amelyek egységdóziként használhatók, és minden egység a hatóanyagoknak előre, számítottal meghatározott, a kívánt terápiás hatás eléréséhez elegendő mennyiségét tartalmazza a szükséges hordozóval együtt. Ilyen dózisformákra példaként a tablettákat (ezen belül osztott vagy bevont tablettákat), kapszulákat, pirulákat, porcsomagokat, levélkéket, injektlható oldatokat vagy szuszpenziókat, teáskanálnyi vagy evőkanálnyi mennyiségeket és ezek többszörös elkülönített dózisait említjük.

A találmány szerinti vegyületeket ezért értágulással, közelebről alacsony vérnyomással, vénás elégtelenséggel és különösen fejfájással kapcsolatos állapotok, ezen belül migrén kezelésére gyógyszerként használhatjuk. A jelen találmány szerinti vegyületek kezelési eljárást is lehetővé tesznek, amelynek megfelelően értágulással kapcsolatos állapottól, így alacsony vérnyomástól, vénás elégtelenségtől és fejfájástól, ezen belül migréntől szenvedő meleg vérű állapotoknak egy (I) általános képletű vegyületnek, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sójának vagy sztereoisomer formájá-

nak hatásos mennyiségét adagoljuk. A szakember a későbbiekben bemutatott vizsgálati eredmények alapján a hatásos mennyiséget könnyen meghatározhatja. Általában azt mondhatjuk, hogy a hatásos mennyiség 1 µg/kg és 1 mg/kg testtömeg közötti, különösen 2 µg/kg és 200 µg/kg testtömeg közötti mennyiség. Megfelelő lehet, hogy a szükséges dózist két, három, négy vagy több osztott dózis formájában, alkalmas időközönként adjuk be a nap folyamán. A fenti osztott dózisokat egységdózis formában, például egységdózisoként 0,005–20 mg, és különösen 0,1–10 mg hatóanyagot tartalmazó alakban állíthatjuk elő.

A következő példák bemutatásra szolgálnak, és a jelen találmány körét semmilyen módon nem korlátozzák.

Alkalmazott rövidítések: DIPE: diizopropil-éter, DMF: dimetil-formamid, PTSA: para-toluolszulfonsav.

#### *Kísérleti rész*

*A) Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> R<sup>5a</sup> és R<sup>6a</sup> csoportot jelöl, valamint közbenső termékeik előállítására*

#### *1-a) példa (referenciapélda)*

a) 0,37 mol 2,3-dihidro-1H-indén-4-ol és 0,37 mol ecetsavanhidrid 300 ml kénsavval készült elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet víz és 1,1'-oxi-biszetán elegyébe öntjük. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Ily módon 75 g (>100% nyers maradék) 2,3-dihidro-1H-indén-4-ol-acetátot (észtert) kapunk (1-a közbenső termék).

b) 0,37 mol 1-a közbenső terméket 100 °C-ra melegítünk. 200 g alumínium-kloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 1 órán át, 120 °C-on keverjük. Ezután lehűtjük, jeget, majd víz és tömény sósav elegyét adjuk hozzá. Ezt az elegyet 1,1'-oxi-biszetánnal extraháljuk. A szerves réteget elválasztjuk, aktív szénrel kezeljük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot desztillációval tisztítjuk (olajpumpa, 110 °C), így 29 g 1-(2,3-dihidro-4-hidroxi-1H-indén-5-il)-etanont kapunk (2-a közbenső termék).

c) 24 g nátrium-metilátot 300 ml metil-benzolban keverünk, és 0,16 mol dietil-oxalát és 0,16 mol 2-a közbenső termék 10 ml metil-benzollal készült elegyét csepegtetjük hozzá. Ezt az elegyet 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. A kivált csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. A szilárd anyagot 10 ml sósav és 500 ml ecetsav elegyével keverjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk, majd vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük és vákuumban szárítjuk, így 21 g 4,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-ciklopenta[h]-1-benzopirán-2-karbonsavat kapunk (3-a közbenső termék).

d) 0,09 mol 3-a közbenső terméket 200 ml ecetsavban 1 g aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot vákuumban szárítjuk, így 21 g (±) 2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-karbonsavat kapunk (4-a közbenső termék).

e) 0,11 mol 4-a közbenső terméket 250 ml tetrahidrofuránban nitrogénáramban keverünk. 0,11 mol 1,1'-karbonil-bisz(1H-imidazol)-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután –80 °C-ra hűtjük, 0,33 mol 20%-os metil-benzolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át –80 °C-on keverjük. Ezt követően metanollal megbontjuk, majd vízbe öntjük. Az elegyet megsavanyítjuk, és 1,1'-oxi-biszetánnal extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Ily módon 12 g (±) 2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-karboxaldehidet kapunk (5-a közbenső termék).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

(±)-2,3,7,8-tetrahidro-9H-pirano[2,3-f]-1,4-benzodioxin-9-karboxaldehid (6-a közbenső termék);

(±)-2,3,4,8,9,10-hexahidrobenczo[1,2-b:3,4-b']dipirán-2-karboxaldehid (7-a közbenső termék);

(±)-2,3,4,7,8,9-hexahidrobenczo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-karboxaldehid (8-a közbenső termék).

#### *2-a) példa (referenciapélda)*

a) 12 g 4-oxo-4H-nafto[1,2-b]pirán-2-karbonsav és 100 ml 2-metoxi-etanol elegyét normálynomáson és szobahőmérsékleten, 2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A számított hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Ily módon 7 g (61,4%) 3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-karbonsavat kapunk (9-a közbenső termék).

b) 7 g 9-a közbenső termék, 160 ml etanol és kénsav elegyét 1 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután bepároljuk, és az olajos maradékot vízben felvesszük. Nátrium-hidroxid hozzáadása után a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így 5 g (63,5%) 3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-karbonsav-etil-észtert kapunk (10-a közbenső termék).

c) 0,03 mol 10-a közbenső terméket 200 ml, ammóniával telített metanolban szobahőmérsékleten keverünk egy éjszakán át. A csapadékot kiszűrjük, és metanollal mossuk. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel, a hozam 6,6 g (97%) (±)-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-karboxamid (11-a közbenső termék).

d) 0,0291 mol 11-a közbenső termék és 0,1455 mol nátrium-bór-hidrid elegyét 50 ml 1,4-dioxánban nitrogén alatt 0 °C-ra hűtjük. 0,1455 mol ecetsav 20 ml 1,4-dioxánnal készült oldatát csepegtetjük hozzá, és az elegyet 2 óra 30 percen át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk, majd tömény sósavval megsavanyítjuk, és 30 percig keverjük. Ezt követően 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves réteget megszáritjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot hidrokloridsóvá alakítjuk, majd felszabadítjuk. A 2,9 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 9,75:0,25 térfogatarányú elegyét

használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és bepároljuk, így 2,4 g (39%) ( $\pm$ )-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-metán-amint kapunk (12-a közbenső termék).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületet is: ( $\pm$ )-3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-metán-amin (13-a közbenső termék).

#### 3-a példa (referenciapélda)

0,03 mol 5-a közbenső termék és 0,073 mol benzilamin elegyét 250 ml 2,2'-oxi-biszpropánban és 10 ml N,N-dimetil-acetamidban 1 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot víz és 1,1'-oxi-biszetán elegyében felvesszük. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. 6,5 g ( $\pm$ )-2,3,4,7,8,9-hexahidro-N-(fenil-metil)-ciklopenta[h]-1-benzopirán-2-metán-amint kapunk (14-a közbenső termék).

#### 4-a példa (referenciapélda)

0,02 mol 14-a közbenső termék és 0,2 mol 2-propennitril elegyét 100 ml etanolban keverés és visszafolyatás közben egy éjszakán át forraljuk. Ezután az oldószert lepároljuk, a maradékot metanolban oldjuk, majd 2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor hozzáadása után hidrogénezzük. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 5,2 g ( $\pm$ )-N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-1,3-propándiamint kapunk (15-a közbenső termék).

#### 5-a példa (referenciapélda)

0,1 mol 6-oxo-2,3-dimetil-6H-furo[3,2-h][1]benzopirán-8-karbonsav-etil-észtert 250 ml metanollal készült oldatban 10 órán át 170 °C-on (nyomás alatt) 2 g 5%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor és 10 ml 4%-os tioxofenoldat jelenlétében hidrogénezzük. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással szilikagélen, metilén-dikloriddal eluálva tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. 20 g (72,9%) ( $\pm$ )-7,8-dihidro-2,3-dimetil-6H-furo[3,2-h][1]benzopirán-8-karbonsav-etil-észtert kapunk (16-a közbenső termék).

#### 6-a példa

6,9 g (tisztítatlan szilárd anyag formájában levő) 8-a közbenső termék és 0,02 mol N-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin elegyét 200 ml metanolban 2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor és 1 ml 4%-os tioxofenoldat jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk [eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5]. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanonban oldjuk, és etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A sót kiszűrjük, és vákuumban, 60 °C-on szárítjuk. Így 7,8 g (73,0%) ( $\pm$ )-N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-

metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioátot (1:2) kapunk, amely 190,4 °C-on olvad (1-a vegyület).

