



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 715 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 311/68 A 61 K 31/35
C 07 D 311/70 A 61 K 31/415
C 07 D 405/04 A 61 K 31/155
C 07 D 471/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

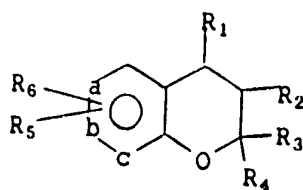
(21)	DD C 07 D / 341 153 3	(22)	30.05.90	(44)	10.10.91
(31)	359,236	(32)	31.05.89	(33)	US
	493,060		13.03.90		

(71) siehe (73)
(72) Atwal, Karnail, IN; Grover, Gary J., US; Kim, Kyoung S., KR
(73) E. R. SQUIBB u. SONS, INC. Princeton, New Jersey, US

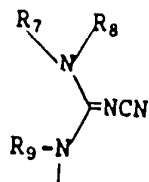
(54) Verfahren zur Herstellung von Pyranilycyanoguanidin-Derivaten

(55) Pyranilycyanoguanidin-Derivate;
Kalium-Kanal-Aktivierungswirkung; kardiovaskuläre Mittel;
antiischämische Mittel

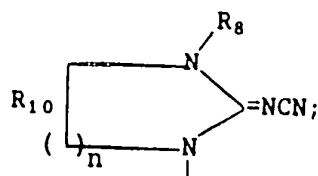
(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von
Pyranilycyanoguanidin-Derivaten der allgemeinen Formel (I)
beschrieben, worin R₁ einen Rest der Formeln bedeutet.
Diese Verbindungen besitzen eine
Kalium-Kanal-Aktivierungswirkung und eignen sich
beispielsweise als kardiovaskuläre Wirkstoffe,
insbesondere als antiischämische Wirkstoffe. Formel (I)
und Formeln



(I)

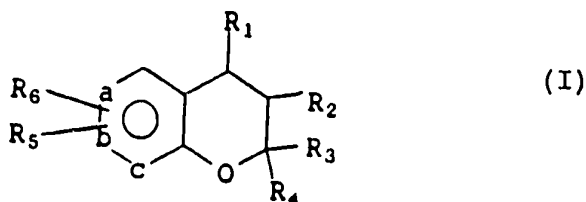


oder



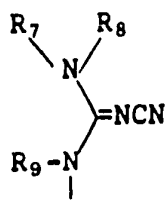
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

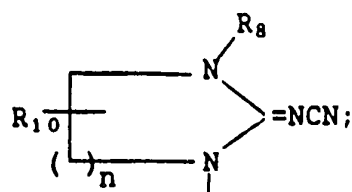


in der a, b und c jeweils Kohlenstoffatome bedeuten oder einer der Reste a, b und c die Bedeutung Stickstoff oder -NO- haben kann und die übrigen Reste Kohlenstoffatome bedeuten;

R₁ einen Rest der Formeln



oder



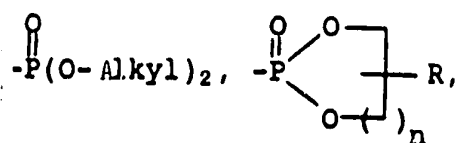
bedeutet;

R₂ Wasserstoff, Hydroxyl oder den Rest der Formel -OCCH_3
 O

bedeutet;

R₃ und R₄ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl bedeuten oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden;

R₅ unter H, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Cycloalkylalkyl, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONR₂, -CF₃, S-Alkyl, -SOalkyl, -SO₂-Alkyl,



Halogen, Amino, substituiertem Amino, O-Alkyl, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $-\text{OCO-Alkyl}$, $-\text{OCONR-Alkyl}$, $-\text{NRCO-Alkyl}$, $-\text{NRCOO-Alkyl}$ und $-\text{NRCONR}_2$, ausgewählt ist, wobei R in den vorstehenden Gruppen jeweils Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder (Cycloalkyl)-alkyl bedeutet;

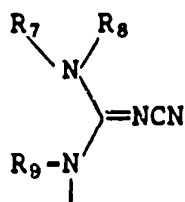
R_6 unter H, Alkyl, OH, O-Alkyl, Amino, substituiertem Amino, CN und NO_2 ausgewählt ist;

R_7 und R_8 jeweils unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, (Heterocyclo)-alkyl, Heterocyclo, Arylalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)-alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt sind, wobei die Substituenten Alkoxy, Alkylthio und substituiertes Amino umfassen, oder R_7 und R_8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 1-Azepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiamorpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Alkyl-1-piperazinyl oder 4-Arylalkyl-1-piperazinyl bilden, wobei die einzelnen, auf diese Weise gebildeten Gruppen durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R_9 und R_{10} unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ausgewählt sind; und n den Wert 1, 2 oder 3 hat;

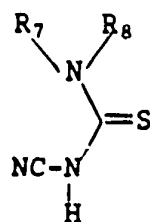
dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 die Bedeutung



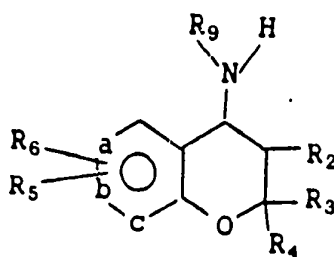
hat,

(a) einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel II



(II)

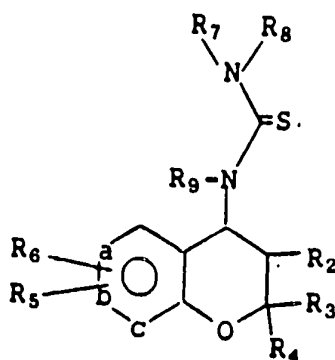
mit einem Amin der allgemeinen Formel III



(III)

in Gegenwart eines Carbodiimids und einer Säurequelle in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt;

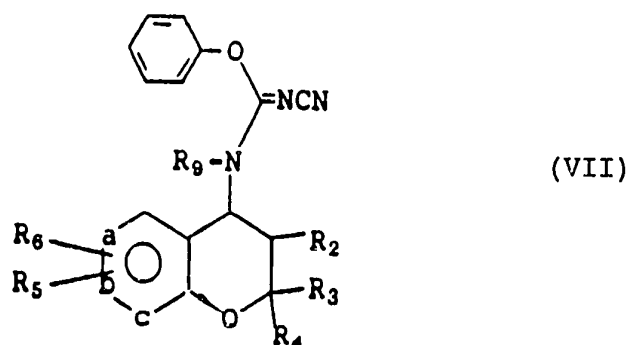
(b) einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel VI



(VI)

mit Mononatriumcyanamid in Gegenwart eines Carbodiimids in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt;
oder

(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII

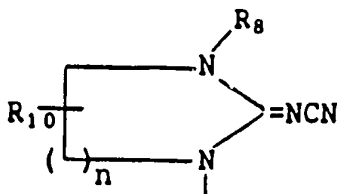


mit einem Amin der Formel VIII



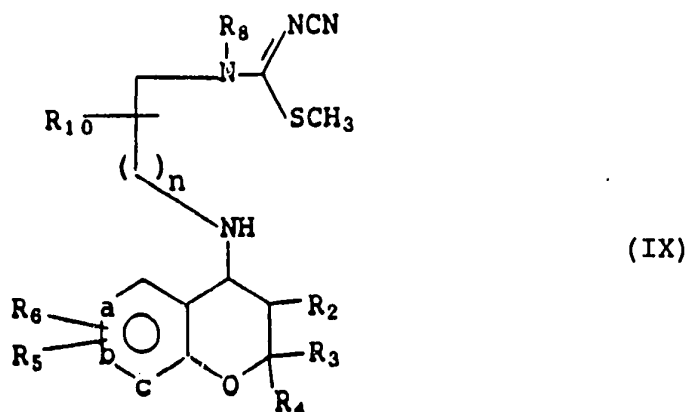
in einem polaren Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (B) (a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



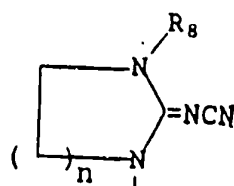
bedeutet

eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

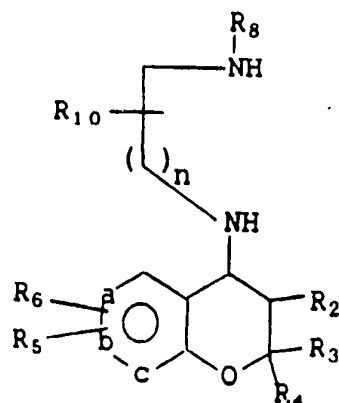


mit Quecksilber(II)-acetat in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



bedeutet, ein Diamin der allgemeinen Formel X



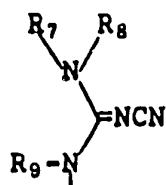
mit Diphenylcyanocarbonimidat in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (C) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R_2 die Bedeutung OCO-Alkyl hat, einen Alkohol der Formel I, in der R_2 die Bedeutung OH hat, mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XIV

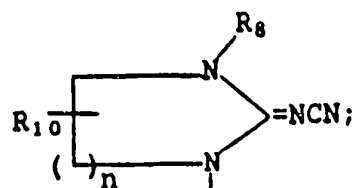


in Gegenwart eines Eisenkatalysators umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen herstellt, in denen
a Stickstoff oder $-CR_5$ bedeutet;
b und c jeweils $-CH-$ bedeuten;
 R_1 einen Rest der Formeln



oder



bedeutet;

- R_2 Hydroxy oder OCO-Alkyl bedeutet;
 R_3 und R_4 jeweils Alkyl bedeuten;
 R_5 eine elektronenentfernende Gruppe bedeutet;
 R_6 Wasserstoff, Alkyl, O-Alkyl oder Amino bedeutet;
 R_7 Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,
 R_8 Wasserstoff bedeutet;
 R_9 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;
 R_{10} Wasserstoff bedeutet; und
 n den Wert 1 oder 2 hat.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen herstellt, in denen
a Stickstoff oder $-CR_5$ bedeutet;
b und c jeweils $-CH-$ bedeuten;
 R_2 trans-Hydroxy bedeutet;
 R_3 und R_4 jeweils Methyl bedeuten;
 R_5 $-CN$ oder $-NO_2$ bedeutet;
 R_6 Wasserstoff bedeutet;
 R_7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
 R_8 Wasserstoff bedeutet;
 R_9 Wasserstoff bedeutet;
 R_{10} Wasserstoff bedeutet; und
 n den Wert 1 hat.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)- N'' -Cyano- N -(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- N' -(1,1-dimethylpropyl)-guanidin herstellt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)- N'' -Cyano- N -(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- N' -ethylguanidin herstellt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)- N'' -Cyano- N -(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-

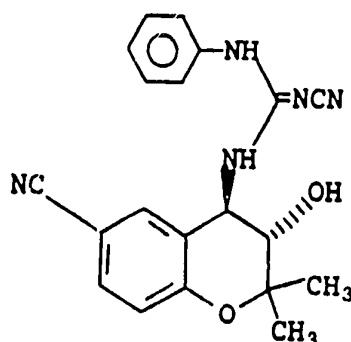
2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethylguanidin herstellt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-[2-(cyanoimino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1-benzopyran-6-carbonitril herstellt.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[3,2-c]pyridin-4-yl)-phenylguanidin herstellt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-pyrrolidin-carboximidamid herstellt.
11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethyl-N-methylguanidin herstellt.
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[2-(dimethylamino)-ethyl]-guanidin herstellt.
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-4-[[(Cyanoimino)-(1-pyrrolidinyl)-methyl]-amino]-3,4-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril herstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-methylguanidin herstellt.
15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-4-[(Cyanoimino)-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-methyl]-amino]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril herstellt.
16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin herstellt.
17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(methylethyl)-guanidin herstellt.
18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-dimethylguanidin herstellt.
19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylmethylguanidin herstellt.
20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[2-[(phenylmethyl)-methylamino]-ethyl]-guanidin herstellt.
21. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-

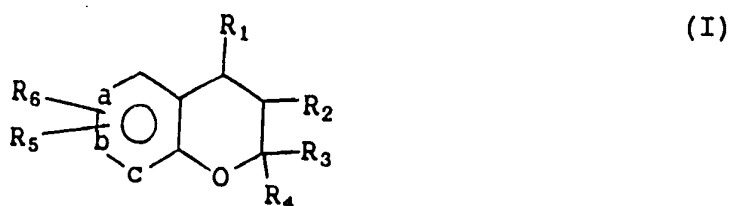
2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(2-methoxyethyl)-guanidin herstellt.

22. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (3S-trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin herstellt.
23. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (3R-trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin herstellt.
24. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-4-[2-(Cyanoimino)-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril herstellt.
25. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der folgenden Strukturformel herstellt:



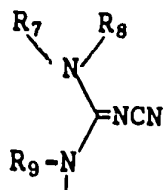
26. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(2-methoxyethyl)-guanidin herstellt.

27. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-pyridinylmethyl)-guanidin herstellt.
28. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(3-pyridinylmethyl)-guanidin herstellt.
29. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(6-ethinyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin herstellt.
30. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (trans)-N"-Cyano-N-(3,4-dihydro-6-(phenylethinyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin herstellt.
31. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt

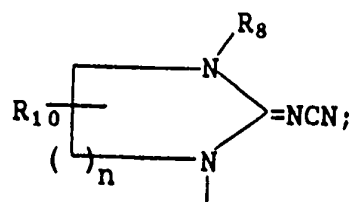


in der a, b und c jeweils Kohlenstoffatome bedeuten oder einer der Reste a, b und c die Bedeutung Stickstoff oder -NO- haben kann und die übrigen Reste Kohlenstoffatome bedeuten;

R₁ einen Rest der Formel

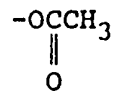


oder



bedeutet;

R_2 ein Wasserstoff, Hydroxyl oder den Rest der Formel



bedeutet;

R_3 und R_4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl bedeuten oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden;

R_5 unter H, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Cycloalkylalkyl, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONR₂, -CF₃, S-Alkyl, -SOAlkyl, -SO₂-Alkyl, Halogen, Amino, substituiertem Amino, O-Alkyl, -OCO-Alkyl, -OCONR-Alkyl, -NRCO-Alkyl, -NRCOO-Alkyl und -NRCONR₂, ausgewählt ist, wobei R in den vorstehenden Gruppen jeweils Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder (Cycloalkyl)-alkyl bedeutet;

R_6 unter H, Alkyl, OH, O-Alkyl, Amino, substituiertem Amino, CN und NO₂ ausgewählt ist;

R_7 und R_8 jeweils unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl ausgewählt sind, oder R_7 und R_8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 1-Azepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiamorpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Alkyl-1-piperazinyl oder 4-Arylalkyl-1-piperazinyl bilden, wobei die einzelnen, auf diese Weise gebildeten Gruppen durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R_9 und R_{10} unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ausgewählt sind; und n den Wert 1, 2 oder 3 hat.

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von Pyranilycyanoguanidin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel mit Kalium-Kanal-Aktivierungswirkung.

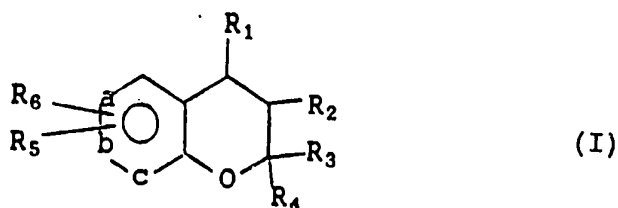
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

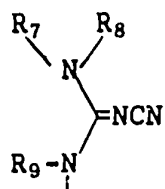
Ziel der Erfindung und Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe mit Kalium-Kanal-Aktivierungswirkung, beispielsweise mit kardiovaskulärer Wirkung, bereitzustellen.

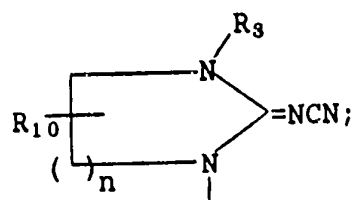
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyranilycyanoguanidin-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der a, b und c jeweils Kohlenstoffatome bedeuten oder einer der Reste a, b und c die Bedeutung Stickstoff oder -NO- haben kann und die übrigen Kohlenstoffatome bedeuten;
 R_1 einen Rest der Formeln



oder



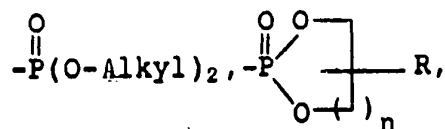
bedeutet;

R_2 Wasserstoff, Hydroxyl oder den Rest der Formel $-\text{OCCH}_3$
 $\parallel$
 O

bedeutet;

R_3 und R_4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl bedeuten oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden;

R_5 unter H, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Cycloalkylalkyl, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONR₂, -CF₃, S-Alkyl, -SO-Alkyl, -SO₂-Alkyl,



Halogen, Amino, substituiertem Amino, O-Alkyl, OCF₃, OCH₂CF₃, -OCO-Alkyl, -OCONR-Alkyl, -NRCO-Alkyl, -NRCOO-Alkyl und -NRCONR₂, wobei R in den vorstehenden Gruppen jeweils Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder (Cycloalkyl)-alkyl bedeutet;

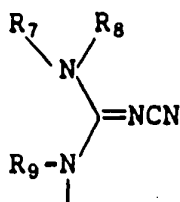
R_6 unter H, Alkyl, OH, O-Alkyl, Amino, substituiertem Amino, CN und NO_2 ausgewählt ist;

R_7 und R_8 jeweils unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Heterocyclo, (Heterocyclo)-alkyl, Arylalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)-alkyl und substituiertem Alkyl ausgewählt sind, wobei die Substituenten Alkoxy, Alkylthio und substituiertes Amino umfassen, oder R_7 und R_8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 1-Pyrrolidiny, 1-Piperidiny, 1-Azepiny, 4-Morpholiny, 4-Thiamorpholiny, 1-Piperaziny, 4-Alkyl-1-piperaziny oder 4-Arylalkyl-1-piperaziny bilden, wobei die einzelnen, auf diese Weise gebildeten Gruppen durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R_9 und R_{10} unter Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ausgewählt sind; und n den Wert 1, 2 oder 3 hat;

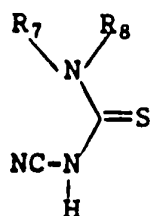
dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 die Bedeutung



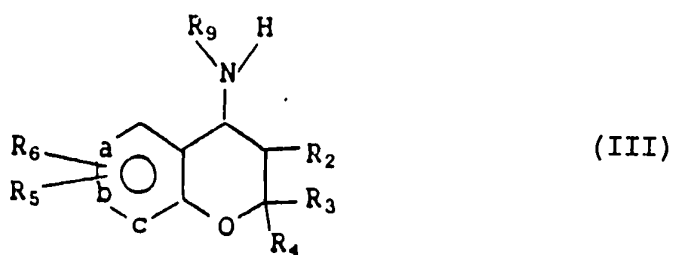
hat,

(a) einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel II



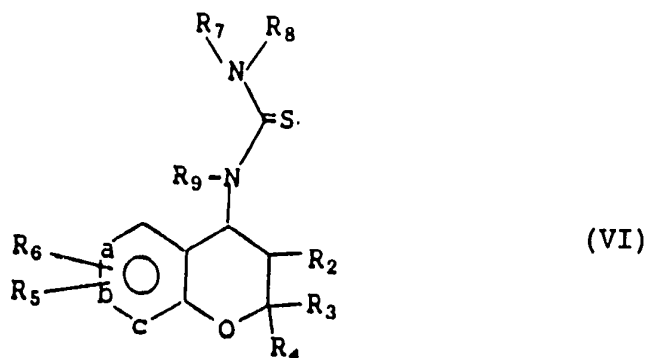
(II)

mit einem Amin der allgemeinen Formel III



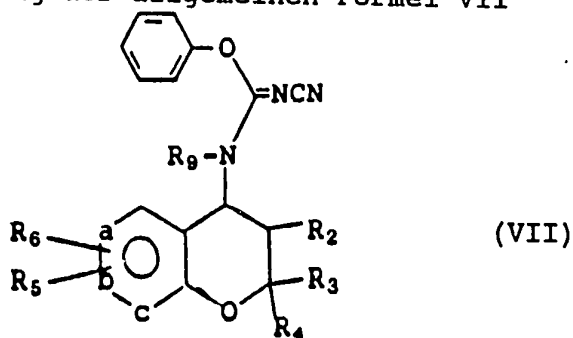
in Gegenwart eines Carbodiimids und einer Säurequelle in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt;

(b) einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel VI



mit Mononatriumcyanamid in Gegenwart eines Carbodiimids in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt; oder

(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII

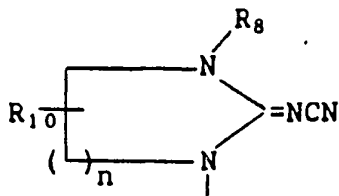


mit einem Amin der Formel VIII



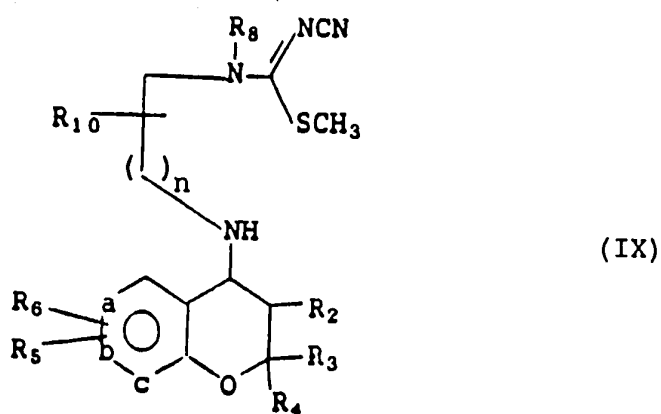
in einem polaren Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (B) (a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
in der R_1 einen Rest der Formel



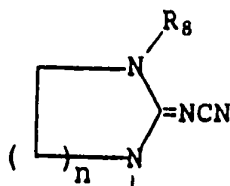
bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

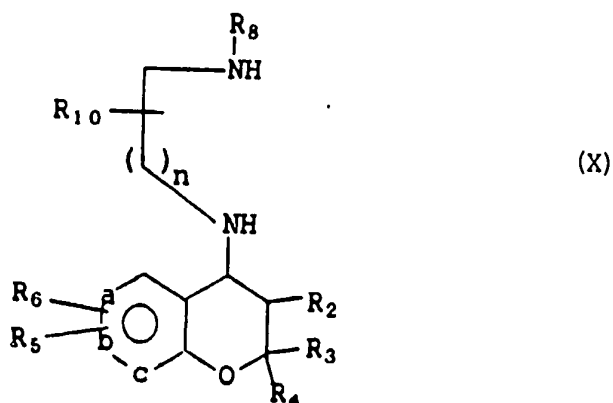


mit Quecksilberacetat in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



bedeutet, ein Diamin der allgemeinen Formel X



mit Diphenylcyanocarbonimidat in einem alkoholischen Lösungsmittel umgesetzt; oder

- (C) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R_2 die Bedeutung OCO-Alkyl hat, einen Alkohol der Formel I, in der R_2 die Bedeutung OH hat, mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XIV



in Gegenwart eines Basenkatalysators umgesetzt.

Wie bereits erwähnt, stellen die Verbindungen der Erfindung beispielsweise wertvolle kardiovaskuläre Mittel dar. Bevorzugt sind Verbindungen mit der stereochemischen Konfiguration 3S,4R.

Der Ausdruck "Alkyl", der bei der Definition von verschiedenen Symbolen verwendet wird, betrifft geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. In entsprechender Weise beziehen sich die Ausdrücke "Alkoxy" und "Alkylthio" auf derartige Alkylreste, die an ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sind.

Der Ausdruck "Alkenyl" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung, vorzugsweise mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck "Alkynyl" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung, vorzugsweise mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

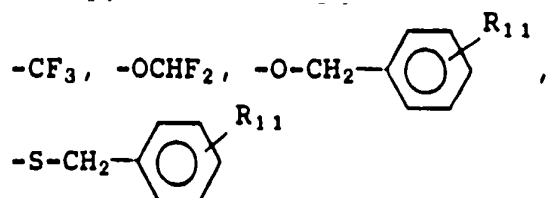
Der Ausdruck "Cycloalkyl" bezieht sich auf gesättigte, carbocyclische Ringe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei Cy-

clopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl besonders bevorzugt sind.

Der Ausdruck "Halogen" bezieht sich auf Chlor-, Brom- und Fluoratome.

Der Ausdruck "halogensubstituiertes Alkyl" bezieht sich auf die vorstehend beschriebenen Alkylreste, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Chlor, Brom- oder Fluorgruppen ersetzt sind, z.B. Trifluormethyl, wobei Pentafluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Chlormethyl, Brommethyl und dgl. bevorzugt sind.

Der Ausdruck "Aryl" bezieht sich auf Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl oder monosubstituiertes Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, wobei es sich bei dem Substituenten um Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, $-\text{NH}-\text{Alkyl}$, wobei das Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, $-\text{N}(\text{Alkyl})_2$, wobei das Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist,



(worin R_{11} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy oder CF_3 bedeutet), $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cycloalkyl}$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Cycloalkyl}$ handelt, sowie disubstituiertes Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, wobei die Substituenten unter Methyl, Methoxy, Methylthio, Halogen, CF_3 , Nitro, Amino und OCHF_2 ausgewählt sind.

Bevorzugte Arylreste umfassen unsubstituiertes Phenyl und monosubstituiertes Phenyl, wobei es sich bei den Substituen-

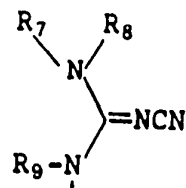
ten um Nitro, Halogen, $-\text{CF}_3$, Alkyl, Cyano oder Methoxy handelt.

Der Ausdruck "Heterocyclo" bezieht sich auf vollständig gesättigte oder ungesättigte Ringe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen mit 1 oder 2 O- und S-Atomen und/oder 1 bis 4 N-Atomen, mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der Heteroatome im Ring 4 oder weniger beträgt. Der Heteroring ist über ein verfügbares Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte monocyclische Heterogruppen umfassen 2- und 3-Thienyl, 2- und 3-Furyl, 2-, 3- und 4-Pyridyl und Imidazolyl. Der Ausdruck "Hetero" umfaßt auch bicyclische Ringe, wobei der 5- oder 6-gliedrige Ring, der O-, S- und N-Atome gemäß der vorstehenden Definition enthält, an einem Benzolring ankondensiert ist und der bicyclische Ring über ein verfügbares Kohlenstoffatom gebunden ist. Bevorzugte bicyclische Heterogruppen umfassen 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Isindolyl, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 5-, 6-, 7- oder 8-Isoschinolinyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzimidazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxadiazolyl und 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuranzanyl.

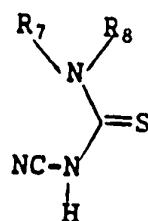
Der Ausdruck "Heterocyclo" umfaßt auch monocyclische und bicyclische Ringe, bei denen ein verfügbares Kohlenstoffatom durch einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, niederen Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, niederen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Keto, Cyano, Hydroxy, Amino, $-\text{NH}-\text{Alkyl}$, wobei der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, $-\text{N}(\text{Alkyl})_2$, wobei die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, CF_3 oder OCHF_2 substituiert ist, oder monocyclische und bicyclische Ringe, bei denen zwei oder drei verfügbare Kohlenstoffatome Substituenten aufweisen, die unter Methyl, Methoxy, Methylthio, Halogen, CF_3 , Nitro, Hydroxy, Amino und OCHF_2 ausgewählt sind.

Der Ausdruck "substituiertes Amino" bezieht sich auf einen Rest der Formel $-NZ_1Z_2$, worin Z_1 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet, und Z_2 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet oder Z_1 und Z_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 1-Pyrrolidinyll, 1-Piperidinyll, 1-Azepinyll, 4-Morpholinyll, 4-Thiomorpholinyll, 1-Piperazinyll, 4-Alkyl-1-piperazinyll, 4-Arylalkyl-1-piperazinyll, 4-Diarylalkyl-1-piperazinyll, 1-Pyrrolidinyll, 1-Piperidinyll oder 1-Azepinyll, das durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert ist, bilden.

Wie bereits erwähnt, lassen sich die Verbindungen der Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel

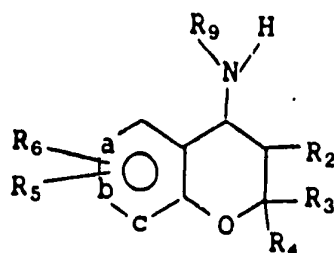


bedeutet, durch Behandlung eines Thioharnstoffs der allgemeinen Formel II



(II)

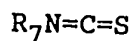
mit einem Amin der allgemeinen Formel III



(III)

in Gegenwart eines Carbodiimids, vorzugsweise 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid oder Dicyclohexylcarbodiimid und einer Säurequelle in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dichlormethan, herstellen.

Der Thioharnstoff der allgemeinen Formel II, in der R_8 ein Wasserstoffatom bedeutet, läßt sich durch Erwärmen eines Isothiocyanats der allgemeinen Formel IV



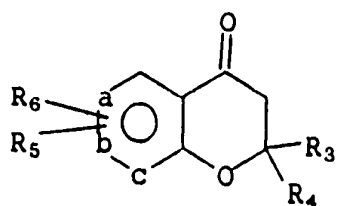
(IV)

entweder mit Mononatriumcyanamid oder mit Cyanamid in Gegenwart einer organischen Base, wie Triethylamin, herstellen.

Die weiteren Thioharnstoffe der allgemeinen Formel II lassen sich gemäß üblichen, in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen; vgl. z.B. C. R. Rasmussen, F. J. Villani, Jr., L. E. Weaner, B. E. Reynolds, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, E. T. Powell, A. J. Molinari, Synthesis (1988), S. 456 und V. V. Mozolis und S. P. Locubaitite, Russian Chemical Reviews, Bd. 42 (1973), S. 587.

Der Aminoalkohol der allgemeinen Formel III, in der R_2 eine Hydroxylgruppe bedeutet, läßt sich nach in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen; vgl. z.B. J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, E. A. Watts, J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), S. 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), S. 2194; R. W. Lang, P. F. Wenk, Helvetica Chimica Acta, Bd. 71 (1988), S. 596; EP-A2 0205292 (1986) und WO 87/07607.