#### 7-a példa

0,0088 mol 13-a közbenső termék és 0,0112 mol 3-(2-pirimidinil-amino)-propanal 100 ml metanollal készült elegyét 1 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 3 atmoszféra nyomáson, Parr készülékben hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk [eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 97/3]. A majdnem tiszta frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A maradékot ismételten szilikagélen HPLC eljárással tisztítjuk [eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5]. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk, így módon 0,85 g (27%) ( $\pm$ )-N-[(3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propándiamint kapunk, amely 57,6 °C-on olvad (5-a vegyület).

#### 8-a példa

0,072 mol 16-a közbenső terméket 250 ml metilbenzolban és 100 ml hexánban oldunk. Az oldatot -70 °C-ra hűtjük, 0,1 mol 1,5 mólos hexános diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot adunk hozzá cseppenként, és 1 órán át -70 °C-on keverjük. 15 ml metanol hozzáadását követően a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd vízbe öntjük, sósavval megsavanyítjuk, és dietil-éterrel extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget megszáritjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 150 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 0,06 mol N-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamint adunk, és az elegyet kis mennyiségű szénhordozós palládiumkatalizátor és 10 ml 4%-os tioxofenoldat jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Három frakciócsoportot gyűjtünk, és az oldószert lepároljuk, így módon az (1), (2) és (3) (12 g) maradékot kapjuk. A (3) maradék 3,6 g-os mintáját 2-propanonban oldjuk, és 0,020 mol etándisav.H<sub>2</sub>O 2-propanonnal készült oldattal etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így 4,5 g (46,1%) ( $\pm$ )-[(7,8-dihidro-2,3-dimetil-6H-furo[3,2-b][1]benzopirán-8-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioátot (1:2) kapunk, amely 208,8 °C-on olvad (7-a vegyület).

A (2) maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. Az 1,8 g maradékot etanolban oldjuk, és 0,010 mol etándisavval etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így 1,1 g (3,3%) ( $\pm$ )-N-(2-pirimidinil)-N'-(3,6,7,8-tetrahidro-2,3-dimetil-2H-furo[3,2-h][1]benzopirán-8-il)-metil]-1,3-propán-diamin-etándioátot (1:2) kapunk, amely 171,2 °C-on olvad (8-a vegyület).

A következő vegyületeket állítjuk elő.

1-a) táblázat  
(T<sub>1-a</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>5</sup> +R <sup>6</sup>	Fizikai adatok
1-a	6-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-	op. 190,4 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
2-a	6-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	op. 118,2 °C/.2HCl.1/2H <sub>2</sub> O
3-a	6-a	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	op. 199,0 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
4-a	6-a	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	op. 197,6 °C/.2(COOH) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O
5-a	7-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	op. 57,6 °C
6-a	7-a	-CH=CH-CH=CH-	op. 226,3 °C/.(COOH) <sub>2</sub>
7-a	8-a	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-O-	op. 208,8 °C/.(COOH) <sub>2</sub>
8-a	8-a	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	op. 171 °C/.(COOH) <sub>2</sub>
16-a	6-a	-O-CH <sub>2</sub> -O-	op. 169,3 °C/.2(COOH) <sub>2</sub> .1/2H <sub>2</sub> O

9-a) példa

0,02 mol 15-a közbenső termék és 0,02 mol 2-(metil-tio)-4,5-dihidro-1H-imidazol-monohidroklorid 100 ml etanolal készült elegyét 16 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk [eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 90/9/1]. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanolban oldjuk, és 2-propanolos hidrogén-klorid-oldattal hidrokloridsóvá (1:2) alakítjuk. A kapott sót kiszűrjük és szárítjuk, így 2,4 g (±)-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N'-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-1,3-propándiamin-dihidroklorid-hemihidrátot kapunk, amely 189,7 °C-on olvad (9-a vegyület).

10-a) példa

0,0099 mol 1-a vegyületet 300 ml metanolban 2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor és 1 ml 4%-os tiofénoldat jelenlétében hidrogénezünk. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot metanolból kristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Ezt a frakciót metanolból átkristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így módon 0,90 g (16,9%) terméket kapunk. Az anyalúgot bepároljuk. A maradékot szárítjuk, a hozam 0,4 g (7,5%) (±)-N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenczo[2,1-b;3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propándiamin-etándioát (1:2) (10-a vegyület), amely 226,9 °C-on olvad.

2-a) táblázat  
(T<sub>2-a</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>5</sup> +R <sup>6</sup>	q	Fizikai adatok
9-a	9-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	1	op. 189,7 °C/.2HCl.1/2H <sub>2</sub> O
10-a	10-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	2	op. 226,9 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
11-a	10-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	op. 210,0 °C/.2HCl
12-a	10-a	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	2	op. 209,1 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
13-a	10-a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	op. 220 °C/.2HCl.2H <sub>2</sub> O
14-a	10-a	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-O-	2	op. 210,9 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
15-a	10-a	-CH(CH <sub>3</sub> )=CH(CH <sub>3</sub> )-O-	2	op. 206,4 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
17-a	10-a	-O-CH <sub>3</sub> -O-	2	op. 199,1 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>

B) Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> R<sup>5b</sup> és R<sup>6b</sup> csoportot jelöl, és közbenső termékeik előállítására

1-b) példa (referenciapélda)

a) 0,093 mol 6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol 100 ml ecetsavban oldunk. 0,150 mol jód-monokloridot 35 °C-ra melegítünk, és folyadékként a 6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol ecetsavas oldatához adjuk. A reakcióelegyet 24 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután lehűtjük,

200 ml jégre öntjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen, metilén-dikloriddal eluálva gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. Így módon 23,6 g (72,2%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-jód-2H-1-benzopirán-2-metanol-acetát-észtert kapunk (1-b közbenső termék).

b) 0,035 mol 1-b közbenső terméket 250 ml N,N-dietil-etán-aminban oldunk. Az oldaton 15 percig nitrogéngázt buborékoltatunk át, majd 0,00042 mol bisz(tri-

fenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot és 0,0015 mol réz(I)-jodidot, végül 0,056 mol trimetil-szilil-acetilént adunk hozzá, és a reakcióelegyet 30 percig nitrogénáramban, 50 °C-on keverjük. A megfeketedett elegyet lehűtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 50 ml, ammóniával telített metanolban oldjuk, és az oldatot 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon, metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyével eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A kívánt frakciókat (több vegyület keveréke) összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A 7,1 g maradékot 150 ml metilén-dikloridban oldjuk. Az oldathoz 15 ml N,N-dietil-etánamint, majd 0,035 mol 4-metil-benzolszulfonil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 150 ml vízzel hígítjuk, a szerves réteget elválasztjuk, és a vizes réteget 150 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon, metilén-dikloriddal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk, így 7,16 g (56,8%) anyagot kapunk. Ezt a frakciót DIPE-ből átkristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük, szárítjuk, a hozam 4,27 g (33,9%) (±)-8-etinil-6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (2-b közbenső termék), olvadáspont 120,2 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületet:

(+)-3-(6-fluor-3,4-dihidro-2-[[4-metil-fenil-szulfonil]-oxij]-metil)-2H-1-benzopirán-8-il)-2-propénsav-metilészter (3-b közbenső termék).

#### 2-b) példa (referenciapélda)

0,026 mol (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-jód-2H-1-benzopirán-2-karbonsav-metilészter, 0,081 mol (trifluor-metil)-trimetil-szilán, 0,1 mol réz(I)-jodid és 0,081 mol kálium-fluorid 50 ml dimetil-formamid és 50 ml 1-metil-2-pirrolidinon elegyével készült szuszpenzióját 3 órán át 60 °C-on keverjük. A lehűtött reakcióelegyet 200 g vas(III)-kloridot és 50 ml sósavat tartalmazó 300 ml vízbe öntjük. Az így kapott elegyet három alkalommal 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 5%-os vizes Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-oldattal (színtelenítés) mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és végül bepároljuk. A maradékot szilikagél, metilén-dikloriddal eluálva gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk, így 5,7 g (78,8%) maradékot kapunk. Ezt a frakciót DIPE-ből átkristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, a hozam 1,2 g (16,6%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(trifluor-metil)-2H-1-benzopirán-2-karbonsav-metilészter (4-b közbenső termék), amely 71,8 °C-on olvad.

#### 3-b) példa (referenciapélda)

0,022 mol 1-b közbenső termék, 0,024 mol 2-(tributil-sztannil)-furan és 0,0005 mol tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium 50 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készült oldatát 16 órán át 100 °C-on keverjük. A lehűtött reakció-

elegyet 200 ml vízbe öntjük, és az így kapott elegyet 200 ml DIPE-vel extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 50 ml, ammóniával telített metanol 16 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon, metilén-diklorid és hexán 50:50 térfogatarányú elegyétől tiszta metilén-dikloridig változó összetételű eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A hozam 4,5 g (82,4%) (±)-6-fluor-8-(2-furanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol (5-b közbenső termék).

b) 0,018 mol 5-b közbenső termék 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,021 mol 4-metil-benzolszulfonil-kloridot, majd 5 ml N,N-dietil-etánamint adunk, és a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vízbe öntjük, és az így kapott elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagélen, metilén-diklorid és hexán 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ben kikeverjük, és a fehér csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 5,2 g (71,8%) (±)-6-fluor-8-(2-furanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter kapunk, amely 110,4 °C-on olvad (6-b közbenső termék).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

(±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(2-tienil)-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (7-b közbenső termék);

(±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-fenil-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (8-b közbenső termék);

(±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(2-piridinil)-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (9-b közbenső termék);

(±)-8-(etil-tio)-6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (10-b közbenső termék), olvadáspont 107,7 °C; és

(±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(fenil-tio)-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter (11-b közbenső termék).