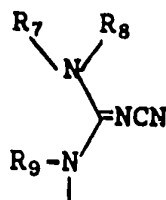
Das Amin der allgemeinen Formel III, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, läßt sich aus einem Keton der allgemeinen Formel V



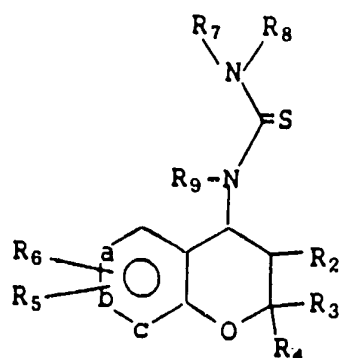
(V)

nach üblichen Methoden herstellen. Das Keton der allgemeinen Formel V läßt sich nach aus der Literatur bekannten Verfahren erhalten; vgl. z.B. P. Sebok und T. Timar, *Heterocycles*, Bd. 27 (1988), S. 2595; P. Teixidor et al., *Heterocycles*, Bd. 27 (1988), S. 2459; A. Benerji und N. C. Goomer, *Tetrahedron Letters*, (1979), S. 3685; G. Ariamala und K. K. Subramanian, *Tetrahedron Letters*, Bd. 29, Nr. 28 (1988), S. 3487-3488.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



bedeutet, lassen sich auch herstellen, indem man einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel VI

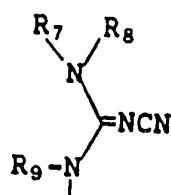


(VI)

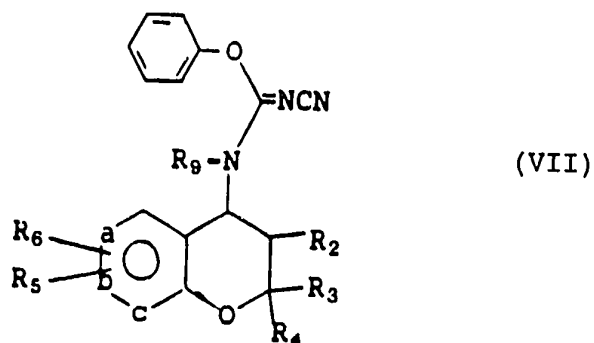
mit Mononatriumcyanamid in Gegenwart eines Carbodiimids, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid oder Dicyclohexylcarbodiimid, in einem organischen Lösungsmittel erwärmt.

Die Verbindungen der Formel VI lassen sich aus dem Aminoalkohol der Formel III nach üblichen Verfahren herstellen (vgl. die vorgenannten Rasmussen- und Mozolis-Literaturstellen).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



bedeutet, lassen sich auch herstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII

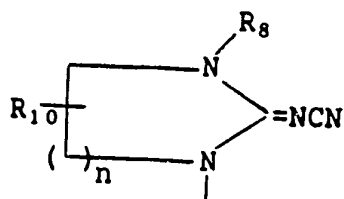


mit einem Amin der allgemeinen Formel VIII



in einem polaren Lösungsmittel, wie Isopropanol, umgesetzt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII werden durch Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel III mit Diphenylcyanocarbonimidat hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen Rest der Formel



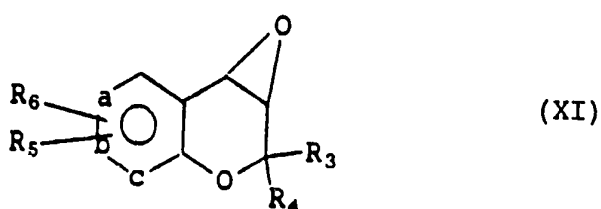
bedeutet, lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

294775

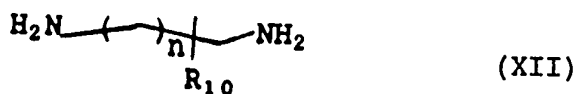
(IX)

bedeutet, lassen sich auch herstellen, indem man ein Diamin der allgemeinen Formel X mit Diphenylcyanocarbonimidat in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie 2-Propanol, behandelt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel X, in der R_2 trans-Hydroxyl bedeutet, wird erhalten, indem man ein Epoxid der allgemeinen Formel XI



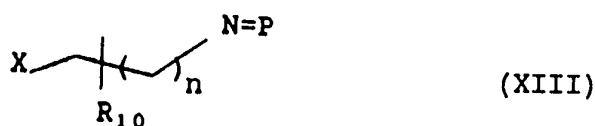
mit einem Diamin der allgemeinen Formel XII



in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Ethanol, behandelt.

Die Herstellung des Epoxids der allgemeinen Formel XI wird von Evans und Lang (vgl. die vorstehenden Druckschriften) beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich auch aus dem Aminoalkohol der allgemeinen Formel III und einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel XIII



in der P eine Schutzgruppe und X eine austretende Gruppe, wie Cl, Br und J, bedeutet, in Gegenwart eines Basenkataly-

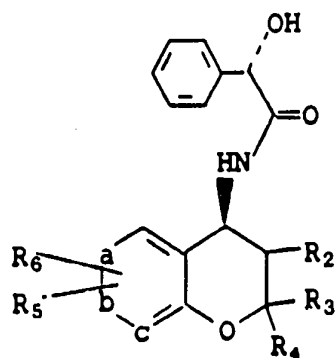
sators unter anschließender Schutzgruppenentfernung herstellen. Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich auch aus einem Keton oder einem Aldehyd der allgemeinen Formel XIII (d.h. X hat die Bedeutung Oxo) und einem Aminoalkohol der allgemeinen Formel III nach üblichen Verfahren der reduktiven Aminierung, gefolgt von einer Entfernung der Schutzgruppe P herstellen.

Die Verbindungen der Erfindung, in der R_2 die Bedeutung OCO-Alkyl hat, lassen sich durch Acylierung des Alkohols der Formel I, in der R_2 die Bedeutung OH hat, mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XIV

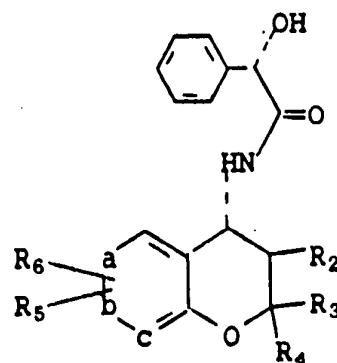


in Gegenwart eines Basenkatalysators, wie Pyridin oder Triethylamin, herstellen.

Zur Herstellung der einzelnen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I (worin $R_2 = \text{H}, \text{OH}$) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III ($R_2 = \text{H}, \text{OH}$) zu diastereomeren Amiden der allgemeinen Formeln XV und XVI



(XV)

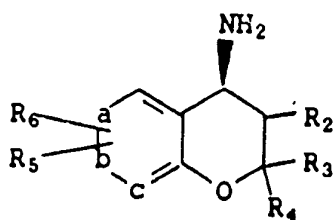


(XVI)

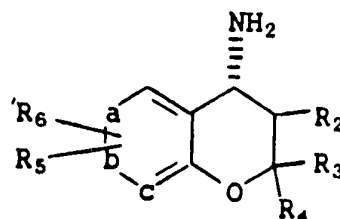
durch Behandlung mit chiraler, nicht-razemischer Mandelsäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XV und XVI werden durch Kristallisation oder Chromatographie abgetrennt. Das Enantiomere von Mandelsäure, das kristallines Diastereomeres mit der gewünschten 4R-Stereochemie von Benzopyran (wie in der allgemeinen Formel XV dargestellt) ergibt, wird in der Auftrennstufe bevorzugt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln XV und XVI werden sodann durch Erwärmen in Gegenwart von Schwefelsäure in Dioxan unter Bildung der Enantiomeren der allgemeinen Formeln XVII und XVIII hydrolysiert



(XVII)



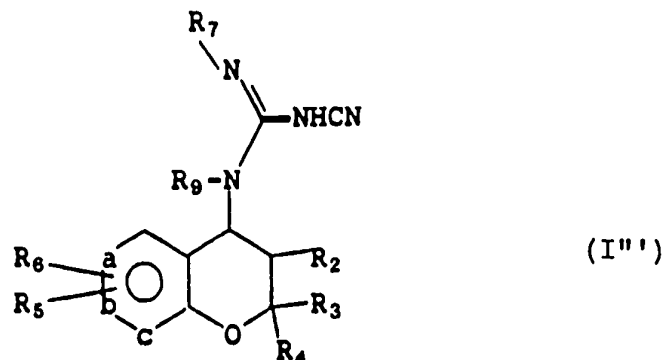
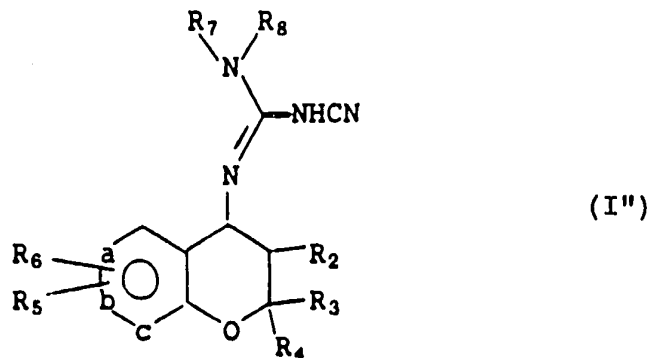
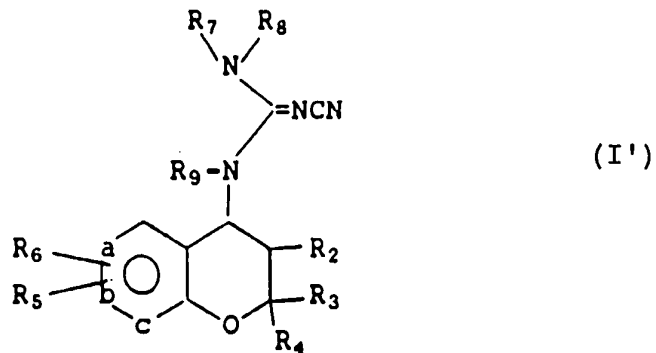
(XVIII)

Die Enantiomeren der allgemeinen Formeln XVII und XVIII werden sodann zu den chiralen, nicht-razemischen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt.

Die Verbindungen der Erfindung können asymmetrische Zentren an den Kohlenstoffatomen 2-4 des Benzopyranrings aufweisen. Auch beliebige der Reste R können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen. Infolgedessen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in diastereomeren Formen oder in Form von Gemischen davon vorliegen. Beim vorstehend beschriebenen Verfahren können als Ausgangsmaterialien Raze-mate, Enantiomere oder Diastereomere eingesetzt werden. Bei der Herstellung von diastereomeren Produkten lassen sich

diese durch herkömmliche Chromatographie- oder fraktionierende Kristallisationsverfahren auftrennen.

Die Verbindungen der Erfindung, in denen R_9 und/oder R_8 Wasserstoff bedeutet, können als ein Gemisch von Tautomeren der nachstehend wiedergegebenen Strukturen vorliegen. Die tautomeren Produkte werden in relativen Anteilen erhalten, die von Verbindung zu Verbindung differieren. Sämtliche Formen fallen unter den Umfang der allgemeinen Formel I.



Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon wirken als Kalium-Kanal-Aktivatoren. Somit eignen sich die Verbindungen der Erfindung als antiarrhythmische Wirkstoffe, antiischämische Wirkstoffe und bei der Behandlung von Hochdruck.

Es wurde festgestellt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_7 Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, (Cycloalkyl)-alkyl-, Heterocyclo oder (Heterocyclo)-alkyl bedeutet, als antiischämische Wirkstoffe bevorzugt sind, d.h. zur Behandlung von ischämischen Zuständen, wie Myokardischämie, zerebrale Ischämie, Ischämie der unteren Gliedmaßen und dgl. Besonders bevorzugt sind derartige Verbindungen, bei denen R_7 Aryl oder Arylalkyl bedeutet und R_8 und R_9 jeweils Wasserstoff bedeuten. Obgleich beliebige Verbindungen der allgemeinen Formel I als antiischämische Mittel verwendet werden können, hat es sich herausgestellt, daß diese bevorzugten antiischämischen Wirkstoffe eine geringe oder gar keine gefäßerweiternde Wirkung besitzen. Dies bedeutet, daß bei diesen Verbindungen eine geringere Wahrscheinlichkeit für einen koronaren Entzug, einen ausgeprägten Unterdruck und eine koronare Unterperfusion besteht.

In entsprechender Weise handelt es sich bei besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verringerung von Hochdruck um solche Verbindungen, bei denen R_7 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_7 und R_8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, wie Pyrrolidin oder Piperidin bedeuten, R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoff bedeuten und n den Wert 1 oder 2 hat.

Somit wird beispielsweise durch Verabreichung einer Zusammensetzung mit einem Gehalt an einer (oder einer Kombination von mehreren) der Verbindungen der Erfindung ein ischämischer Zustand eines Säugetiers (z.B. des Menschen) vermindert. Eine einzige Dosis oder vorzugsweise 2 bis 4 unterteilte Tagesdosen, die auf der Grundlage von etwa 0,001 bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 25 mg pro kg pro Tag bereitgestellt werden, eignen sich zur Verringerung eines ischämischen Zustands. Der Wirkstoff wird vorzugsweise oral verabreicht, es können aber auch parenterale Verabreichungswege, wie ein subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Verabreichungsweg oder beliebige andere Abgabesysteme, wie die Inhalation oder intranasale Lösungen oder transdermale Binden, verwendet werden. Die vorstehenden Dosen eignen sich auch für anderen kardiovaskuläre (z.B. Hochdruck) und nicht-kardiovaskuläre Verwendungszwecke.

Als Folge der Kalium-Kanal-Aktivierungswirkung der Verbindungen der Erfindung eignen sich diese Verbindungen auch zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen und beliebigen Störungen, die mit der Kontraktion von glatten Muskeln verbunden sind. Beispielsweise eignen sich die Verbindungen der Erfindung zur Therapie von kongestivem Herzversagen, zur Therapie von peripheren vaskulären Störungen (z.B. Raynaud-Krankheit), zur Therapie von pulmonalem Hochdruck, als Anti-angina-Wirkstoffe, als antifibrillatorische Wirkstoffe, als thrombolytische Wirkstoffe und bei der Begrenzung des Myokardinfarkts.

Von den Verbindungen der Erfindung wird ferner eine Eignung zur Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Parkinsonismus, Antitremor-Wirkstoffe, Epilepsie), zur Therapie von Nierenversagen, zur Therapie von Blaseninkontinenz, als Antidiarrhoe-Wirkstoffe, zur Therapie von Präeklampsie, Dysmenorrhoe und vorzeitigen Wehen sowie zur Förderung des Haarwachstums (z.B. bei der Behandlung der mu-

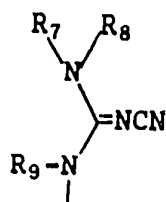
sterförmigen Glatze beim Mann) und als antiasthmatische Wirkstoffe erwartet.

Die Verbindungen der Erfindung können auch zubereitet werden in Kombination mit einem Diuretikum, wie Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Flumethiazid, Hydroflumethiazid, Bendroflumethiazid, Methylchlothiazid, Trichloromethiazid, Polythiazid oder Benzthiazid sowie Ethacrynsäure, Tricrynafen, Chlorthalidon, Furosemid, Musolimin, Bumetanid, Triamteren, Amilorid und Spironolacton und Salze von derartigen Verbindungen, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, wie Captopril, Zofenopril, Fosinopril, Enalapril, Ceranopril, Cilazopril, Delapril, Pentopril, Chinapril, Ramipril, Lisinopril und Salze von derartigen Verbindungen, thrombolytische Mittel, wie Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA), rekombinanter tPA, Streptokinase, Urokinase, Prourokinase und anisoylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex (APSAC, Emnase, Beecham Laboratories) oder Calcium-Kanal-Blocker, wie Nifedipin und Diltiazem. Bei derartigen Kombinationsprodukten werden bei Zubereitungen in Form einer festen Dosis die Verbindungen der Erfindung innerhalb des vorstehend beschriebenen Dosisbereichs und die übrigen pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe innerhalb ihres anerkannten Dosisbereichs eingesetzt.

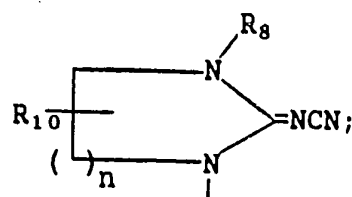
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Kombinationen können auf die vorstehend beschriebene Weise in Form von Zusammensetzungen, wie Tabletten, Kapseln oder Elixiere für die orale Verabreichung, und in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen für die parenterale Verabreichung zubereitet werden. Sie können auch über transdermale Binden oder nasale Inhalationslösungen verabreicht werden. Etwa 10 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I wird mit einem physiologisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Stabilisator, Aromastoff und dgl. in einer Einheitsdosierungsform, wie sie der anerkannten pharmazeutischen Praxis entspricht, verarbeitet. Die

Menge des Wirkstoffs in derartigen Zusammensetzungen oder Präparaten ist so beschaffen, daß eine geeignete Dosierung im angegebenen Bereich erhalten wird.