#### 4-b) példa (referenciapélda)

16 g semleges, nedves alumínium-oxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) és 0,016 mol 2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 65 ml metilén-dikloriddal készült elegyéhez 0,016 mol 11-b közbenső termék 15 ml metilén-dikloriddal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután szűrjük, metilén-dikloriddal mossuk, a szűrletet magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon, metilén-diklorid és metanol 97,5:2,5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A 7,2 g maradékot, szilikagél oszlopon ismételt kromatografálva tisztítjuk [eluálószer:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-től fokozatosan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 50/50-ig változó összetételű elegy]. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk, így 3,8 g (61,8%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(fenil-szulfínil)-2H-1-benzopirán-2-metanol-metánszulfonsav-észtert kapunk (12-b közbenső termék).

*5-b) példa (referenciapélda)*

a) 300 ml salétromsavhoz keverés közben 0,26 mol (±)-6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-karbonsavmetil-észtert adunk. A reakcióelegyet 10 percig 40 °C-on, majd 60 percig 60 °C-on keverjük. Ezután vízbe öntjük, és a keletkezett csapadékot kiszűrjük. A szűrletet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget bepároljuk, ekkor 33 g anyag marad vissza, ami 33 g (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-nitro-2H-1-benzopirán-2-karbonsav (13-b közbenső termék).

b) 0,25 mol 13-b közbenső termék és 800 ml tetrahidrofuran elegyéhez cseppenként 0,28 mol 1 mólos metilén-dikloridos (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S.BH<sub>3</sub> oldatot adunk, majd az elegyet, nitrogénáramban keverjük. Az oldószerből körülbelül 60 ml-t desztillációval eltávolítunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután lehűtjük, 20 ml metanol hozzáadásával megbontjuk, vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, és az így kapott elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Ily módon 59 g (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-nitro-2H-1-benzopirán-2-metanol kapunk (>100% nyers maradék) (14-b közbenső termék).

c) 0,25 mol 14-b közbenső termék, 0,50 mol 3,4-dihidro-2H-pirán és 0,5 ml 2-propanolos hidrogén-klorid elegyét 700 ml triklór-metánban 3 órán át vízfürdőn keverjük. A reakcióelegyet 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Ily módon 81 g (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-nitro-2-[[[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-2H-1-benzopirán]t kapunk (>100% nyers maradék) (15-b közbenső termék).

d) 0,47 mol 15-b közbenső terméket 600 ml metanolban 5 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor és 3 ml 4%-os tiofénoldat jelenlétében hidrogénezünk. 3 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így 130 g (98,3%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-2-[[[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-2H-1-benzopirán-8-amint kapunk (16-b közbenső termék).

e) 0,036 mol 16-b közbenső termék, 0,22 mol 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran és katalitikus mennyiségű PTSA elegyét 140 ml dimetil-formamidban 90 percig 100 °C-on keverjük. Ezután az oldószert lepároljuk, és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves oldatot egy alkalommal vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon metilén-dikloriddal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk, így 6,6 g (55,3%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(1H-pirrol-1-il)-2-

[[[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-2H-1-benzopirán]t kapunk (17-b közbenső termék).

f) 0,019 mol 17-b közbenső termék és 65 ml metanol elegyéhez 25 ml 10%-os sósavoldatot adunk. A reakcióelegyet 60 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és víz között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot üvegszűrőbe helyezett szilikagélén tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. Így 3,4 g (72,4%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(1H-pirrol-1-il)-2H-1-benzopirán-2-metanol-t kapunk (18-b közbenső termék).

g) 0,024 mol 18-b közbenső termék és 0,035 mol metánszulfonil-klorid 30 ml 2-propanonnal készült kevert és jégfürdőben hűtött elegyéhez 7 ml N,N-dietil-etán-amint csepegtetünk, és az elegyet további 1 órán át keverjük. Ezután szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves oldatot vizes sósavval mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Ily módon 7,6 g (97,3%) (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(1H-pirrol-1-il)-2H-1-benzopirán-2-metanol-metánszulfonsav-észtert kapunk (19-b közbenső termék).

*6-b) példa (referenciapélda)*

0,01 mol (±)-6-fluor-3,4-dihidro-8-(2-tienil)-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észter 50 ml metilén-dikloriddal készült, 0 °C-on kevert oldatához 0,01 mol bróm 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatát csepegtetjük. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük. A szerves réteget elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot DIPE-ből kristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így 3,8 g (76,4%) (±)-8-(5-bróm-2-tienil)-6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metanol-(4-metil-benzolszulfonsav)-észtert kapunk (20-b közbenső termék).

*7-b) példa*

0,0125 mol 2-b közbenső termék és 0,019 mol N-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 5 g kalcium-oxidot adunk, és a reakcióelegyet nyomásálló edényben egy éjszakán át 150 °C-on keverjük. Ezután hűtjük és szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-től fokozatosan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10-ig változó összetételű elegy). Két kivánt frakciót gyűjtünk, és az oldószert lepároljuk, így 1,2 g tiszta frakciót kapunk. Ezt a frakciót 100 ml metanolban oldjuk, és 0,620 g etándisavhidráttal etándisavsóvá (1:1) alakítjuk. Az elegyet betöményítjük, 2-propanont adunk hozzá, és a kivált csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. A hozam 1,2 g (22,3%) (±)-N-[(8-etinil-6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioát (1:1), amely 201,1 °C-on olvad (1-b vegyület).

**8-b) példa**

0,018 mol 4-b közbenső termék 50 ml metilbenzollal készült,  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevert oldatához cseppenként 22 ml 20%-os metil-benzolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot adunk, és a keverést 1 órán át  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on folytatjuk. Az elegyhez 10 ml metanolt adunk, majd szobahőmérsékletre melegítjük, vízbe öntjük, sósavval megsavanyítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves réteget bepároljuk. A maradék és 0,014 mol N-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin keverékét 2 g palládiumkatalizátor és 2 ml 4%-os tiofénoldat jelenlétében hidrogénezzük. 250 ml hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon, metilén-diklorid és metanol 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A 2,2 g maradékot 50 ml etanolban oldjuk, és 0,024 mol etánsavval etánsavsóvá (1:1) alakítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Ezt a frakciót körülbelül 300 ml metanolból átkristályosítjuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így 0,950 g (13,6%) ( $\pm$ )-N-[[6-fluor-3,4-dihidro-8-(trifluor-metil)-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioátot (1:1) kapunk, amely  $216,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad (2-b vegyület).

**9-b) példa**

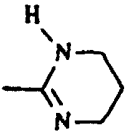
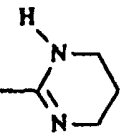
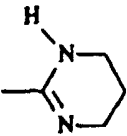
0,00313 mol szabad bázis formában levő 2-b vegyület és 0,00635 mol etánsav-dihidrát 50 ml metanollal készült oldatát 2 órán át  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, 1 g aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük.

2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk csapadékot tartalmazó keverékké. A kivált csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, így 0,310 g (17,2%) terméket kapunk (lásd alább). Az előző lépés szűrletét 2-propanonnal kezeljük, és a kivált csapadékot kiszűrjük, szárítjuk, így további 0,500 g (27,7%) terméket kapunk, ami a ( $\pm$ )-N-[[6-fluor-3,4-dihidro-8-(trifluor-metil)-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioát (1:2)-hemihidrát, amely  $177,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad (3-b vegyület).

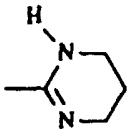
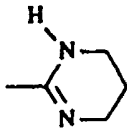
**10-b) példa**

Nitrogénáramban végzett reakció. 0,011 mol 1-b közbenső termék és 0,00029 mol tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium 160 ml metilbenzollal készült elegyéhez 0,011 mol  $\text{Bu}_3\text{SnS}-\text{CH}_2\text{COOEt}$  40 ml metilbenzollal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután hűtjük, 10%-os kálium-fluorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot üvegszűrőbe helyezett szilikagélen tisztítjuk [eluálószer:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5]. A kívánt frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 2-propanonban oldjuk, és etánsavsóvá (1:2) alakítjuk. A csapadékot kiszűrjük, és vákuumban  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szárítjuk. Ily módon 4,4 g (65,1%) ( $\pm$ )-[[6-fluor-3,4-dihidro-2-[[3-(2-pirimidinil-amino)-propil]-amino]-metil]-2H-1-benzopirán-8-il]-tioj-ecetsav-etil-észter-etándioátot (1:2) kapunk, amely  $154,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad (17-b vegyület).