Bevorzugte Verbindungen sind solche, bei denen
 a Stickstoff oder $-CR_5$ bedeutet;
 b und c jeweils $-CH-$ bedeuten;
 R_1 einen Rest der Formeln



oder



bedeutet;

R_2 Hydroxy bedeutet;

R_3 und R_4 jeweils Alkyl bedeuten;

R_5 eine elektronenentfernende Gruppe bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Alkyl, O-Alkyl oder Amino bedeutet;

R_7 Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,

R_8 Wasserstoff bedeutet;

R_9 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

R_{10} Wasserstoff bedeutet; und

n den Wert 1 oder 2 hat.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen

a Stickstoff oder $-CR_5$ bedeutet;

b und c jeweils $-CH-$ bedeuten;

R_2 trans-Hydroxy bedeutet;

R_3 und R_4 jeweils Methyl bedeuten;

R_5 $-CN$ oder $-NO_2$ bedeutet;

R_6 Wasserstoff bedeutet;

R_7 Methyl, Ethyl, Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet;

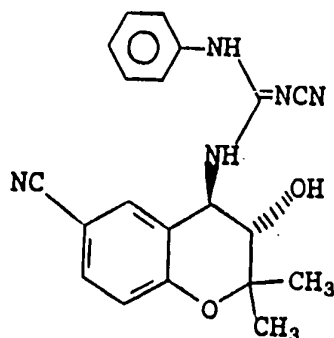
R_8 Wasserstoff bedeutet;

R_9 Wasserstoff bedeutet;

R_{10} Wasserstoff bedeutet; und

n den Wert 1 hat.

Eine besonders bevorzugte Verbindung der Erfindung, die insbesondere als antiischämischer Wirkstoff verwendet wird, ist



Ausführungsbeispiele

Spezielle Ausführungsformen der Erfindung werden in den folgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 1

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(1,1-dimethylpropyl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-(1,1-dimethylpropyl)-thioharnstoff

Eine Suspension von Mononatriumcyanamid (0,64 g, 10 mmol) in absolutem Ethanol (30 ml) wurde bei Raumtemperatur langsam mit 1,1-Dimethylpropylisothiocyanat (1,29 g, 10 mmol) versetzt. Während der Zugabe erfolgte eine exotherme Reaktion, und gegen Ende der Zugabe bildete sich aus dem ursprünglichen heterogenen Gemisch eine homogene Lösung. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und erwärmte sodann 1 Stunde auf 75°C. Sodann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der Feststoff abfiltriert. Die Filtratlösung wurde eingedampft. Man erhielt die Titelverbindung A (1,6 g) als farblosen Feststoff.

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(1,1-dimethylpropyl)-guanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A (0,94 g, 5,5 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,0 g, 4,6 mMol) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,14 g, 5,9 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n HCl und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester re-extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (1:1 Hexan/EtOAc) gereinigt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg). Dieser Feststoff wurde mit Isopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung vom F. 207 bis 208°C.

$C_{19}H_{25}N_5O_2$:	C	H	N
ber.:	64,20	7,09	19,71
gef.:	64,04	7,11	19,44

Beispiel 2

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethylguanidin

A. N-Cyano-N'-ethylthioharnstoff

Eine Suspension von Mononatriumcyanamid (6,4 g, 100 mMol) in absolutem Ethanol (30 ml) wurde langsam unter Rühren bei Raumtemperatur mit Ethylisothiocyanat (9,0 ml, 100 mMol) versetzt. Während der Zugabe erfolgte eine exotherme Reaktion, und gegen Ende der Zugabe entstand aus dem Reaktionsgemisch eine homogene Lösung. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und erwärmte sodann 1 Stunde auf 75°C. Sodann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert, 700 mg). Die Mutterlauge wurde eingedampft und der erhaltene Feststoff mit Isopropanol-Isopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung A (11,2 g) vom F. >240°C.

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A (1,15 g, 8,9 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,5 g, 6,9 mMol) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,71 g, 8,9 mMol) versetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n HCl und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 % Aceton in Dichlormethan) gereinigt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Man erhielt einen farblosen Feststoff (801 mg). Dieses feste Produkt wurde aus Acetonitril-Ether umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung vom F. 185-188°C.

$C_{16}H_{19}N_5O_2 \cdot 0,2 H_2O$:	C	H	N
ber.:	60,64	6,17	22,10
gef.:	60,63	6,16	22,25.

Beispiel 3

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff

Eine Suspension von Mononatriumcyanamid (6,4 g, 100 mMol) in absolutem Ethanol (170 ml) wurde langsam unter Rühren bei Raumtemperatur mit Phenylisothiocyanat (12,5 ml, 104,5 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und sodann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Man erhielt die Titelverbindung A (13,6 g) vom F. >250°C.

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A (1,06 g, 5,96 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,0 g, 4,59 mMol) in Dimethylformamid (5 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit 1-(3-Dimethylamonopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n HCl und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung ge-

waschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der farblose Rückstand mit Ether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (1,3 g) vom F. 247-249°C (unter Aufschäumen).

$C_{20}H_{19}N_5O_2$:	C	H	N
ber.:	66,46	5,30	19,38
gef.:	66,09	5,30	19,35.

Beispiel 4

(trans)-N''-Cyano-N-(3,4-dihydroxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A von Beispiel 2 (1,2 g, 9,4 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran (1,5 g, 6,3 mMol), hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194), in Dimethylformamid (5 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (2,1 g, 10,7 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n HCl und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde gewonnen und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester re-extrahiert und die vereinigte organische Phase mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton = 6:4) gereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (500 mg). Dieser Feststoff wurde mit Isopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung vom F. 204-205°C.

$C_{15}H_{19}N_5O_4 \cdot 0,17 H_2O$:	C	H	N
ber.:	53,55	5,79	20,82
gef.:	53,89	5,63	20,48.

Beispiel 5

(trans)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-[2-(cyanoimino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

A. (trans)-4-[(2-Aminoethyl)-amino]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Suspension von 6-Cyano-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-benzopyran (1,2 g, 5,97 mMol) (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) in Ethanol (7,0 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Ethylendiamin (2,4 ml, 35,8 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde unter Verwendung einer Vakuumpumpe weiter getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung A (1,74 g, >100 %) als farblosen Schaum. Dieses Material wurde ohne Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet.

B. (trans)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-[2-(cyanoimino)-1-pyrrolidinyl]-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung der Titelverbindung A (1,74 g, 5,97 mMol) in Ethanol wurde bei Raumtemperatur mit Triethylamin (1,7 ml, 11,94 mMol) und anschließend langsam mit Dimethyl-N-cyanodithioiminocarbonat (1,16 g, 11,94 mMol mit 90 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden auf 80°C erwärmt und sodann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Man erhielt einen hellgelben Schaum (2,4 g). Dieses Material wurde in Methanol (20 ml) aufgenommen. Die erhaltene Suspension wurde mit Quecksilber(II)-acetat (2,52 g, 7,77 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand

wurde mit Wasser verdünnt, mit 5 n NaOH auf den pH-Wert -9,0 alkalisch gemacht und das Produkt mit 5 % methanolischem Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, wobei eine dicke Emulsion entstand. Das Zweiphasengemisch wurde durch eine Celite-Schicht filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (5 % Methanol in Chloroform) an Kieselgel unter Bildung eines farblosen Rückstands gereinigt. Dieser Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verrieben. Man erhielt das gewünschte Produkt (740 mg). Die Mutterlauge wurde eingedampft und mit Essigsäureethylester verrieben. Man erhielt eine zweite Ausbeute (370 mg), was eine Gesamtausbeute von 1,1 g ergab. Das vereinigte Material wurde aus heißem Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung als weißes Pulver vom F. 254-255°C.

$C_{16}H_{17}N_5O_2 \cdot 0,42 H_2O$:	C	H	N
ber.:	60,27	5,63	21,97
gef.:	60,40	5,30	21,84

Beispiel 6

(trans)-N"-Cyano-N-(3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[3,2-c]pyridin-4-yl)-phenylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A von Beispiel 3 (2,2 g, 12,5 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-pyrano[3,2-c]pyridin-3-ol (1,1 g, 5,7 mMol) (hergestellt gemäß EP 0 205 292 A2) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (2,2 g, 10,8 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit Wasser (pH-Wert -11) und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser,

wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Aceton:Dichlormethan = 1:4) gereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (470 mg), der aus Acetonitril zur Titelverbindung vom F. 233-236°C kristallisiert wurde.

$C_{18}H_{19}N_5O_2$:	C	H	N
ber.:	64,08	5,67	20,76
gef.:	63,88	5,48	20,76.

Beispiel 7

(trans)-N'-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-pyrrolidincarboximidamid

A. (trans)-4-[[(Cyanoimino)-phenoxyethyl]-amino]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung von (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (5,0 g, 23 mMol) in Isopropanol (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Diphenylcyanocarbonimidat (5,5 g, 25 mMol) versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Sodann wurde der Großteil des Isopropanols abgedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die erhaltene Lösung wurde nacheinander mit 10 % Citronensäure, 1 n Natriumhydroxidlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Sodann wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Isopropylether kristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung A (4,2 g) als farblosen Feststoff vom F. 186 bis 188°C.

$C_{20}H_{18}N_4O_3 \cdot 0,6H_2O$:	C	H	N
ber.:	64,37	5,18	15,02
gef.:	64,64	4,86	14,75

B. (trans)-N'-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-pyrrolidin-carboximidamid

Eine Lösung der Titelverbindung A (0,8 g, 12,2 mMol) in Isoopropanol (4 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Pyrrolidin (0,5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde die Suspension mit Ether verdünnt. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert. Man erhielt die Titelverbindung (0,4 g) vom F. 263-264°C.

$C_{18}H_{21}N_5O_2$	C	H	N
ber.:	63,70	6,24	20,64
gef.:	63,45	6,29	20,88.

Beispiel 8

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethyl-N-methylguanidin

A. (trans)-N'-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N-methylcarbamidinsäurephenylester

Eine Lösung von (trans)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(methylamino)-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,0 g, 4,3 mMol) in Isopropanol (4 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Diphenylcyanocarbonimidat (1,0 g, 4,3 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde der Großteil des Isopropanols abgedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die erhaltene Lösung wurde nacheinander mit 10 % Citronensäure, 1 n Natriumhydroxidlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Sodann wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester:Hexane 1:1) an Kieselgel gereinigt. Man

erhielt die Titelverbindung A. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-ethyl-N-methylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung A (0,1 g, 0,27 mMol) in Isopropanol (1 ml) und Triethylamin (0,25 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Ethylamin-hydrochlorid (0,1 g, 1,2 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde der Großteil des Lösungsmittels abgedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 10 % Citronensäure, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Ether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff vom F. 227-228°C.

Beispiel 9

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[2-(dimethylamino)-ethyl]-guanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (0,8 g, 2,2 mMol) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 95 % 1,1-Dimethylethylendiamin (0,5 g, 5,7 mMol) versetzt. Die Lösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (0,4 g als weißen Feststoff vom F. 172-173°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1 H), 7,4 (dd, $J = 2,0$ & $9,0$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,9 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 3,5 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,4 (s, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 2,0 (s, 6 H), 1,5 (s, 3 H), 1,3 (s, 3 H); ^{13}C NMR

(CDCl₃) δ 163,4, 156,8, 133,1, 132,5, 122,8, 118,8, 118,7, 118,0, 103,9, 80,4, 76,2, 69,1, 60,8, 51,8, 44,6, 41,7, 26,4, 18,5; IR (KBr) 1126,9, 1267,0, 1431,4, 1489,0, 1577,0, 1635,8, 2173,3, 3391,9, 3407,6 cm⁻¹.

C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂	C	H	N
ber.:	60,65	6,79	23,58
gef.:	60,53;	6,75	23,62.

Beispiel 10

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-methylguanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (1,0 g, 2,8 mMol) in Isopropanol (6 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Methylamin (40 % Lösung in Methanol, 1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Isopropanol kristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (0,4 g) als weißen Feststoff vom F. 212-214°C.

¹H NMR (CDCl₃/DMSO) δ 7,5 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,55 (br, 1 H), 4,85 (br, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 2,88 (d, J = 5,0 Hz, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃/DMSO) 160,5, 155,5, 131,6, 131,3, 123,7, 117,9, 117,3, 116,9, 102,2, 79,4, 76,6, 70,9, 27,6, 25,6, 17,7; IR (KBr) 1267, 1419, 1489, 1576, 1608, 2170, 2225, 2977, 3338 cm⁻¹.

C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ · 0,3 H ₂ O:	C	H	N
ber.:	59,16	5,82	23,01
gef.:	59,16	5,57	23,01.

Beispiel 11

(trans)-4-[(Cyanoimino)[[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-methyl]-amino]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (2,0 g, 5,5 mMol) in Isopropanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 4-(Phenylmethyl)-1-piperazin (1,0 ml) versetzt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan/Aceton (7/3) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (0,6 g). Diese Verbindung wurde aus Isopropanol-Ether umkristallisiert. Man erhielt das gewünschte Produkt (250 mg) als weißen Feststoff vom F. 205-207°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,4 (s, 1 H), 7,3 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,2 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,0 (s, 6 H), 6,6 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,6 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,6 (t, $J = 8,0$ & $10,0$ Hz, 1 H), 3,2 (m, 5 H), 2,2 (m, 5 H), 1,14 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 161,1, 156,4, 137,6, 133,1, 132,9, 129,1, 128,3, 127,2, 124,6, 117,9, 102,7, 80,6, 71,5, 61,9, 53,0, 52,2, 46,6, 26,7, 18,6; IR (KBr) 1125, 1490, 1524, 1577, 1611, 2170, 2224, 3429 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$:	C	H	N
ber.:	67,54	6,35	18,91
gef.:	67,29	6,37	18,73.

Beispiel 12

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (1,0 g, 2,8 mMol) in Isopropanol (6 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Ammoniumhydroxid (1 ml) versetzt. Sodann wurde 20

Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Aceton/Essigsäureethylester kristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (0,31 g) als weißen Feststoff vom F. 250-251°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,7 (dd, $J = 2,0$ & $7,0$ Hz, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 7,0 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,8 (br s, 1 H), 4,8 (br s, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 162,3, 156,3, 132,9, 132,6, 124,8, 119,1, 118,1, 102,7, 80,5, 71,3, 26,5, 19,0; IR (KBr) 1064, 1268, 1489,7, 1555, 1635, 2183, 2225, 3432 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$:	C	H	N
ber.:	58,93	5,30	24,55
gef.:	58,74	5,32	24,23.

Beispiel 13

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(methylethyl)-Janidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (2,0 g, 5,5 mmol) in Isopropanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Isopropylamin (1,5 ml) versetzt. Sodann wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 7/3 Dichlormethan/Aceton gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (1,2 g). Dieser Feststoff wurde aus Isopropanol-Isopropylether kristallisiert. Man erhielt das gewünschte Produkt als weißen Feststoff vom F. 150-152°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,6 (dd, $J = 2,0$ & $7,0$ Hz, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 7,2 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,0 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,8 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,9 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 4,8 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,9 (m, 1 H), 3,8 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,2 (d, $J = 3,0$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,5, 156,3, 132,7, 132,4, 125,2, 119,1, 118,0, 117,8,

102,7, 80,5, 71,1, 51,5, 43,4, 26,7, 22,6, 22,4, 18,7; IR (KBr) 1268, 1490, 1587,8, 2170, 2226, 2978, 3419 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	62,03	6,49	21,28
gef.:	61,75	6,66	21,86.

Beispiel 14

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-dimethylguanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (1,0 g, 2,8 mMol) in Isopropanol (6 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Dimethylamin-hydrochlorid (0,33 g, 4,2 mMol) und anschließend mit pulverisiertem Kaliumcarbonat (0,57 g, 4,2 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform (150 ml) gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Dichlormethan-Ether kristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (0,44 g) als weißen Feststoff. Dieser Feststoff wurde aus Acetonitril-Chloroform umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff vom F. 196-197°C.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,7 (s, 1H), 7,6 (dd, $J = 3,0$ & $8,0$ Hz, 1 H), 7,2 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,8 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,9 (t, $J = 9,0$ & $10,0$ Hz, 1 H), 3,6 (dd, $J = 8,0$ & $5,0$ Hz, 1 H), 3,0 (s, 6 H), 1,42 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 159,3, 154,9, 131,5, 130,8, 123,4, 116,1, 101,4, 78,9, 70,3, 51,5, 25,2, 17,0; IR (KBr) 1143, 1269, 1398, 1489, 1527, 1595, 2168, 2226, 2935, 2980, 3433 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	59,61	6,25	21,73
gef.:	59,44	5,95	22,03.

Beispiel 15

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylmethylguanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (0,5 g, 1,4 mMol) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Benzylamin (90 %, 0,5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer weiteren Charge des gleichen Materials vereinigt und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan-Essigsäureethylester (3:7) eluiert. Man erhielt einen weißen Feststoff (0,8 g). Dieser Feststoff wurde aus Acetonitril-Isopropylether umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff vom F. 188-189°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,7 (m, 1 H), 7,5 (dd, $J = 2,0$ & $9,0$ Hz, 1 H), 7,4 (m, 6 H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,8 (s, 1 H), 4,8 (m, 1 H), 4,5 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,7 (dd, $J = 6,0$ & $4,0$ Hz, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 158,7, 154,5, 136,8, 130,7, 126,5, 125,2, 125,0, 123,0, 116,0, 101,0, 78,6, 42,6, 24,8, 16,9; IR (KBr) 1267, 1491, 1579, 1595, 2175, 2222, 3433 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$:	C	H	N
ber.:	67,18	5,64	18,66
gef.:	67,14	5,55	18,65.

Beispiel 16

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[2-[(phenylmethyl)-methylamino]-ethyl]-guanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (0,5 g, 1,4 mMol) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit N-Methylbenzylethylamin (0,5 ml) versetzt. Das Re-

aktionsgemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem zunächst heterogenen Gemisch entstand langsam eine homogene Lösung. Mit fortschreitender Reaktion fiel das Produkt aus dem Reaktionsgemisch aus. Nach beendeter Umsetzung wurde der Feststoff abfiltriert und mit Ether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (0,45 g) als farblosen Feststoff vom F. 184-185°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,4 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,2 (m, 4 H), 6,96 (s, 2 H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,4 (s, 1 H), 4,9 (m, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 2,6 (m, 2 H), 2,1 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 205,2, 160,7, 155,6, 131,6, 128,0, 127,4, 126,2, 123,5, 118,0, 117,3, 117,1, 102,4, 79,4, 61,3, 55,6, 40,5, 25,7, 17,74; IR (KBr) 1126, 1267, 1489, 1575, 1608, 2172, 2224, 2800, 2976, 3421 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$:	C	H	N
ber.:	66,64	6,52	19,43
gef.:	66,40	6,52	19,99.

Beispiel 17

(trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(2-methoxyethyl)-guanidin

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A (0,5 g, 1,4 mMol) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Methoxyethylamin (0,12 g, 1,7 mMol, 0,15 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (0,3 g) als farblosen Feststoff vom F. 94-96°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 6,8 (m, 3 H), 4,86 (s, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,2 (s, 3 H), 1,9 (s, 1 H), 1,43 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 162,6, 156,8, 133,2, 132,4, 122,5, 119,0, 118,5,

118,1, 103,9, 80,2, 74,7, 60,3, 58,9, 52,2, 26,4, 21,0, 18,7, 14,1; IR (KBr) 1635, 1693, 3404 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,24 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	58,71	6,23	20,14
gef.:	58,81	6,38	20,04.

Beispiel 18

(3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. [3R-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid

und

[3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid

Eine Lösung von (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (10,0 g, 45,9 mMol), S-(+)-Mandelsäure (6,98 g, 45,9 mMol) und Hydroxybenzotriazol-hydrat (6,2 g, 45,9 mMol) in Dimethylformamid (60 ml) wurde bei 0°C mit Dicyclohexylcarbodiimid (9,5 g, 45,9 mMol) versetzt. Sodann wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einem Eisbad gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 % Methanol in Chloroform gelöst und mit 1 n Natriumhydroxidlösung, 1 n Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol kristallisiert. Man erhielt [3R-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxyben-

zolacetamid (6,0 g) als weißen Feststoff vom F. 238-240°C.
 $[\alpha_D]^{25} = +94,6^\circ$ (c = 1, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,4 (m, 5 H), 7,26 (t, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,98 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,8 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 4,0 & 5,0 Hz, 1 H), 1,45 (s, 3 H), 1,2 (s, 3 H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$:	C	H	N
ber.:	68,17	5,72	7,95
gef.:	67,92	5,49	8,05.

Das restliche Material der Mutterlauge wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester (3:7) gereinigt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan-Isopropylether kristallisiert. Man erhielt [3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid (6,0 g) als weißen Feststoff vom F. 100-102°C (Schaumbildung), $[\alpha_D]^{25} = -26,1^\circ$ (c = 1, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 4 H), 7,3 (m, 2 H), 7,0 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 5,57 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,0 (s, 1 H), 4,76 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 5,0 & 5,0 Hz, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,26 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	57,30	5,78	7,84
gef.:	67,54	5,95	7,44.

B. (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung der Titelverbindung A [3S-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid (2,8 g, 7,9 mMol) in Dioxan (30 ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Schwefelsäure (2,5 g) in Wasser (12 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Sodann wurde

es unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde in Essigsäureethylester (200 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit 1 n Natriumhydroxidlösung (50 ml) und anschließend mit Wasser (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt die Titelverbindung B (1,6 g) als Öl: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 2,0$ & $6,0$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H).

C. (3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

Eine Lösung von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (1,7 g, 9,5 mMol) und der Titelverbindung B (1,6 g, 7,3 mMol) in Dimethylformamid (7 ml) wurde unter Argon bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, (1,8 g, 9,5 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Essigsäureethylester/Hexanen (7:3) unter Bildung eines farblosen Feststoffs (0,7 g) gereinigt. Der Feststoff wurde mit Ether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (0,35 g) vom F. $214-216^\circ\text{C}$.

$[\alpha_D]^{25} = -34,8^\circ$ ($c = 0,417$, MeOH). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H), 7,35 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,92 (br s, 1 H), 4,92 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,72 (br d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 1,41, 1,18 (s, 3 H jeweils); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 159,2, 156,3, 137,5, 132,6, 132,5, 129,0, 124,8, 124,7, 123,6, 119,0, 117,8,

117,0, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6; IR(KBr) 2226, 2179, 1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,37 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	65,26	5,40	19,02
gef.:	65,62	5,36	18,57

Beispiel 19

(3R-trans-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. (3R-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung von [3R-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzol-acetamid, Verbindung 18, Abschnitt A, (2,8 g, 7,9 mMol) in Dioxan (30 ml) wurde bei Raumtemperatur mit konzentrierter Schwefelsäure (2,5 g) und Wasser (12 ml) versetzt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 24 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde es unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand mit einer weiteren Charge des gleichen Materials vereinigt und in Essigsäureethylester (400 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit 1 n Natriumhydroxidlösung (50 ml) und anschließend mit Wasser (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt die Titelverbindung A (3,7 g) als Öl. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 2,0$ & $6,0$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H).

B. (3R-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

Eine Lösung von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (3,9 g, 21,9 mMol) und der Titelverbindung A (3,68 g, 16,9 mMol) in Dime-

thylformamid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (4,2 g, 21,9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt mit Essigsäureethylester-Ether verrieben. Man erhielt einen farblosen Feststoff (3,5 g). Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Essigsäureethylester/Hexanen (7:3) gereinigt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Feststoff wurde mit Ether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (1,8 g) als farblosen Feststoff vom F. 215-217°C.

$[\alpha_D]^{25} = +34,8^\circ$ ($c = 0,417$, MeOH). $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 8,8 (s, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,7 (br s, 1 H), 5,0 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,72 (br d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 1,48, 1,18 (s, 3 H jeweils); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) 159,6, 156,5, 136,6, 132,5, 129,2, 125,7, 124,1, 123,7, 118,9, 118,1, 117,2, 103,4, 80,3, 72,8, 52,4, 26,4, 18,6; IR (KBr) 2226, 2179, 1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,45 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	65,01	5,42	18,95
gef.:	65,18	5,47	18,51.

Beispiel 20 stellt ein alternatives Verfahren für Beispiel 18 dar, wobei das Verfahren dieses Beispiels 20 bevorzugt wird. Ferner stellt das 3S,4R-Enantiomere von Beispiel 20 die bevorzugte Verbindung der Erfindung dar.

Beispiel 20

(3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid

und

[3R-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid

Eine Lösung von (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,64 g, 7,5 mMol), R(-)-Mandelsäure (1,14 g, 7,5 mMol) und Hydroxybenzotriazol-hydrat (1,0 g, 7,5 mMol) in Dimethylformamid (15 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Dicyclohexylcarbodiimid (1,55 g, 7,5 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann in einem Eisbad gekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 % Methanol in Chloroform gelöst und mit 1 n Natriumhydroxid, 1 n Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol kristallisiert. Man erhielt [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid (0,85 g) als weißen Feststoff vom F. 235-237°C. $[\alpha_D]^{25} = -94,9^\circ$ (c = 1, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 4 H), 7,3 (m, 2 H), 7,0 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 5,57 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,0 (s, 1 H), 4,76 (t, J = 9,0 Hz, 1 H),

3,75 (dd, $J = 5,0$ & $5,0$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H).

$C_{20}H_{20}N_2O_4$:	C	H	N
ber.:	68,17	5,72	7,95
gef.:	68,00	5,52	7,95.

Das aus der Mutterlauge gewonnene restliche Material wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan-Essigsäureethylester (3:7) kristallisiert. Das Produkt wurde aus Dichlormethan-Isopropylether gereinigt. Man erhielt [3R-[3 α ,4 β (R*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybebenzolacetamid als weißen Feststoff vom F. 100-102°C (Schaumbildung). $[\alpha_D]^{25} = +25,6^\circ$ ($c = 1$, MeOH). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,4 (m, 5 H), 7,26 (t, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,98 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,8 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,55 (dd, $J = 4,0$ & $5,0$ Hz, 1 H), 1,45 (s, 3 H), 1,2 (s, 3 H).

$C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$:	C	H	N
ber.:	67,30	5,78	7,84
gef.:	67,17	5,87	7,44

B. (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung von [3S-[3 α ,4 β (S*)]]-N-(6-Cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)- α -hydroxybenzolacetamid, Titelverbindung A, (6,09 g, 17,0 mmol) in Dioxan (60 ml) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Schwefelsäure (6,0 g) in Wasser (30 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Sodann wurde es unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde mit 1 n Natriumhydroxidlösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft. Man erhielt die Titelverbindung B als Öl:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (s, 1 H), 7,42 (dd, $J = 2,0$ & $6,0$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H).

C. (3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

Eine Lösung von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (2,11 g, 11,9 mMol) und (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (2,0 g, 9,1 mMol), Titelverbindung B, in Dimethylformamid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (2,23 g, 11,9 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Hexanen (7:3) gereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff, der mit Ether verrieben wurde. Man erhielt die Titelverbindung (0,35 g) vom F. 215-216°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33,5^\circ$ ($c = 1$, MeOH). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H), 7,35 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,92 (br s, 1 H), 4,92 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,72 (br d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 1,41, 1,18 (s, 3 H jeweils); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 159,2, 156,3, 137,5, 132,6, 132,5, 129,0, 124,8, 124,7, 123,6, 119,0, 117,8, 117,0, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,6, 18,6; IR (KBr) 2226, 2179, 1609, 1582, 1491, 1267 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,24 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	65,26	5,40	19,02
gef.:	65,62	5,36	18,57

HPLC: 99,5 %, Chiracel OD-Säule/Hexane (80 %), Isopropanol (20 %), Ameisensäure (0,1 %).

Beispiel 21

(trans)-4-[2-(Cyanoimino)-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

A. (trans)-4-[(3-Aminopropyl)-amino]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Suspension von 6-Cyano-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-benzopyran (hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem., Bd. 26 (1983), Seite 1582 und J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), Seite 2194) (1,0 g, 5,0 mMol) in Ethanol (5,0 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 1,3-Diaminopropan (2,4 ml, 32,4 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand unter Verwendung einer Vakuumpumpe 5 Stunden getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung A (1,3 g) als farblosen Schaum. Dieses Material wurde ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

B. (trans)-4-[2-(Cyanoimino)-tetrahydro-1(2H)-pyrimidinyl]-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril

Eine Lösung der Titelverbindung A (1,3 g, 4,7 mMol) in Ethanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Triethylamin (1,3 ml, 9,4 mMol) und anschließend mit Dimethyl-N-cyanodithioimino-carbonat (1,5 g, 9,4 mMol von 90 %) versetzt, wobei bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden auf 80°C erwärmt und sodann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man einen hellgelben Schaum (1,5 g). Dieses Material wurde in Methanol (20 ml) aufgenommen. Die erhaltene Suspension wurde mit Quecksilber(II)-acetat (2,0 g, 6,1 mMol) behandelt. Das

Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit 2,5 n Natriumhydroxidlösung auf den pH-Wert von etwa 9,0 alkalisch gemacht. Das Produkt wurde mit 10 % methanolischem Chloroform (3x) extrahiert. Der vereinigte Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, wobei eine dicke Emulsion entstand. Das Zweiphasengemisch wurde durch eine Celite-Schicht filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (5 % Methanol in Chloroform) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt einen farblosen Rückstand (0,5 g), der aus Isopropylether-Essigsäureethylester gereinigt wurde. Man erhielt die Titelverbindung als weißes Pulver vom F. 152-153°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,0 (d, $J = 9,0$, 1 H), 5,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 5,6 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 3,8 (dd, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,2 (m, 4 H), 2,9 (br d, 1H), 1,54, 1,26 (s, 3 H jeweils); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 164,5, 156,8, 133,2, 131,6, 118,9, 118,2, 118,0, 103,1, 80,4, 67,3, 51,2, 40,3, 26,6, 18,6; IR (KBr) 1268,7, 1316,8, 1402,2, 1489,5, 1558,1, 1580,4, 2174,7, 3421,3 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,42 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	61,33	6,01	21,04
gef.:	61,31	6,02	21,06.

Beispiel 22

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-pyridinylmethyl)-guanidin

Eine Suspension von (trans)-4-[[[(Cyanoimino)-phenoxy-methyl]-amino]-3,4-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 2,76 mmol), Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A, in Isopropanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 4-(Aminomethyl)-pyridin (1,0 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und

sodann 16 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Produkt wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (0,76 g) als farblosen Feststoff vom F. 156-158°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,9 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J = 3,0$ & 6,0 Hz, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,9 (s, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 4,48 (t, $J = 2,0$ & 6,0 Hz, 2 H), 3,7 (m, 1 H), 1,99 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 160,4, 156,2, 149,4, 132,6, 132,3, 124,7, 121,7, 117,8, 117,4, 102,6, 80,4, 71,0, 51,5, 43,4, 26,5, 18,6; IR (KBr) 1125,2, 1490,2, 1524,1, 1577,8, 1611,3, 2170,4, 2224,9, 3429,7 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	63,22	5,41	22,12
gef.:	63,42	5,17	21,92.