**1-b) táblázat**(T<sub>1-b</sub>) általános képletű vegyületek (R<sup>3</sup>=H)

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>6b</sup>	Q	Fizikai adatok
1-b	7-b	$-\text{C}\equiv\text{CH}$	2-pirimidinil	op. $201,1\text{ }^{\circ}\text{C}/.(\text{COOH})_2$
2-b	8-b	$-\text{CF}_3$	2-pirimidinil	op. $216,3\text{ }^{\circ}\text{C}/.(\text{COOH})_2$
3-b	9-b	$-\text{CF}_3$		op. $177,1\text{ }^{\circ}\text{C}/.2(\text{COOH})_2.1/2\text{H}_2\text{O}$
4-b	10-b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	2-pirimidinil	op. $156\text{ }^{\circ}\text{C}/(\text{E}).2(\text{COOH})_2$
5-b	7-b	2-furanil	2-pirimidinil	op. $192,8\text{ }^{\circ}\text{C}/.2(\text{COOH})_2$
6-b	7-b	2-tienil	2-pirimidinil	op. $205,8\text{ }^{\circ}\text{C}/.3/2(\text{COOH})_2$
7-b	9-b	2-tienil		op. $216,8\text{ }^{\circ}\text{C}/.2(\text{COOH})_2$
8-b	7-b	5-bróm-2-tienil	2-pirimidinil	op. $191,5\text{ }^{\circ}\text{C}/.2(\text{COOH})_2$
9-b	9-b	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$		op. $209,6\text{ }^{\circ}\text{C}/.2(\text{COOH})_2$

1-b) táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>6b</sup>	Q	Fizikai adatok
10-b	7-b	fenil	2-pirimidinil	op. 159,2 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
11-b	7-b	2-piridinil	2-pirimidinil	op. 158,9 °C/(E)-2-buténdioát (1:1)
12-b	7-b	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2-pirimidinil	op. 160,6 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
13-b	7-b	fenil-tio	2-pirimidinil	op. 181,0 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
14-b	7-b	fenil-szulfenil	2-pirimidinil	op. 129,4 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
15-b	7-b	1H-pirrol-1-il	2-pirimidinil	op. 162,1 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
16-b	9-b	1H-pirrol-1-il		op. 177,7 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
17-b	10-b	-S-CH <sub>2</sub> -C(=O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-pirimidinil	op. 154,4 °C/2(COOH) <sub>2</sub>
18-b	9-b	2-piridinil		op. 186,3 °C/2(COOH) <sub>2</sub>

C) Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> R<sup>5c</sup> és R<sup>6c</sup> csoportot jelöl, és közbenső termékeik előállítására

1-c) példa (referenciapélda)

0,168 mol 3,6-diklór-piridazin, 0,84 mol 1,3-propán-diamin és 0,17 mol nátrium-karbonát elegyét 500 ml etanolban egy éjszakán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet dekaliton át szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 20,7 g N-(6-klór-3-piridazinil)-1,3-propán-diamint kapunk, amely 124,9 °C-on olvad (1-c közbenső termék).

Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-(3-piridazinil)-1,3-propán-diamin-dihidroklorid, olvadáspont 210,9 °C (2-c közbenső termék);

N-(6-metil-3-piridazinil)-1,3-propán-diamin (3-c közbenső termék).

2-c) példa (referenciapélda)

a) 0,069 mol (±)-3-[[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-(fenil-metil)-amino]-propánnitril] 250 ml me-

tanolban 5 g Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így 20 g (94% nyers maradék) (±)-N-[[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N-(fenil-metil)-1,3-propán-diamint kapunk (4-c közbenső termék).

30

b) 0,01 mol 4-c közbenső termék és 0,01 mol 2-(metil-tio)-4(1H)-pirimidinon elegyét 2 órán át 150 °C-on melegítjük. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot izopropanolos hidrogén-klorid-oldattal hidrokloridsóvá (1:2) alakítjuk, és

35

40

1,1'-oxi-biszetánból kristályosítjuk. A sót kiszűrjük és szárítjuk, így 2,8 g (56,5%) (±)-2-[[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-(fenil-metil)-amino]-propil]-amino]-4(1H)-pirimidinon-dihidroklorid-monohidrátot kapunk, amely 150,2 °C-on olvad (5-c közbenső termék).

45

Hasonlóképpen állítjuk elő a következő vegyületeket.

1-c) táblázat

(T<sub>1-c</sub>) általános képletű vegyületek

Int. száma	Alk	Q	Fizikai adatok
5-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4-hidroxi-2-pirimidinil	op. 150,2 °C/2HCl.H <sub>2</sub> O
6-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	4-hidroxi-6-metil-2-pirimidinil	op. 212,1 °C/2HCl
7-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	4-hidroxi-6-propil-2-pirimidinil	op. 190,5 °C/2HCl
8-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-pirazinil	-
9-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	5-klór-2-piridinil	op. 111,3 °C/2HCl.1/2H <sub>2</sub> O
10-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-klór-4-pirimidinil	-

1-c) táblázat (folytatás)

Int. száma	Alk	Q	Fizikai adatok
11-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-metoxi-4-pirimidinil	-
12-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-(dimetil-amino)-4-pirimidinil	-
13-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-(1-piperidinil)-4-pirimidinil	-
14-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2-(metil-amino)-4-pirimidinil	-

## 3-c) példa (referenciapélda)

a) 0,47 mol 2-(klór-karbonil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán, 100 ml N,N-dimetil-acetamid, 3 ml 4%-os tiofénoldat és 400 ml 2,2'-oxi-biszpropán elegyét 5 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot, 20 g kálium-acetátot és 50 g fenil-metil-amint 2 ml N,N-dimetil-acetamidban és 300 ml 1 metanolban 5 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 500 ml metanolban, 5 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 1,1'-oxi-biszetanban felvesszük, és nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A 70 g maradékot 70 °C-on 13,3 Pa nyomáson desztilláljuk, így 48,7 g (63,5%) (±)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-metán-amint kapunk (15-c közbenső termék).

b) 0,12 mol 15-c közbenső termék és 0,12 mol 2-propénitril elegyét 235 ml etanolban 4 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, így 27 g nyers maradékként (±)-3-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-amino)-propionitrilt kapunk (16-c közbenső termék).

c) 0,12 mol 16-c közbenső terméket 500 ml, ammóniával telített metanolban 6 g Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot desztillációval tisztítjuk, így 24 g (90,8%) (±)-N-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-1,3-propán-diamint kapunk (17-c közbenső termék).

## B) A végtermékek (-c) előállítása

## 4-c) példa

0,058 mol 1-c közbenső termék, 0,064 mol 3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-karboxaldehyd és 7,1 g kálium-acetát elegyét 200 ml metanolban 2 g 5%-os aktív szénhordozós platinakatalizátor és 1 ml 4%-os tiofénoldat jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot víz és metilén-diklorid elegyében oldjuk, majd az oldatot nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiá-

san tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Két frakciót gyűjtünk. Az első frakciót bepároljuk, és a maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk. A második frakciót bepároljuk, és a maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 3,09 g (16%) (±)-N-(6-klór-3-piridazinil)-N'-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-1,3-propán-diamint kapunk, amely 107,8 °C-on olvad (1-c vegyület).

## 5-c) példa

0,005 mol 5-c közbenső terméket 250 ml metanolban 2 g aktív szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert lepároljuk. A 2 g maradékot metanolból átkristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 0,7 g (36%) (±)-2-((3-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-amino)-propil)-amino)-4(1H)-pirimidinon-dihidrokloridot kapunk (8-c vegyület).

## 6-c) példa

0,03 mol 17-c közbenső termék és 0,03 mol 2-(metil-tio)-4(1H)-pirimidinon elegyét 50 ml 2-metoxi-etanolban egy éjszakán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az oldószert lepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk [eluálószer: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5]. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az oldószert lepároljuk. Ezt a frakciót 2-propanonban oldjuk, és etándisavóvá (2:3) alakítjuk. A sót kiszűrjük, és metanolból kristályosítjuk. Az 1,2 g szilárd anyagot kiszűrjük és szárítjuk, így 1,0 g (7,4%) (±)-2-((3-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-amino)-propil)-amino)-4(3H)-pirimidinon-etándioátot (2:3) kapunk, amely 206,7 °C-on olvad (9-c vegyület).

## 7-c) példa

0,0067 mol (±)-N<sup>2</sup>-3-((3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil)-amino)-propil)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetil-2,4-piridin-diamin-dihidrokloridot 150 ml metanolban 2 g 10%-os aktív szénhordozós palládiumkatalizátor és 2 ml 2-propanolos hidrogén-klorid-oldat jelenlétében hidrogénezzük. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot két alkalommal metanolból kristályosítjuk.

A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 0,32 g (13,1%) (±)-2-[[3-[[[(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-amino]-propil]-amino]-5,6-dihidro-4(3H)-pirimidinon-dihidrokloridot kapunk, amely 273,6 °C-on olvad (12-c vegyület).

*8-c) példa*

0,02 mol 16-c vegyületet 200 ml metanolban 2 g 10%-os aktív szénhordós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezünk. 2 ekvivalens hidrogén felvétele után a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 2-propanolban oldjuk, és 2-propanolos hidrogén-klorid-oldattal hidrokloridsóvá (1:2) alakítjuk. A sót kiszűrjük és szárítjuk, így 5,61 g (75%) (±)-N-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(3,4,5,6-

tetrahidro-2-piridinil)-1,3-propán-diamin-dihidrokloridot kapunk, amely 211,1 °C-on olvad (15-c vegyület).