Beispiel 23

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(3-pyridinylmethyl)-guanidin

Eine Suspension von (trans)-4-[[(Cyanoimino)-phenoxy-methyl]-amino]-3,4-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 2,76 mMol), Verbindung von Beispiel 7, Abschnitt A, in Isopropanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 3-(Aminomethyl)-pyridin (1,0 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 16 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der erhaltene Feststoff aus Ethylacetat kristallisiert. Man erhielt die Titelverbindung (0,72 g) als farblosen Feststoff vom F. 226-228°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 7,85 (m, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,40 (m, 3 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,85 (s,

1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H); ^{13}C NMR 160,43, 156,2, 148,6, 148,2, 134,6, 134,2, 132,7, 132,2, 124,8, 123,4, 118,9, 117,9, 117,5, 102,6, 80,4, 71,0, 51,5, 42,1, 26,6, 18,7; IR (KBr) 1125,2, 1490,1, 1524,1, 1577,8, 1611,3, 2170,4, 2224,9, 3429,7 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,17 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	63,22	5,41	22,12
gef.:	63,08	5,32	22,38..

Beispiel 24

(trans)-N''-Cyano-N-(6-ethinyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. 1-((1,1-Dimethyl-2-propynyl)-oxy)-4-jodbenzol

Eine Lösung von 3-Chlor-3-methyl-1-butin (10,0 g, 97,9 mMol), 4-Jodphenol (15,0 g, 68,4 mMol), Natriumhydroxid (3,90 g, 97,5 mMol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (9,33 g, 27,5 mMol) in Methylenchlorid (50 ml) und Wasser (50 ml) wurde 19 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennen der beiden Phasen wurde die organische Phase mit 1 n Natriumhydroxidlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und nacheinander mit 1 n Salzsäure, 1 n Natriumhydroxidlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Toluol/Hexan (1:10) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als Öl (5,78 g, 20,2 mMol) in einer Ausbeute von 30 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 1,63 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155,4, 137,8, 123,5, 86,0, 85,6, 74,3, 72,6, 29,5.

B. 2,2-Dimethyl-6-jod-2H-1-benzopyran

Die Titelverbindung A (3,91 g, 13,7 mMol) wurde 2 Stunden in einem Ölbad auf 170°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das rohe Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Toluol/Hexan (1:20) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als Öl (3,26 g, 11,4 mMol) in einer Ausbeute von 83 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34 (dd, $J_1 = 1,8$, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,40 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152,8, 137,5, 134,7, 131,6, 123,6, 121,1, 118,6, 82,4, 76,4, 27,9.

C. 2,2-Dimethyl-6-(trimethylsilyl)-ethinyl-2H-1-benzopyran

Eine Lösung der Titelverbindung B (1,32 g, 4,61 mMol), von Trimethyl-((trimethylstannyl)-ethinyl)-silan (1,60 g, 5,69 mMol), Lithiumchlorid (0,62 g (14,6 mMol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0,69 g, 0,60 Mol) in Dioxan (16,5 ml) wurde 5 Stunden in einem Ölbad bei 65°C unter Argon gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde mit dem auf ähnliche Weise in einem Maßstab von 2,42 mMol hergestellten Material vereinigt. Das vereinigte Material wurde mit Toluol/Hexan (1:10) gespült und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Toluol/Hexan (1:10) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung C als Öl (1,82 g, 7,00 mMol) in einer Ausbeute von 100 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,98 (dd, $J_1 = 2,3$, $J_2 = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,00 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153,4, 133,0, 131,2, 130,0, 121,6, 121,0, 116,3, 115,2, 105,2, 92,1, 76,7, 28,1, 0,1.

$C_{16}H_{20}OSi$:	C	H
ber.:	74,94	7,86
gef.:	75,19	7,61

D. (cis)-1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-6-((trimethylsilyl)-ethynyl)-2H-oxireno(c)-(1)-benzopyran

Eine Lösung der Titelverbindung C (1,37 g, 5,34 mMol) und von Natriumbicarbonat (2,33 g, 27,7 mMol) in Methylenchlorid (27 ml) und Wasser (27 ml) wurde bei 0°C mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (1,51 g mit einer Reinheit von 80-85 %, 7,01 mMol) versetzt. nach einer Rührzeit von einigen Minuten wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 9 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Methylenchlorid zum Reaktionsgemisch wurde die organische Phase abgetrennt und mit Wasser und anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (10:1) gereinigt. Man erhielt zurückgewonnenes Ausgangsmaterial (0,47 g) und die Titelverbindung als Öl (0,53 g, 1,95 mMol) in einer Ausbeute von 36 %. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J_1 = 1,78, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,00 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 152,9, 134,1, 133,4, 120,0, 118,1, 103,6, 92,9, 73,6, 62,5, 50,5, 25,6, 22,7, 0,00.

E. (trans)-4-Amino-6-ethynyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ol

Eine Lösung der Titelverbindung D (0,53 g, 1,95 mMol) in Ethanol (15 ml) und konzentriertem wäßrigem Ammoniumhydroxid (30 ml) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter

Elution mit Hexan/Essigsäureethylester/Methanol (5:5:1) gereinigt. Man erhielt ein teilweise gereinigtes Produkt. Dieses Material wurde mit Diethylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,42 g, 1,93 mmol) in einer Ausbeute von 99 % vom F. 132-134°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (dd, $J_1 = 1,2$, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,56 (br s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 153,0, 132,6, 131,0, 125,7, 117,2, 114,0, 83,6, 78,6, 75,9, 75,8, 51,1, 26,9, 18,7.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0,06 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	71,52	6,98	6,42
gef.:	71,47	6,95	6,47.

F. (trans)-N''-Cyano-N-(6-ethinyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

Eine Lösung der Titelverbindung E (0,150 g, 0,69 mmol) und von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (0,180 g, 1,0 mmol) in Dimethylformamid (5 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,200 g, 1,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und sodann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Essigsäureethylester/Ethanol (30:10:5) gereinigt. Man erhielt ein teilweise reines Produkt. Dieses Material wurde mit Diethylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung (0,12 g, 0,34 mmol) in einer Ausbeute von 49 % vom F. 220-222°C (Zers.). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,20-7,40 (m, 7H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161,6, 154,6,

138,2, 133,7, 132,8, 130,5, 127,2, 125,7, 123,9, 118,9,
118,3, 116,0, 84,3, 80,5, 77,2, 74,6, 54,0, 27,1, 18,6.

$C_{21}H_{20}N_4O_2 \cdot 0,32 H_2O$:	C	H	N
ber.:	68,89	5,68	15,31
gef.:	69,11	5,55	15,09.

Beispiel 25

(trans)-N''-Cyano-N-(3,4-dihydro-6-(phenylethynyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

A. 2,2-Dimethyl-6-(phenylethynyl)-2H-1-benzopyran

Eine Lösung der Titelverbindung B von Beispiel 24 (1,69 g, 5,91 mMol) und von Phenylacetylen (2,0 ml, 18,1 mMol) in Diethylamin, (30 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer Argonatmosphäre mit Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (0,40 g, 0,572 mMol) und Kupfer(I)-jodid (0,22 g, 1,41 mMol) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde wiederum in Toluol/Hexan (1:10) gelöst und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Toluol/Hexan (1:10) gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als Öl (1,43 g, 5,49 mMol) in einer Ausbeute von 92 %. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 153,2, 132,5, 131,3, 131,2, 129,5, 128,2, 127,8, 123,6, 121,6, 121,1, 116,4, 115,2, 89,4, 87,8, 76,7, 28,0.

B. 2,2-Dimethyl-6-(phenylethynyl)-2H-oxireno-(c)-(1)-benzopyran

Eine Lösung der Titelverbindung A (1,14 g, 4,38 mMol) und von Natriumbicarbonat (1,86 g, 22,1 mMol) in Methylenchlorid (15 ml) und Wasser (15 ml) wurde bei 0°C mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (1,21 g mit einer Reinheit von 80-85 %, 5,62 mMol) versetzt. Nach 5 Minuten wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde mit Methylenchlorid verdünnt und die organische Phase gewonnen. Diese Phase wurde sodann mit Wasser und anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Das Material wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (10:1) gereinigt. Man erhielt zurückgewonnenes Ausgangsmaterial (0,17 g) und die Titelverbindung als Öl (0,74 g, 2,68 mMol) in einer Ausbeute von 61 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,42-7,64 (m, 7H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152,8, 133,7, 132,9, 131,4, 128,3, 128,0, 123,4, 120,2, 118,2, 115,9, 88,9, 88,3, 73,6, 62,5, 50,6, 48,2, 22,7.

C. (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylethynyl)-2H-1-benzopyran-3-ol

Eine Lösung der Titelverbindung B (0,71 g, 2,55 mMol) in absolutem Ethanol (20 ml) und konzentriertem wässrigem Ammoniumhydroxid (40 ml) wurde 7 Tage gerührt. Sodann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wurde mit Hexan und Diisopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,64 g, 2,18 mMol) in einer Ausbeute von 86 % vom F. 162-164°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,36-7,67 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,51 (br s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3)

δ 152,7, 132,1, 131,4, 130,4, 128,3, 128,0, 125,6, 122,8, 117,3, 115,0, 88,6, 87,1, 78,5, 76,0, 51,2, 26,9, 18,7.

$C_{19}H_{19}O_2N \cdot 0,28 H_2O$:	C	H	N
ber.:	76,46	6,61	4,69
gef.:	76,39	6,52	4,76.

D. (trans)-N''-Cyano-N-(3,4-dihydro-6-(phenylethynyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenyl-guanidin

Eine Lösung der Titelverbindung C (0,64 g, 2,18 mMol) und von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (0,56 g, 3,16 mMol) in Dimethylformamid (16 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,60 g, 3,49 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und sodann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde gewonnen und mit Wasser und anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Essigsäureethylester/Ethanol (10:10:1) gereinigt. Das erhaltene teilweise gereinigte Material wurde mit Diisopropylether verrieben. Man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,46 g, 1,05 mMol) in einer Ausbeute von 48 % vom F. 175-177°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,75 (m, 14H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,02 (dd, J_1 = 8,8, J_2 = 9,4 Hz, 1H), 3,80 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,5, 153,2, 138,0, 132,2, 131,6, 131,3, 129,3, 129,0, 128,0, 124,9, 124,1, 123,7, 122,9, 117,4, 114,3, 89,7, 88,3, 79,9, 71,6, 52,5, 27,1, 18,8.

1

Beispiel 26

5

(trans)-N"-Cyano-N-(3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-phenylguanidin

10

15

20

25

30

35

Eine Lösung von trans-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-nitro-2H-1-benzopyran (2,0 g, 8,39 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) und N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (1,93 g, 10,91 mMol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid · HCl (2,09 g, 10,91 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt und mit Essigsäureethylester und 5 % Salzsäurelösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden nacheinander mit destilliertem Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 2,79 g Rohprodukt erhalten. Dieses wurde zweimal aus der Minimalmenge von heißem Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 1,01 g der Titelverbindung als ein weißlicher Feststoff erhalten. Die kombinierten Mutterlaugen wurden an Kieselgel chromatographiert, wobei mit 1:1 Essigsäureethylester/Hexan eluiert wurde. Dabei wurden zusätzlich 0,49 g des Produktes erhalten.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,39 (breites s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,96 (breites s, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,77 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,18, 158,14, 140,63, 137,44, 129,06, 124,77, 124,48, 124,33, 123,99, 123,47, 117,54, 116,90, 81,00, 70,60, 51,97, 26,51, 18,62.

1	$C_{19}H_{19}N_5O_4$:	C	H	N
	ber.:	59,83	5,02	18,37
	gef.:	59,60	4,93	18,29

5 Beispiel 27

(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-cyanophenyl)-guanidin

10 **A. N-Cyano-N'-4-cyanophenylthioharnstoff**

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (4,3 g, 67,2 mMol) in absolutem Ethanol (170 ml) wurde langsam mit 4-Cyanophenylisothiocyanat (10,75 g, 67,2 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Es wurden 10,0 g der Titelverbindung A erhalten, F. >250°C.

20

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-cyanophenyl)-guanidin

25 Die Lösung der Titelverbindung A (1,2 g, 5,96 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde

30

35

1 das Lösungsmittel abgedampft und der farblose Rückstand aus
Essigsäureethylester auskristallisiert. Es wurden 0,52 g der
Titelverbindung erhalten, F. 261-262°C.

5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,24 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 6,94 (d, J =
8,7 Hz, 1H), 6,1 (breites s, 1H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H),
3,68 (breites d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,44, 1,20 (s, jeweils
3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 158,7, 156,3, 145,1, 142,4, 132,9,
124,9, 124,0, 121,2, 119,1, 117,9, 116,3, 102,7, 80,4, 70,9,
10 51,9, 26,6, 18,6. IR (KBr) 3421,9, 2226,0, 2183,6, 1612,6,
1587,5, 1491,1, 1265,4 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,44 \text{ H}_2\text{O}$:	C	H	N
ber.:	63,96	4,82	21,32
gef.:	64,36	4,65	20,94

15

Beispiel 28

**(trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dime-
thyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)-guanidin**

20

A. N-Cyano-N'-(4-methoxy)-phenylthioharnstoff

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,95 g, 30,3 mMol)
in absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 4-Methoxyphe-
nylisothiocyanat (5,0 g, 30,3 mMol) versetzt. Das Reaktions-
25 gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4
Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert
und mit Ethanol gewaschen. Es wurden 5,4 g der Titelverbin-
dung A erhalten, F. >250°C.