*9-c) példa*

- 5 0,145 mol, szabad bázis formában levő 18-c vegyület és 5 g Raney-nikkel 150 ml tetrahydrofuránnal készült elegyét 1 órán át keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 2-propanolban oldjuk, és etándisavsóvá (1:2) alakítjuk. A sót kiszűrjük (3 g), és 600 ml metanolból átkristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk, így 2,5 g (36,2%) (±)-N-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(4-pirimidinil)-1,3-propán-diamin-etándioátot (1:2) kapunk, amely 222,2 °C-on olvad (20-c vegyület).

*2-c) táblázat*  
(T<sub>2-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>A</sup>	R <sup>42</sup>	Fizikai adatok
1-c <sup>1</sup>	4-c	H	Cl	op. 107,8 °C
2-c	4-c	H	H	op. 169,7 °C/.2HCl.1/2H <sub>2</sub> O
3-c	4-c	H	CH <sub>3</sub>	op. 158,7 °C/.2HCl.1/2H <sub>2</sub> O
4-c <sup>2</sup>	4-c	H	Cl	op. 203,1 °C/[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =−48,51° (c=1%; metanol)/(-)-(R).2HCl
5-c <sup>3</sup>	4-c	6-F	Cl	op. 229,3 °C/[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =−27,00° (c=1%; metanol)/(-)-(R).2HCl
6-c	4-c	6-F	Cl	op. 243,2 °C/[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =+33,67° (c=1%; metanol)/(+)-(S).2HCl
7-c <sup>4</sup>	6-c	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl	op. 223,9 °C/.2HCl
25-c	4-c	8-OCH <sub>3</sub>	Cl	op. 182,6 °C/.2HCl.H <sub>2</sub> O
26-c	5-c	H	CN	op. 192,3 °C/(COOH) <sub>2</sub>
27-c	5-c	H	OH	op. 191,1 °C/(COOH) <sub>2</sub>
28-c	5-c	H	-C(=O)-NH <sub>2</sub>	op. 211,7 °C/(COOH) <sub>2</sub>

1: racém termék, racém 3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-karboxaldehidből kiindulva

2: R-izomer termék, (R)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-karboxaldehidből kiindulva

3: R-izomer termék, (R)-3,4-dihidro-2H-1-(6-fluor-benzopirán)-2-karboxaldehidből kiindulva

4: S-izomer termék, (S)-3,4-dihidro-2H-1-(6-fluor-benzopirán)-2-karboxaldehidből kiindulva

*3-c) táblázat*  
(T<sub>3-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	Alk	R <sup>B</sup>	Fizikai adatok
8-c	5-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	op. 222 °C/.2HCl
9-c	6-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	op. 206,7 °C/.3/2(COOH) <sub>2</sub>
10-c	6-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	op. 227,9 °C/.2HCl
11-c	6-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	op. 227,6 °C/.2HCl

*4-c) táblázat*

Vegyület száma	Példa száma	Fizikai adatok
12-c	7-c	op. 273,6 °C/.2HCl

5-c) táblázat  
(T<sub>5-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>A</sup>	Alk	Fizikai adatok
13-c	6-c	6-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	op. 198,1 °C/.2HCl
14-c	5-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	op. 188,9 °C/.2HCl

6-c) táblázat  
(T<sub>6-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	Alk	n	Fizikai adatok
15-c	8-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2	op. 211,1 °C/.2HCl

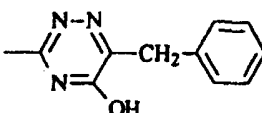
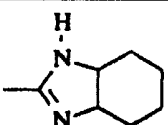
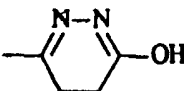
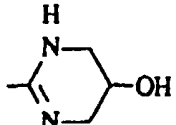
7-c) táblázat  
(T<sub>7-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	Alk	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>	Fizikai adatok
16-c	4-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	op. 182,6 °C/.2HCl
17-c	4-c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	6-CH <sub>3</sub>	3-C(=O)NH <sub>2</sub>	op. 246,9 °C/.2HCl.H <sub>2</sub> O

8-c) táblázat  
(T<sub>8-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>2</sup>	Alk	R <sup>B</sup>	Fizikai adatok
18-c	6-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-S-CH <sub>3</sub>	op. 225,8 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
19-c	9-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	op. 222,2 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
20-c	9-c	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	op. 117,4 °C/.2(COOH) <sub>2</sub> .1/2H <sub>2</sub> O
21-c	5-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-O-CH <sub>3</sub>	op. 179,6 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
22-c	5-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	op. 204,6 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
23-c	5-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	1-piperidinil	op. 206,8 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>
24-c	5-c	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-CH <sub>3</sub>	op. 188,1 °C/.2(COOH) <sub>2</sub>

9-c) táblázat  
(T<sub>9-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>A</sup>	Q	Fizikai adatok
29-c	6-c	6-F	2-tiazolil	op. 145,3 °C/.2HCl
30-c	5-c	H		op. 156,2 °C
31-c	5-c	H		op. 214,1 °C
32-c	5-c	H		op. 184,9 °C/(COOH) <sub>2</sub>
33-c	6-c	H		op. 168,2 °C

10-c) táblázat  
(T<sub>10-c</sub>) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	R <sup>1</sup>	R <sup>α</sup>	R <sup>β</sup>	R <sup>γ</sup>	Fizikai adatok, op. °C/bázis/só
34-c	6-c	H	CN	2-fenil-etil	metil	159,4/2(COOH) <sub>2</sub>
35-c	9-c	H	H	2-fenil-etil	metil	198,5
36-c	6-c	H	CN	(2-metoxi-fenil)-metil	metil	166,1/(COOH) <sub>2</sub>
37-c	9-c	H	H	(2-metoxi-fenil)-metil	metil	191,9/2HCl
38-c	6-c	H	CN	4-metil-1-piperazinil		171,6
39-c	6-c	CH <sub>3</sub>	CN	fenil-metil	metil	142,9/(COOH) <sub>2</sub>
40-c	9-c	H	H	ciklohexil	H	242,5/2HCl
41-c	9-c	H	C(=O)NH <sub>2</sub>	ciklohexil	H	201,5/2HCl

D) Hatástani példa

1-d) példa

Nátrium-pentobarbitállal érzéstelenített sertések baziláris artériájából szegmenseket készítettünk szervfürdőben végzendő izometriás tenziómeghatározáshoz. A preparátumokat Krebs–Henseleit-oldatba helyeztük. Az oldat hőmérsékletét 37 °C-on tartottuk, és az oldaton 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> elegyet buborékolattunk át. A preparátumokat addig nyújtottuk, amíg stabil 2 g-os bazális tenziót kaptunk.

A preparátumokat 3×10<sup>-7</sup> M szerotoninnal összehúzódnásra készítettük. A szerotonin hozzáadására kapott válaszokat mértük, majd a szerotonint mosással eltávolítottuk. Ezt az eljárást addig ismételtük, amíg stabil válaszokat kaptunk. Ezt követően a vizsgálandó vegyületet adtuk a szervfürdőhöz, és a preparátum összehúzódnását mértük. Ezt az összehúzódnási választ az előzőleg mért, szerotoninra adott válasz százalékában fejeztük ki. A legkisebb hatásos koncentrációt olyan koncentrációként határoztuk meg, amelynél a szerotoninra adott válasz 50%-át kapjuk.

Az 1-d)–3-d) táblázatokban az (I) általános képletű vegyületek legkisebb hatásos koncentrációit foglaltuk össze.

1-d) táblázat

Vegyület száma	Legkisebb hatásos koncentráció (M)
1-a	3·10 <sup>-8</sup>
2-a	3·10 <sup>-7</sup>
4-a	1·10 <sup>-6</sup>
5-a	3·10 <sup>-7</sup>
9-a	1·10 <sup>-8</sup>
10-a	3·10 <sup>-9</sup>
11-a	3·10 <sup>-8</sup>

Vegyület száma	Legkisebb hatásos koncentráció (M)
12-a	3·10 <sup>-8</sup>
13-a	3·10 <sup>-7</sup>

2-d) táblázat

Vegyület száma	Legkisebb hatásos koncentráció (M)
1-b	1·10 <sup>-7</sup>
3-b	3·10 <sup>-7</sup>
4-b	3·10 <sup>-8</sup>
5-b	3·10 <sup>-8</sup>
6-b	1·10 <sup>-7</sup>
7-b	3·10 <sup>-9</sup>

3-d) táblázat

Vegyület száma	Legkisebb hatásos koncentráció (M)
1-c	1·10 <sup>-6</sup>
3-c	1·10 <sup>-7</sup>
4-c	1·10 <sup>-7</sup>
5-c	3·10 <sup>-7</sup>
12-c	1·10 <sup>-6</sup>
13-c	<3·10 <sup>-7</sup>
14-c	1·10 <sup>-7</sup>
15-c	3·10 <sup>-8</sup>
16-c	1·10 <sup>-6</sup>
18-c	1·10 <sup>-7</sup>
19-c	3·10 <sup>-7</sup>
21-c	1·10 <sup>-7</sup>
22-c	1·10 <sup>-6</sup>

3-d) táblázat (folytatás)

Vegyület száma	Legkisebb hatásos koncentráció (M)
23-c	$3 \cdot 10^{-7}$
24-c	$3 \cdot 10^{-8}$

**E) Készítmény példák**

A „hatóanyag” ezekben a példákban egy (I) általános képletű vegyületre, annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójára vagy sztereokémiai izomer formájára utal.

**1-e) példa****Orális cseppek**

500 g hatóanyagot 0,5 liter 2-hidroxi-propionsavban és 1,5 liter polietilén-glikolban oldunk 60–80 °C-on. Az oldatot 30–40 °C-ra hűtjük, és 35 liter polietilén-glikolt adunk hozzá, majd az elegyet jól elkeverjük. Ezután 1750 g nátrium-szacharin 2,5 liter tisztított vízzel készült oldatát, és keverés közben 2,5 liter kakaóaromát adunk az elegyhez, majd a térfogatát polietilén-glikollal 50 literre egészítjük ki. Így orális cseppoldatot kapunk, amely milliliterenként 10 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot megfelelő tartályokba töltjük.

**2-e) példa****Orális oldat**

9 g 4-hidroxi-benzoésav-metil-észtert és 1 g 4-hidroxi-benzoésav-propil-észtert 4 liter forró, tisztított vízben oldunk. Ebből az oldatból kivett 3 liter térfogatban először 10 g 2,3-dihidroxi-butándisavat és azután 20 g hatóanyagot oldunk. Ez utóbbi oldatot az előzőleg készített oldat megmaradt részével egyesítjük, és 12 liter 1,2,3-propántriolt és 3 liter 70%-os szorbitoldatot adunk hozzá. 40 g nátrium-szacharint 0,5 liter vízben oldunk, az oldathoz 2 ml málna- és 2 ml köszméte-eszenciát adunk. Ezt az oldatot a korábbival egyesítjük, és vízzel 20 liter térfogatra egészítjük ki. Így módon orális oldatot kapunk, amely egy teáskanálnyi mennyiségben (5 ml-ben) 5 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot megfelelő tartályokba töltjük.

**3-e) példa****Kapszulák**

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-lauril-szulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kolloid szilícium-dioxidot és 1,2 g magnézium-sztearátot élénken elkeverünk. A kapott keveréket ezután 1000 darab megfelelő méretű keményszelatin-kapszulába töltjük, minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

**4-e) példa****Filmbevonatú tabletták****A tablettamag előállítása**

100 g hatóanyagot, 570 g laktózt és 200 g keményítőt jól összekeverünk, majd a keveréket 5 g nátrium-dodecilszulfát és 10 g poli(vinil-pirrolidon) körülbelül 200 ml vízzel készült oldatával megnedvesítjük. A ned-

ves porkeveréket szitáljuk, szárítjuk és ismét szitáljuk. Ezután 100 g mikrokristályos cellulózt és 15 g hidrogénezett növényi olajat adunk hozzá. A komponenseket jól elkeverjük, és tablettákká préseljük. Így módon 10 000 tablettát kapunk, amelyek mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

**Bevonás**

10 g metil-cellulóz 75 ml denaturált etanollal készült oldatához 5 g etil-cellulóz 150 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk, majd 75 ml metilén-dikloriddal és 2,5 ml 1,2,3-propántriollal elegyítjük. 10 g polietilén-glikolt megolvasztunk és 75 ml metilén-dikloridban oldunk. Ez utóbbi oldatot az előbbihez adjuk, majd 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g poli(vinil-pirrolidon)-t és 30 ml tömény színezőszuszpenziót adagolunk az elegyhez, és homogénen elkeverjük. A tablettamagokat az így kapott keverékkel bevonókészülékben bevonjuk.

**5-e) példa****Injektálható oldat**

1,8 g 4-hidroxi-benzoésav-metil-észtert és 0,2 g 4-hidroxi-benzoésav-propil-észtert 0,5 liter forró, injekciós vízben oldunk. Az oldatot körülbelül 50 °C-ra hűtjük, és keverés közben 4 g tejsavat, 0,05 g propilén-glikolt és 4 g hatóanyagot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és injekciós vízzel a térfogatát 1 literre egészítjük ki. Így módon milliliterenként 4 mg hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk. Az oldatot szűrővel sterilizzük (U.S.P., XVII p. 811) és steril tartályokba töltjük.

**6-e) példa****Kúpok**

3 g hatóanyagot 3 g 2,3-dihidroxi-butándisav 25 ml polietilén-glikol 400-zal készült oldatában oldunk. 12 g felületaktív anyaghoz (SPAN<sup>R</sup>) 300 g össztömegig triglicerideket (Witepol 555<sup>R</sup>) adunk, és a komponenseket összeolvasztjuk. Ez utóbbi elegyet az előzőleg elkészített oldathoz adjuk. Az így előállított keveréket 37–38 °C-on formákba öntjük. Így 100 darab kúpot kapunk, amelyek mindegyike milliliterenként 30 mg hatóanyagot tartalmaz.

**7-e) példa****Injektálható oldat**

60 g hatóanyagot és 12 g benzil-alkoholt alaposan összekeverünk, és az elegyet szeszamolajjal 1 liter térfogatra egészítjük ki. A kapott oldat hatóanyag-koncentrációja 60 mg/ml. Az oldatot sterilizzük, majd steril tartályokba töltjük.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

55

1. Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós vagy bázisaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik, ahol a képletben Alk<sup>1</sup> jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport; Alk<sup>2</sup> jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, és ekkor

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt a benzopirángyűrű 7-es és 8-as helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódó következő csoportokat alkotja:

–(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–, –(CHB)<sub>m</sub>–O–, –O–(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>–O–,  
–CH=CH–CH=CH–, –C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)–O– csoport,

ahol

n=3, 4,

m=1, 2, 3, és

B jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport; vagy

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése trifluor-metil-, etinil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, 2-furil-, adott esetben halogénatommal helyettesített 2-tienilcsoport, fenil-, piridil-, 1-pirrolilcsoport, (1–6 szénatomos alkil)-tio-, fenil-tio-, fenil-szulfonilcsoport, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-tio-csoport; vagy

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogén-, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicssoport;

Q jelentése (aa), (bb), (dd), (ee), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk), (ll), (mm) vagy (nn) általános képletű csoport, amelyekben

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, ciano- vagy karbamoilcsoport,

R<sup>27</sup> jelentése fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített,

R<sup>28</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, a 4-es nitrogénatomján adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazingyűrűt alkot,

R<sup>29</sup> és R<sup>30</sup> jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

q=1, 2,

R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> jelentése hidrogénatom, vagy R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> együtt =O csoportot alkotnak,

R<sup>36</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>55</sup> jelentése benzilcsoport,

R<sup>39</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>40</sup> jelentése hidrogénatom vagy karbamoilcsoport,

R<sup>42</sup> jelentése hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, ciano-, karbamoil- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>43</sup> jelentése (1–6 szénatomos alkil)-tio-, 1–6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino- vagy piperidinocsoport,

r=2,

R<sup>53</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>50</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>51</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy

R<sup>50</sup> és R<sup>51</sup> együtt –(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-csoportot alkot,

azzal a megkötéssel, hogy amikor

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy etinilcsoport, akkor

Q jelentése (bb) és (ee) általános képletű csoportoktól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>4</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együttes jelenlétében szereplő csoportoknál m értéke 2; Q jelentése (aa), (bb), (dd) általános képletű csoport, amelyben q értéke 1 vagy 2, (ee) általános képletű csoport, amelyben R<sup>55</sup> jelentése hidrogénatom, (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) általános képletű csoport, amelyben q értéke 1 vagy 2, (ll) általános képletű csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>6</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, Q jelentése (aa), (bb), (dd) általános képletű csoport, amelyben q értéke 1 vagy 2, (ee) általános képletű csoport, amelyben R<sup>55</sup> jelentése benzilcsoport, (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) általános képletű csoport, amelyben q értéke 1 vagy 2, vagy (ll) általános képletű csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>6</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, és Q jelentése (gg), (hh), (ii), (jj) általános képletű csoport; (kk) általános képletű csoport, amelyben q értéke 1 vagy 2; (ll) általános képletű csoport; (bb) általános képletű csoport, amelyben R<sup>29</sup> jelentése egy nitrogénatommal szomszédos szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport; vagy (dd) általános képletű csoport, amelyben R<sup>33</sup> és R<sup>34</sup> együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, –C(O)– csoportot alkot, és q értéke 1 vagy 2.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

(±)-N-[(2,3,4,8,9,10-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-2-pirimidinil-1,3-propán-diamin;

N-[(3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-il)-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-N'-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrobenzo[2,1-b:3,4-b']dipirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,4,7,8,9-hexahidrociklopenta[h]-1-benzopirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(2,3,7,8-tetrahidro-9H-pirano[2,3-f]-1,4-benzodioxin-9-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[(3,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-nafto[1,2-b]pirán-2-il)-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

metil-3-(6-fluor-3,4-dihidro-2-[[[3-(2-pirimidinil-amino)-propil]-amino]-metil]-2H-1-benzopirán-8-il)-2-propenoát;

N-[[6-fluor-8-(2-furanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[[6-fluor-3,4-dihidro-8-(2-tienil)-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propán-diamin;

N-[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-N'-(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)-1,3-propán-diamin;

N<sup>4</sup>-[[3-[[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il]-metil]-amino]-propil]-N<sup>2</sup>-metil-2,4-pirimidin-diamin, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója vagy sztereokémiai izomer formája.

6. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

7. Eljárás 5. igénypont szerinti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét gyógyászatilag elfogadható hordozóval bensőségesen összekeverjük.

8. Egy 1. igénypont szerinti vegyület gyógyszerként való alkalmazásra.

9. Eljárás 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

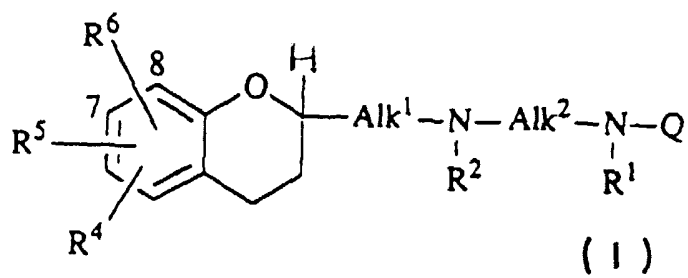
a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Alk<sup>1</sup> és Alk<sup>2</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (III) általános képletű reagenssel reagáltatunk, a képletben Q jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és W<sup>1</sup> jelentése reakcióképes kilépőcsoport;

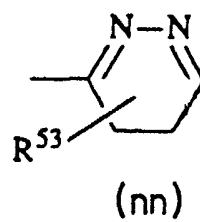
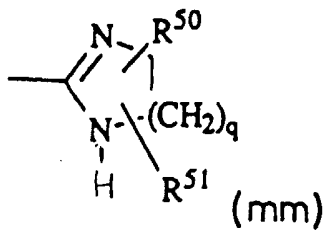
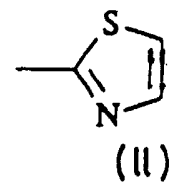
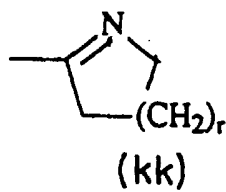
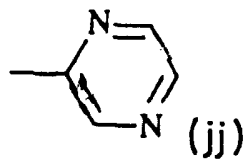
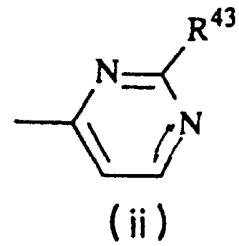
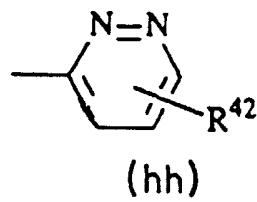
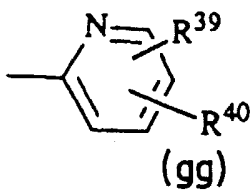
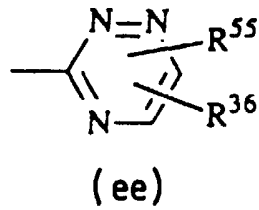
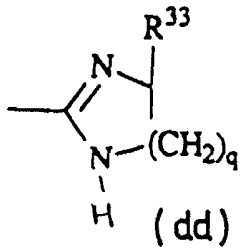
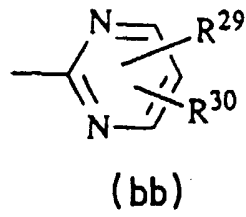
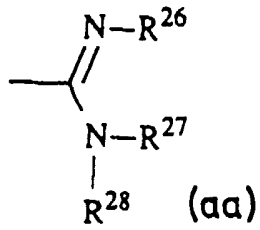
b) egy (IV) általános képletű savszármazékot, a képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, Alk<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, redukálunk, és azután a kapott (V) általános képletű aldehiddel egy (VI) általános képletű közbenső terméket, a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Alk<sup>2</sup> és Q jelentése az 1. igénypontban meghatározott, redukálva N-alkilezünk;

c) egy (VI) általános képletű amint egy (VII) általános képletű vegyülettel N-alkilezünk, a képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és Alk<sup>1</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és W<sup>2</sup> jelentése reakcióképes kilépőcsoport;

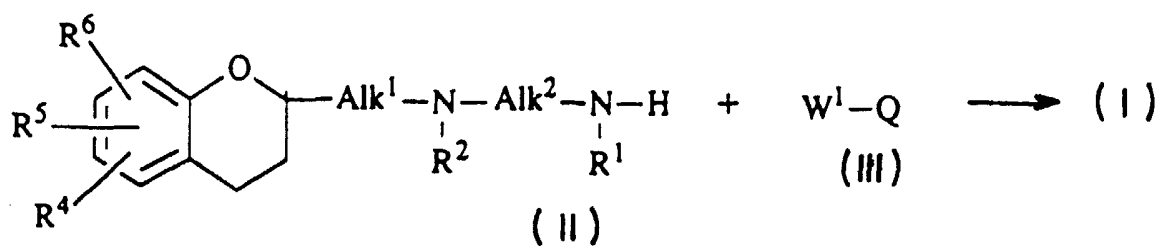
d) egy (IX) általános képletű amint, a képletben R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és Alk<sup>1</sup> jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (X) általános képletű aldehiddel, a képletben R<sup>1</sup> és Q jelentése az 1. igénypontban meghatározott, Alk<sup>4</sup> jelentése 2–7 szénatomos alkenilcsoport, redukálva N-alkilezünk;

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet terápiásan hatásos nem toxikus savaddíciós sóvá alakítunk, vagy megfordítva, egy savaddíciós só t lúggal kezelve szabad bázis formává alakítunk; és/vagy előállítjuk a sztereokémiai izomer formáit.