30

B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2- dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-methoxyphenyl)-gua- nidin

35

Die Lösung der Titelverbindung A (1,23 g, 596 mMol) und
(trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-ben-
zopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß

1 Evans et al., J. Med. Chem., (1983) 26, 1582 und J. Med.
Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde
unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodi-
5 imid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reak-
tionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und
dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüt-
telt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäure-
ethylester extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden
mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen.
10 Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde
das Lösungsmittel abgedampft, und der farblose Rückstand
wurde aus Essigsäureethylester auskristallisiert. Es wurden
0,53 g der Titelverbindung erhalten, F. 228-229°C.
15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,33 (d, J =
9,4 Hz, 3H), 6,99 (t, J = 8,8 & 8,2 Hz, 3H), 5,88 (breites
s, 1H), 4,97 (t, J = 8,8 & 9,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38
(m, H), 1,48, 1,25 (s, jeweils 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ
159,6, 157,1, 156,2, 132,5, 132,3, 131,6, 129,6, 126,6,
125,0, 117,8, 114,2, 102,5, 80,4, 70,6, 55,2, 51,6, 26,6,
20 18,5.
IR (KBr) 2978,3, 2179,7, 1579,8, 1491,1, 1244,2 cm^{-1} .
 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$: C H N
ber.: 64,43 5,41 17,90
gef.: 64,12 5,36 17,82

Beispiel 29

**N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopy-
ran-4-yl)-N'-phenylguanidin**

A. 6-Cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

Eine Lösung von 6-Cyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (5,5 g,
29,7 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem.,
35 (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in was-
serfreiem Ethanol (40 ml) wurde mit Palladium-auf-Kohlen-
stoff (0,35 g) behandelt und unter Wasserstoffgas 2 Stunden

1 gerührt. Der Katalysator wurde durch Celite abfiltriert und
 der Filterkuchen mit Essigsäureethylester gewaschen. Das
 Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wobei
 5,71 g eines gelben Öls erhalten wurden. Das Rohprodukt
 5 wurde in 60 ml Essigsäureethylester gelöst und nacheinander
 mit 5%iger Salzsäurelösung (60 ml), gesättigter Natriumhy-
 drogencarbonatlösung (60 ml) und gesättigter Natriumchlorid-
 lösung (60 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsul-
 fat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem
 10 Druck abgedampft, wobei 5,14 g der Titelverbindung A als
 gelber Feststoff (F. 30-31°C) erhalten wurden, der ohne wei-
 itere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt wurde.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,80 (d, J =
 8,8 Hz, 1H), 2,78 (dd, 2H), 1,80 (dd, 2H), 1,35 (s, 6H). ^{13}C
 15 NMR (CDCl_3) δ 157,95, 133,82, 131,34, 122,07, 119,53, 118,24,
 102,66, 75,76, 32,13, 26,81, 22,06.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$:	C	H	N
ber.:	76,98	7,00	7,48
gef.:	77,03	7,02	7,58

20

B. 4-Brom-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

Eine Lösung der Titelverbindung A (6,40 g, 34,18 mMol) in
 Tetrachlorkohlenstoff (90 ml) wurde mit N-Bromsuccinimid
 25 (6,69 g, 37,6 mMol, 1,1 Äquivalent) versetzt. Die Lösung
 wurde mit Argon gereinigt. Eine Lösung von Azobisisobutyro-
 nitril (0,4 g, 3,42 mMol) in Tetrachlorkohlenstoff (10 ml)
 wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß
 1/2 Stunde erwärmt unter gleichzeitiger Bestrahlung mit
 30 hochintensivem sichtbarem Licht. Das Reaktionsgemisch wurde
 unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand in
 75 ml Essigsäureethylester gelöst. Die Lösung wurde nachein-
 ander mit destilliertem Wasser (4 x 75 ml), gesättigter
 Natriumhydrogencarbonatlösung (75 ml) und gesättigter Natri-
 35 umchloridlösung (75 ml) gewaschen und über wasserfreiem Mag-
 nesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter ver-
 mindertem Druck abgedampft, wobei 9,51 g eines orangefarbe-

1 nen wachsartigen Feststoffes erhalten wurde, der mit kaltem
 Pentan verrieben wurde, so daß 7,19 g eines beigefarbenen
 Feststoffes erhalten wurden. Dieser wurde aus etwa 25 ml Es-
 5 sigsäureethylester in Hexan (10:90) auskristallisiert, wobei
 4,60 g der Titelverbindung B als weißliche Nadeln erhalten
 wurden, F. 94-95°C. Die Mutterlaugen wurden kombiniert und
 an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Hexan/Essigsäure-
 ethylester (19:1) eluiert wurde. Es wurden zusätzlich 2,26 g
 des Produkts erhalten.

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 1,17$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J =$
 1,76 und 8,79 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,35 (dd,
 1H), 2,45 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). ^{13}C NMR
 (CDCl_3) δ 156,71, 136,25, 133,21, 122,61, 118,87, 103,81,
 76,54, 43,57, 40,34, 28,36, 25,45.

15 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NBrO}$: C H N Br
 ber.: 54,16 4,45 5,26 30,02
 gef.: 54,55 4,62 5,46 29,86

20 C. 4-Azido-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

25 Eine Lösung der Titelverbindung B (6,73 g, 25,29 mMol) in
 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde mit Natri-
 umazid (3,79 g, 50,57 mMol, 2 Äquivalente) behandelt und 4
 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Das Reak-
 30 tionsgemisch wurde mit 100 ml Essigsäureethylester und 200
 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Die organische
 Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit 100 ml
 Essigsäureethylester extrahiert. Die kombinierten organi-
 schen Schichten wurden nacheinander mit destilliertem Was-
 35 ser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättig-
 ter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem
 Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter
 vermindertem Druck abgedampft, wobei 5,62 g eines orangefar-
 benen gummiartigen Stoffes erhalten wurden, der mit Pentan
 verrieben wurde, wobei 4,5 g der Titelverbindung C als weiß-
 licher Feststoff erhalten wurden, F. 63-64°C.

1 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H),
 6,86 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 6,45$ und $2,34$ Hz,
 1H), 2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H),
 5 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157,66, 133,79, 133,41, 121,20, 119,24,
 104,21, 76,80, 53,73, 38,30, 28,97, 26,29.

D. 4-Amino-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

10 Eine Lösung der Titelverbindung C (2,00 g, 8,77 mMol) in ab-
 absolutem Ethanol (50 ml) wurde mit 10%igem Palladium-auf-Koh-
 lenstoff (0,25 g) behandelt und unter Wasserstoffgas 1,25
 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch
 wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert. Das Filtrat
 15 wurde mit konzentrierter Salzsäure (0,85 ml) auf pH 1-2 an-
 gesäuert und unter vermindertem Druck zu einem weißen
 Feststoff konzentriert. Das rohe Aminwasserstoffchlorid
 wurde in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und mit
 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde
 20 verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 50 %
 Natriumhydroxidlösung auf pH 11-12 eingestellt und mit
 Essigsäureethylester extrahiert. Die Extrakte wurden mit
 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über
 Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter
 25 vermindertem Druck abgedampft, wobei 1,542 g der Ti-
 telverbindung D als gelbes Öl erhalten wurden, das sich beim
 Stehenlassen verfestigte. Das Produkt wurde ohne weitere
 Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H),
 6,82 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 3,86 (dd, 1H), 2,07 (dd, $J = 5,87$
 und $13,49$ Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 156,82, 132,51, 131,59, 129,40, 119,47,
 117,45, 101,70, 76,99, 43,13, 42,47, 29,39, 24,70.

35 **E. N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzo-
 pyran-4-yl)-N'-phenylguanidin**

1 Eine Lösung der Titelverbindung D (1,3 g, 6,43 mMol), N-
 Cyano-N'-phenylthioharnstoff (1,48 g, 8,36 mMol) und 1-(3-
 5 Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid · HCl (1,60 g, 8,36
 mMol) in N,N-Dimethylformamid (6,5 ml) wurde 2 Stunden unter
 Argon bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
 mit Essigsäureethylester und einer 5%igen Salzsäurelösung
 ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäure-
 ethylester extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen
 10 wurden mit destilliertem Wasser, gesättigter Natriumhydro-
 gencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewa-
 schen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem
 Druck konzentriert, wobei 1,67 g eines weißlichen Feststof-
 fes erhalten wurden. Das Rohmaterial wurde an Kieselgel
 15 chromatographiert, wobei mit Hexan/Essigsäureethylester
 (1:1) eluiert wurde. Gleichartige Fraktionen wurden kombi-
 niert und eingedampft, wobei 1,24 g eines weißlichen Fest-
 stoffs erhalten wurden. Dieser wurde aus der Minimalmenge
 von heißem Ethanol umkristallisiert, wobei 780 mg der Titel-
 20 verbindung als weißer Feststoff erhalten wurden, F. 223-
 225°C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (m, 2H),
 7,34 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 5,18
 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s,
 3H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 158,26, 157,22, 137,38, 132,51,
 25 132,17, 128,94, 124,94, 124,05, 123,82, 119,09, 118,09,
 116,76, 102,10, 77,17, 44,48, 37,57, 29,13, 24,15.

C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O _{0,2} · 0,2 H ₂ O:	C	H	N
ber.:	68,83	5,60	20,07
gef.:	68,96	5,43	19,82

30

Beispiel 30

(trans)-N''-Cyan-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dime-
 35 thyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-nitrophenyl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-4-nitrophenylthioharnstoff

1 Die Suspension von Mononatriumcyanamid (6,4 g, 100 mMol) in
absolutem Ethanol (170 ml) wurde langsam mit (4-Nitrophe-
nyl)-isothiocyanat (12,5 ml, 104,5 mMol) versetzt. Das Reak-
tionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und
5 dann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde
auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfil-
triert und mit Ethanol gewaschen, wobei 13,6 g der Titelver-
bindung A erhalten wurden, F. >250°C.

10 B. (trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-
dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-nitrophenyl)-guani-
din

Die Lösung der Titelverbindung A (1,3 g, 5,96 mMol) und
15 (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-ben-
zopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß
Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med.
Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde
unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodi-
imid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reak-
tionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüt-
telt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäure-
ethylester extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden
25 mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen.
Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde
das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-
Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit
Hexan/Essigsäureethylester (3:7) gefolgt von Chloroform/Me-
30 thanol (8:2) gereinigt, wobei 0,6 g des Produkts erhalten
wurden. Das erhaltene Produkt wurde mit Essigsäureethylester
verrieben, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff
erhalten wurde, F. 250-251°C (Schaumbildung).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J =
35 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz,
= 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (breites s, 1H), 5,01
(t, J = 8,7 & 9,4 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,51, 1,28 (s, je-

1 weils 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ 158,8, 156,3, 142,9, 133,3,
132,9, 124,2, 122,1, 119,1, 117,9, 105,5, 102,7, 80,4, 70,9,
51,9, 26,6, 18,6. IR (KBr) 3387,2, 2986,0, 2224,1, 2185,5,
1612,6, 1568,2, 1520,0, 1342,5, 1265,4 cm^{-1} .

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C H N
ber.: 57,21 4,68 20,02
gef.: 57,35 4,36 19,71

Beispiel 31

10

(trans)-N-(4-Chlorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-(4-chlorphenyl)-thioharnstoff

15

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,9 g, 29,4 mMol) in absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 4-Chlorphenylisothiocyanat (5,0 g, 29,4 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4
20 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 5,4 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. >250°C.

25 B. (trans)-N-(4-Chlorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

Die Lösung der Titelverbindung A (1,26 g, 5,96 mMol) und
30 (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reak-
35 tionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüt-

1 telt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäure-
 ethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
 mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen.
 5 Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde
 das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-
 Chromatographie unter Elution mit einem Gemisch aus Essig-
 säureethylester/Hexan (7:3) gereinigt. Der Feststoff wurde
 mit Essigsäureethylester verrieben, wobei 0,7 g der Titel-
 10 verbindung erhalten wurden, F. 216-218°C.
 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 4H),
 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,99 (breites s, 1H), 4,98 (t, $J =$
 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,50, 1,27 (s, jeweils 3H
 jeweils). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,1, 156,2, 136,5, 132,6,
 132,5, 128,8, 125,5, 124,6, 119,0, 117,8, 116,8, 102,6,
 15 80,4, 70,9, 51,9, 26,5, 18,5. IR (KBr) 3400,7, 2226,0,
 2181,6, 1606,8, 1575,9, 1491,1, 1267,3 cm^{-1} .
 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$: C H N Cl
 ber.: 60,68 4,58 17,70 8,96
 20 gef.: 60,40 4,70 17,55 8,68

Beispiel 32

(trans)-N"-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dime-
 25 thyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(2-pyridinylmethyl)-guanidin

Eine Suspension der Titelverbindung A von Beispiel 7 (1,0 g,
 2,76 mMol) in Isopropanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur
 mit 2-(Aminomethyl)-pyridin (1,0 ml) behandelt. Das Reak-
 30 tionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
 dann unter Rückfluß 16 Stunden erwärmt. Es wurde unter ver-
 mindertem Druck konzentriert und durch Flash-Chromatographie
 unter Elution mit Essigsäureethylester (2 Liter), gefolgt
 von 10 % Methanol in Chloroform (1 Liter) gereinigt, wobei
 0,8 g eines farblosen Rückstandes erhalten wurden. Dieser
 35 wurde mit Isopropylether verrieben, wobei 0,45 g der Titel-
 verbindung als weißer Feststoff erhalten wurden, F. 202-
 203°C.

- 1 ^1H NMR (DMSO) δ 8,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60
(m, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,86 (s,
1H), 4,87 (breites s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,73 (breites s,
1H), 1,40 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 160,8, 156,2,
5 148,8, 136,8, 132,8, 132,7, 124,8, 122,3, 121,2, 119,2,
117,8, 102,6, 80,4, 70,8, 51,4, 45,8, 26,6, 18,7. IR (KBr)
1439,3, 1488,6, 1592,9, 2172,4, 2226,4, 2938,9, 2980,9,
3437,2 cm^{-1} .
- 10 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C H N
ber.: 63,22 5,41 22,12
gef.: 63,51 5,36 21,81.

Beispiel 33

- 15 (trans)-N-(2-Chlorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-
hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-(2-chlorphenyl)-thioharnstoff

- 20 Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,9 g, 29,4 mMol) in
absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 2-Chlorphenyl-
isothiocyanat (5,0 g, 29,4 mMol) versetzt. Das Reaktionsge-
misch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4
Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
25 Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert
und mit Ethanol gewaschen, wobei 6,0 g der Titelverbindung A
erhalten wurden, F. 253-255°C.

- 30 B. (trans)-N-(2-Chlorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihy-
dro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guani-
din

- Die Lösung der Titelverbindung A (1,26 g, 5,96 mMol) und
(trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-ben-
35 zopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß
Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med.
Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurden

1 unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodi-
imid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reak-
tionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und
5 dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüt-
telt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäure-
ethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen.
Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde
10 das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Essigsäu-
reethylester auskristallisiert, wobei 1,1 g der Titelverbin-
dung erhalten wurden, F. 239-240°C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H),
7,55 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9,0
Hz, 1H), 5,8 (breites s, 1H), 4,91 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz,
15 1H), 3,68 (m, 1H), 1,39, 1,17 (s, jeweils 3H). ¹³C NMR
(DMSO-d₆) δ 159,3, 156,3, 132,6, 129,8, 128,0, 124,7, 119,0,
117,9, 116,7, 102,6, 80,5, 26,6, 18,6. IR (KBr) 3432,4,
2982,6, 2225,3, 2187,9, 1611,0, 1588,7, 1491,4, 1448,1,
1267,9 cm⁻¹.

20 C₂₀H₁₈ClN₅O₂ · 0,33 H₂O: C H N Cl
ber.: 59,79 4,68 17,43 8,82
gef.: 60,11 4,79 17,21 9,04

Beispiel 34

25

(trans)-N-(3-Chlorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-
hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

30 A. N-Cyano-N'-(3-chlorphenyl)-thioharnstoff

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,9 g, 29,4 mMol) in
absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 3-Chlorphenyl-
isothiocyanat (5,0 g, 29,4 mMol) behandelt. Das Reaktionsge-
misch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4
35 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert

1 und mit Ethanol gewaschen, wobei 5,4 g der Titelverbindung A erhalten wurden, F. 258-260°C.

5 B. (trans)-N-(3-Chlorphenyl)-N"-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

Die Lösung der Titelverbindung A (1,26 g, 5,96 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester auskristallisiert, wobei 0,9 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 243-244°C.

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (breites s, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,41, 1,18 (s, jeweils 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,0, 156,3, 139,3, 133,1, 132,7, 130,5, 124,5, 124,3, 123,1, 121,9, 119,1, 117,9, 116,8, 102,7, 80,4, 71,0, 52,0, 26,6, 18,6. IR (KBr) 3422,4, 2980,7, 2226,5, 2181,8, 1609,3, 1575,3, 1490,1, 1385,6, 1268,1, 1126,5 cm^{-1} .

35 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0,08 \text{ H}_2\text{O}$: C H N Cl
ber.: 60,46 4,61 17,63 8,92
gef.: 60,11 4,42 17,98 9,13

1

Beispiel 35

5

(trans)-N-(4-Fluorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-(4-fluorphenyl)-thioharnstoff

10

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (2,1 g, 32,6 mMol) in absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 4-Fluorphenylisothiocyanat (5,0 g, 32,6 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4 Stunden bei 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 4,1 g der Titelverbindung A erhalten wurden, F. >270°C.

15

B. (trans)-N-(4-Fluorphenyl)-N''-cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

20

25

30

35

Die Lösung der Titelverbindung A (1,15 g, 6,0 mMol) und (trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,15 g, 6,0 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und dann mit 10 ml Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Essigsäureethylester verrieben, wobei 0,8 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 207-208°C.