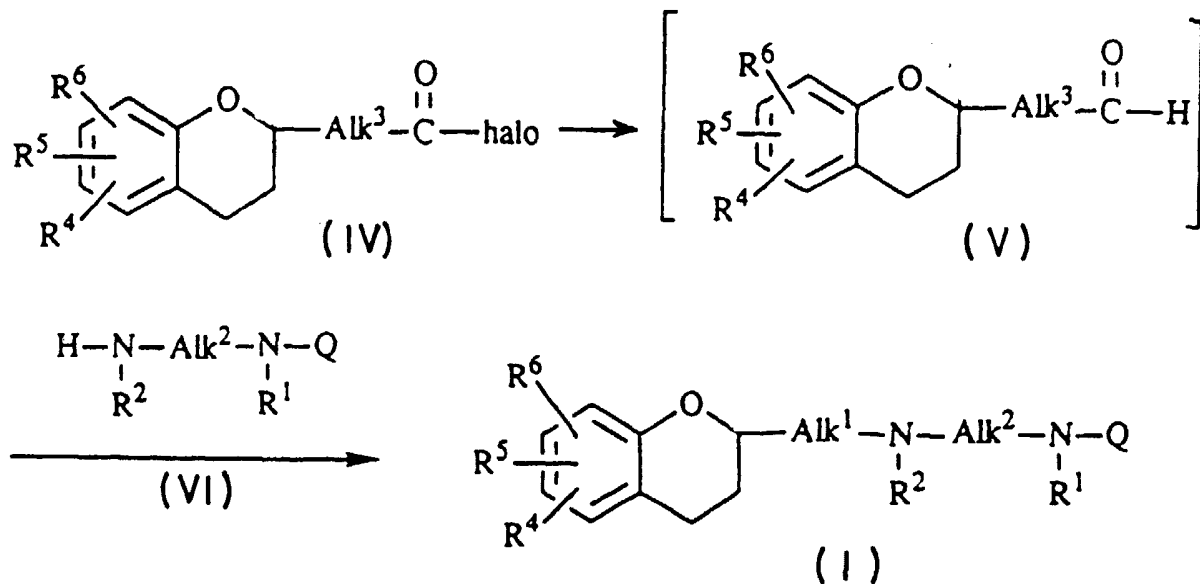




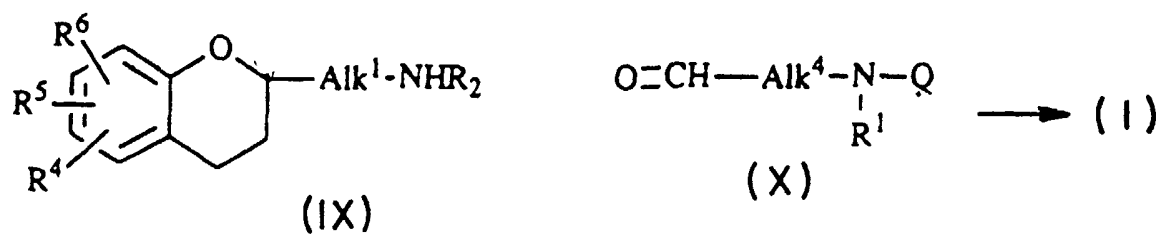
### 1. reakcióvázlat



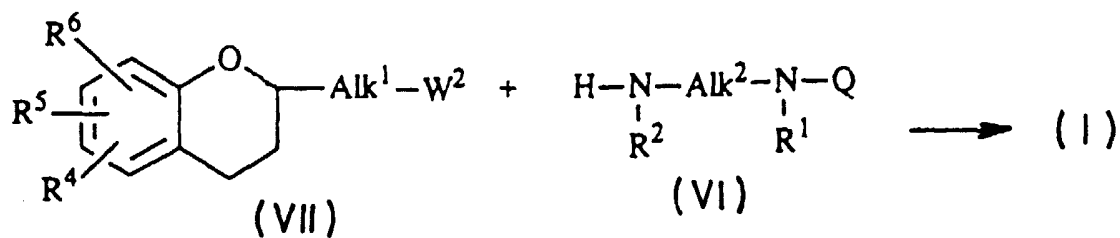
## 2. reakcióvázlat



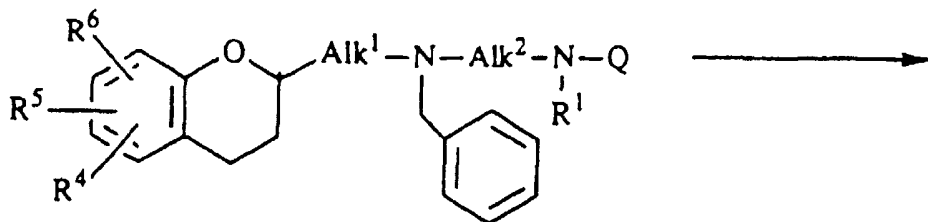
## 3. reakcióvázlat



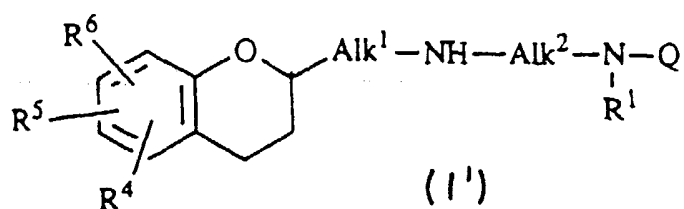
## 4. reakcióvázlat



### 5. reakcióvázlat

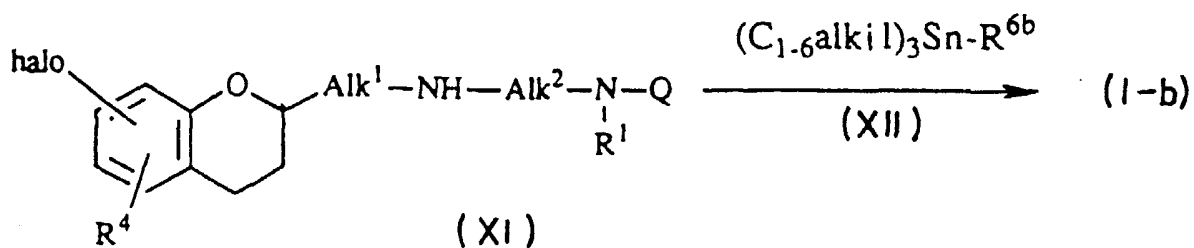


(VIII)

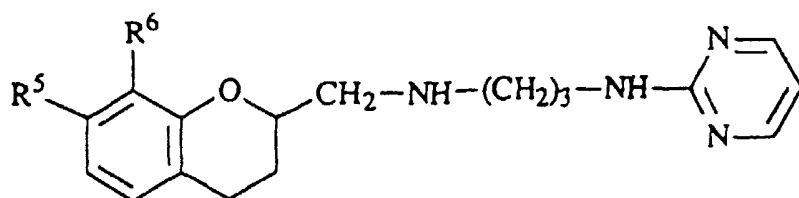


(I')

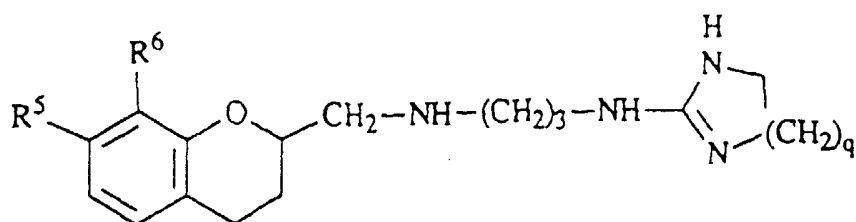
### 6. reakcióvázlat



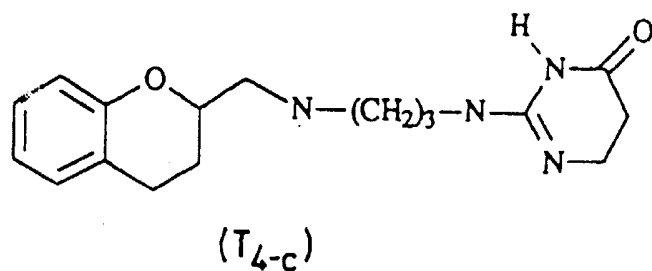
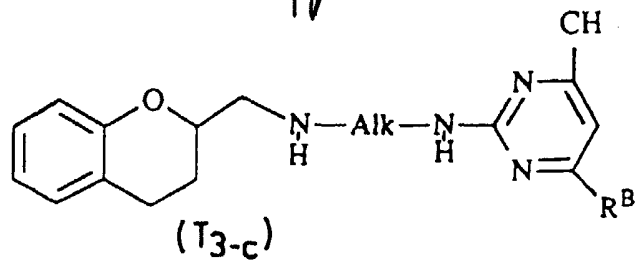
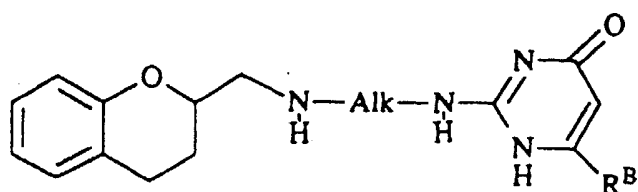
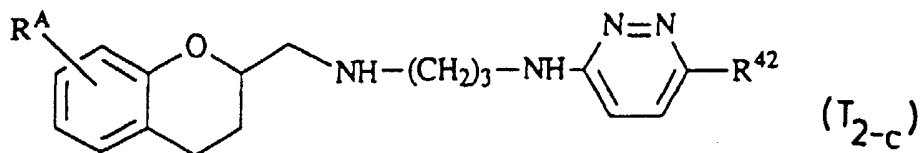
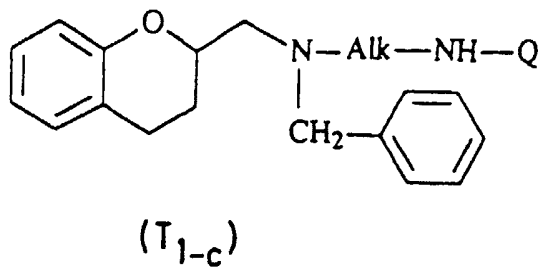
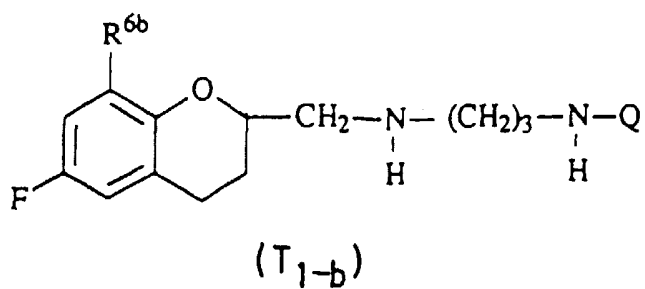
(XI)

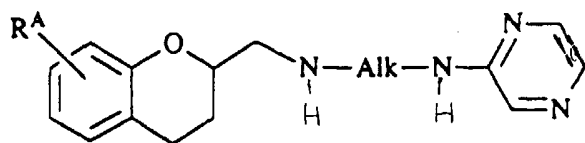


(T<sub>1-a</sub>)

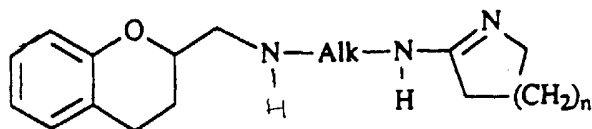


(T<sub>2-a</sub>)

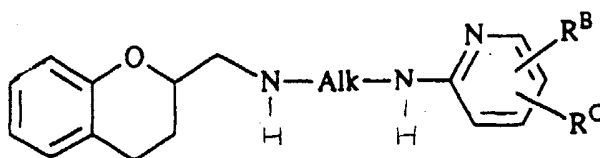




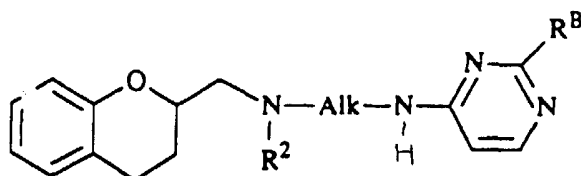
(T5-c)



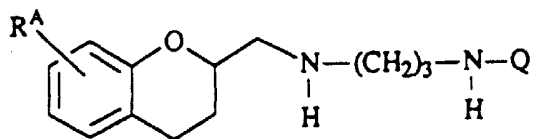
(T6-c)



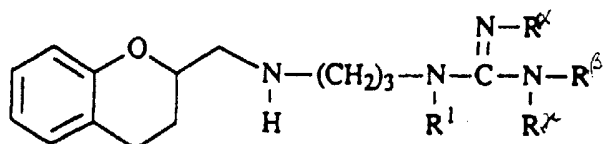
(T7-c)



(T8-c)



(T9-c)



(T10-c)