- 1 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (m, 2H),
 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,90 (breites s,
 1H), 4,90 (t, $J = 9,4$ & $8,8$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40,
 1,17 (s, jeweils 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,4, 156,3,
 5 133,6, 132,7, 132,5, 126,7, 126,6, 124,8, 119,1, 117,9,
 115,8, 115,5, 102,6, 80,4, 70,8, 51,8, 26,6, 18,6, IR (KBr)
 3412,9, 2980,5, 2226,9, 2179,4, 1611,4, 1585,5, 1509,9,
 1490,6, 1385,4, 1268,2 cm^{-1} .
 10 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$: C H N F
 ber.: 62,86 4,83 18,32 5,01
 gef.: 62,89 4,80 18,29 4,84.

Beispiel 36

- 15 **(trans)-N-[3-(Acetyloxy)-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
 2H-1-benzopyran-4-yl]-N'-phenylguanidin**

- Die Lösung der Titelverbindung von Beispiel 3 (2,52 g, 6,98
 mMol) und Essigsäureanhydrid (1,0 g, 9,8 mMol) in Pyridin
 20 (25 ml) wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das
 rohe Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester und
 5%iger wäßriger Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische
 Schicht wurde mit destilliertem Wasser, gesättigter Natrium-
 hydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung
 25 gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.
 Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft,
 wobei 2,97 g eines weißen Feststoffs erhalten wurden. Das
 rohe Reaktionsprodukt wurde aus Ethanol in zwei Chargen
 auskristallisiert, wobei 2,24 g der Titelverbindung als rei-
 30 ner weißer Feststoff erhalten wurden, F. 239-240°C.
 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,35 (m, 2H),
 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 2,17
 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ
 169,69, 158,69, 155,75, 136,95, 132,94, 132,66, 129,03,
 35 125,28, 124,25, 123,79, 118,86, 118,09, 116,62, 103,31,
 78,43, 72,07, 49,49, 25,85, 20,67, 19,54.

1	$C_{22}H_{21}N_5O_3$:	C	H	N
	ber.:	65,50	5,25	17,36
	gef.:	65,54	5,27	17,36

5

Beispiel 37

(3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-fluorphenyl)-guanidin

- 10 Die Lösung von N-Cyano-N'-(4-fluorphenyl)-thioharnstoff (1,15 g, 6,0 mMol, hergestellt gemäß Beispiel 35, Teil A) und (3S-trans)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, Verbindung von Beispiel 20, Teil B) in Dimethylformamid (5 ml) wurde
 15 unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,15 g, 6,0 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
 20 mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 20 % Hexan in Essigsäureethylester gereinigt, wobei 0,55 g eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. Dieser Feststoff wurde mit Diethylether verrieben, wobei 0,45 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 218-219°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (breites s, 1H), 4,90 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40, 1,17 (s, jeweils 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,4, 156,3, 133,6, 132,7, 132,5, 126,7, 126,6, 124,8, 119,1, 117,9, 115,8, 115,5, 102,6, 80,4, 70,8, 51,8, 26,6, 18,6; IR (KBr) 3412,9, 2980,5, 2226,9, 2179,4, 1611,4, 1585,5, 1509,9, 1490,6, 1385,4, 1268,2 cm^{-1} .
 35 $[\alpha_D]^{25} = -33,1^\circ$ (c = 0,483, MeOH).

1	$C_{20}H_{18}FN_5O_2$:	C	H	N	F
	ber.:	63,32	4,78	18,46	5,01
	gef.:	63,08	4,94	18,08	4,88

5

Beispiel 38

(3S-trans)-N-(4-Chlorphenyl)-N''-cyano-N'-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

10 Die Lösung von N-Cyano-N'-(4-chlorphenyl)-thioharnstoff (1,26 g, 5,96 mMol, hergestellt gemäß Beispiel 31, Teil A) und (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, Verbindung des Beispiels 20, Teil B) in Dimethylformamid (5 ml) wurde
 15 unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,14 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
 20 mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Elution mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Hexan (8:2) gereinigt, wobei 0,6 g eines Feststoffs erhalten wurden. Dieser Feststoff wurde mit Diethylether verrieben, wobei 0,48 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 170-172°C.

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (breites s, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,50, 1,27 (s, jeweils 3H);
 30 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,1, 156,2, 136,5, 132,6, 132,5, 128,8, 125,5, 124,6, 119,0, 117,8, 116,8, 102,6, 80,4, 70,9, 51,9, 26,5, 18,5; IR (KBr) 3400,7, 2226,0, 2181,6, 1606,8, 1575,9, 1491,1, 1267,3 cm^{-1} .

35

$[\alpha_D]^{25} 0 -32,9^\circ$ ($c = 0,492$, MeOH).

1	$C_{20}H_{18}ClN_5O_2 \cdot 0,17 H_2O:$	C	H	N	Cl
	ber.:	60,21	4,64	17,55	8,89
	gef.:	60,49	4,80	17,27	8,90

5

Beispiel 39

(3S-trans)-N-(3-Chlorphenyl)-N''-cyano-N'-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

- 10 Die Lösung von N-Cyano-N'-(3-chlorphenyl)-thioharnstoff (1,26 g, 5,96 mMol, hergestellt gemäß Beispiel 34, Teil A) und (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, Verbindung des Beispiels 20, Teil B) in Dimethylformamid (5 ml) wurde
- 15 unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,17 g, 5,96 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 n Salzsäure und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
- 20 mit Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter
- 25 Elution mit 20 % Hexan in Essigsäureethylester gereinigt, wobei 1,0 g eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. Der Feststoff wurde aus Essigsäureethylester auskristallisiert, wobei 0,36 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 239-240°C.
- 30 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (breites s, 1H), 4,98 (t, J = 9,4 & 8,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,41, 1,18 (s, jeweils 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,0, 156,3, 139,3, 133,1, 132,7, 130,5, 124,5, 124,3,
- 35 123,1, 121,9, 119,1, 117,9, 116,8, 102,7, 80,4, 71,0, 52,0, 26,6, 18,6; IR (KBr) 3422,4, 2980,7, 2226,5, 2181,8, 1609,3,

1	1575,3, 1490,1, 1385,6, 1268,1, 1126,5 cm ⁻¹ . [α_D] ²⁵ 0 -45,8° (c = 0,45, Dimethylformamid)				
	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ · 0,06 H ₂ O:	C	H	N	Cl
	ber.:	60,52	4,60	17,65	8,93
5	gef.:	60,25	4,34	17,92	9,29.

Beispiel 40

10 **trans-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[4-(phenylmethoxy)-phenyl]-guanidin**

15 **A. N-Cyano-N'-(4-phenylmethoxyphenyl)-thioharnstoff**

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,33 g, 20,7 mMol) in absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 4-Phenylmethoxyphenylisothiocyanat (5,0 g, 20,7 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und
20 dann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 4,0 g der Titelverbindung A erhalten wurden, F >270°C.

25 **B. trans-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[4-(phenylmethoxy)-phenyl]-guanidin**

Die Lösung der Titelverbindung A (1,68 g, 6,0 mMol) und
30 trans-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,59 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dimethylformamid (5 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,15 g, 6,0 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
35 dann mit 10%iger Citronensäure und Essigsäureethylester aus-

- 1 geschüttelt und der entstandene Feststoff abgetrennt. Die
wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extra-
hiert, und die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser, Na-
triumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem
5 Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lö-
sungsmittel abgedampft und der Rückstand mit dem vorstehend
erhaltenen Feststoff kombiniert und aus heißem Essigsäure-
ethylester auskristallisiert, wobei die Titelverbindung als
farbloser Feststoff (1,1 g) erhalten wurde, F. 229-230°C.
- 10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (m, 6H),
7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,0 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d,
 $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,85 (breites s, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,90 (t,
 $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,40, 1,16 (s, jeweils 3H);
15 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,6, 156,3, 137,0, 132,6, 132,4, 128,5,
127,9, 127,7, 126,6, 125,0, 119,1, 117,8, 117,3, 115,2,
102,6, 80,4, 70,6, 69,4, 51,6, 26,6, 18,6; IR (KBr) 2978,0,
2936,0, 2226,3, 2180,7, 1610,0, 1581,3, 1510,9, 1489,7,
1267,5, 1238,5 cm^{-1} .
- 20 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,34 \text{ H}_2\text{O}$: C H N
ber.: 68,47 5,46 14,79
gef.: 68,55 5,34 14,71

Beispiel 41

- 25 **trans-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dime-
thyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-(4-hydroxyphenyl)-guanidin**

- Eine Lösung der Titelverbindung von Beispiel 40 (0,7 g, 1,5
mMol) in Ethanol (70 ml) wurde mit 10%igem Palladium-auf-
30 Kohlenstoff (0,1 g) versetzt. Das Gemisch wurde dann in
einer Vorlage mit Wasserstoff behandelt und 2 Stunden auf
60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine Lage Ce-
lite filtriert, das Filtrat mit Ethanol gewaschen und unter
vermindertem Druck konzentriert, wobei die Titelverbindung
35 als farbloser Feststoff (0,5 g) erhalten wurde. F. 171-
173°C.

- 1 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,58 (d, J =
 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz,
 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H),
 5,85 (breites s, 1H), 4,87 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,71 (m,
 5 1H), 1,38, 1,15 (s, jeweils 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 159,6,
 156,3, 132,6, 132,4, 127,0, 126,6, 119,1, 117,8, 117,3,
 115,6, 102,6, 80,4, 79,4, 70,6, 51,6, 26,7, 18,6; IR (KBr)
 3485,6, 2986,0, 2941,6, 2226,0, 1585,6, 1514,2, 1491,1,
 1307,8, 1271,2, 1128,4 cm^{-1} .
 10 $\text{C}^{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$:
- | | C | H | N |
|-------|-------|------|-------|
| ber.: | 62,46 | 5,19 | 18,21 |
| gef.: | 62,71 | 5,17 | 17,96 |

Beispiel 42

15

**trans-N-(6-Acetyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-
 benzopyran-4-yl)-N''-cyano-N'-phenylguanidin**

- 20 Die Lösung von N-Cyano-N'-phenylthioharnstoff (0,98 g, 5,5
 mMol, Verbindung des Beispiel 3, Teil A) und 6-Acetyl-3,4-
 dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-amino-2H-1-benzopyran (1,0
 g, 4,25 mMol, hergestellt gemäß Evans et al., J. Med. Chem.
 (1983) 26, 1582 und J. Med. Chem. (1986) 29, 2194) in Dime-
 25 thylformamid (6 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylami-
 nopropyl)-2-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (1,1 g, 5,5 mMol)
 behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2
 Stunden gerührt und dann mit 10%iger Citronensäure und Es-
 sigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde
 30 erneut mit Essigsäureethylester extrahiert und die kombi-
 nierten Extrakte wurden mit Wasser, Natriumbicarbonat und
 Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasser-
 freiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft
 und der Rückstand aus Essigsäureethylester auskristalli-
 siert, wobei 0,34 g der Titelverbindung erhalten wurden, F.
 35 182-184°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,44 (s, 3H),
 7,25 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,1 (m,

1H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 196,2, 159,3, 156,6, 137,6, 129,7, 129,1, 128,4, 124,7, 123,5, 123,3, 117,2, 116,6, 80,0, 71,2, 52,3, 26,7, 26,3, 18,6; IR (KBr) 3412,3, 2978,3, 2935,8, 2179,7, 1670,5, 1602,9, 1577,9, 1493,0, 1359,9, 1271,2, 1126,5 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,57 \text{ H}_2\text{O}$: C H N
 ber.: 64,89 6,00 14,41
 gef.: 65,23 6,11 13,98

Beispiel 43

(3S-trans)-N-(3,4-Dichlorphenyl)-N''-cyano-N'-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

A. N-Cyano-N'-(3,4-dichlorphenyl)-thioharnstoff

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (1,6 g, 24,5 mMol) in absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 3,4-Dichlorphenylisothiocyanat (5,0 g, 24,5 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 5,0 g der Titelverbindung A als farbloser Feststoff erhalten wurden.

B. (3S-trans)-N-(3,4-Dichlorphenyl)-N''-cyano-N'-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-guanidin

Die Lösung der Titelverbindung A (1,47 g, 6,0 mMol) und (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (1,0 g, 4,6 mMol, Verbindung des Beispiels 20, Teil B) in Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimidhydrochlorid (1,13 g, 6,0 mMol) behandelt. Das Reaktionsge-

1 misch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann
mit einem Puffer vom pH 4 und Essigsäureethylester ausge-
schüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäure-
5 ethylester extrahiert, und die kombinierten Extrakte wurden
mit Wasser (4 x 200 ml), Natriumbicarbonat und Kochsalzlö-
sung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magne-
siumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rück-
stand durch Flash-Chromatographie (Essigsäureethylester :
10 Hexan/ 7:3) gereinigt, wobei 0,6 g eines farblosen Fest-
stoffs erhalten wurden. Der Feststoff wurde mit Diethylether
verrieben, wobei 0,5 g der Titelverbindung erhalten wurden,
F. 168-170°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J =
2,4 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,3 & 2,9, 1H),
15 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,70 (d, J = 10,0
Hz, 1H), 1,49, 1,26 (s, jeweils 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) 158,6,
155,8, 136,4, 131,9, 131,4, 129,7, 118,1, 117,3, 102,6,
79,6, 51,8, 25,8, 17,8; IR (KBr) 3398, 2980, 2225, 2183,
1610, 1581, 1489, 1371 cm⁻¹. [α_D]²⁵ = -35,37° (c = 0,458,
20 Dimethylformamid).

C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ ·0,37 H ₂ O:	C	H	N	Cl
ber.:	54,97	4,09	16,02	16,22
gef.:	55,39	4,04	15,60	15,97

25

Beispiel 44

(3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-di-
methyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[4-(trifluormethyl)-phe-
30 nyl)]-guanidin

A. N-Cyano-N'-(4-trifluormethylphenyl)-thioharnstoff

Die Suspension von Mononatriumcyanamid (0,63 g, 9,8 mMol) in
absolutem Ethanol (50 ml) wurde langsam mit 4-Trifluorme-
35 thylphenylisothiocyanat (2,0 g, 9,8 mMol) versetzt. Das Re-
aktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und
dann 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde

1 auf Raumtemperatur abgekühlt, der farblose Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 2,0 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurden.

5 B. (3S-trans)-N''-Cyano-N-(6-cyano-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)-N'-[4-(trifluormethyl)-phenyl)]-guanidin

10 Die Lösung der Titelverbindung A (1,3 g, 5,3 mMol) und (3S-trans)-4-Amino-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (0,83 g, 3,8 mMol, hergestellt gemäß Beispiel 20, Teil B) in Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Argon mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimidhydrochlorid (1,1 g, 5,7 mMol) behandelt. Das Reaktionsgemisch
15 wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einem Puffer von pH 4 und Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde erneut mit Essigsäureethylester extrahiert und die kombinierten Extrakte mit Wasser (4 x 200 ml), Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat
20 wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Elution mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan (7:3) gereinigt. Der Feststoff wurde mit Diethylether verrieben, wobei 0,45 g der Titelverbindung erhalten wurden, F. 209-210°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 7,60 (m, 6H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,50, 1,28 (s, jeweils 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) 158,7, 156,0, 140,4, 132,1, 125,5, 123,9, 121,9, 118,3, 117,5, 102,8, 79,8, 52,1, 25,9, 18,0; IR (KBr) 3403, 2226, 2184, 1588, 1491, 1325, 1126, 1069 cm⁻¹.

[α_D]²⁵ = -40,2 (c = 0,567, MeOH).

	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ :	C	H	N	F
	ber.:	58,74	4,23	16,31	13,27
35	gef.:	59,15	4,16	16,18	13,53.

M 9

DEUTSCHES PATENTAMT



Ende der Akte

A 9609

5