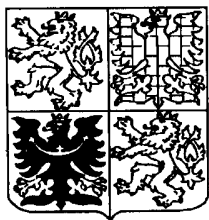


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 12.06.92
(32) 14.06.91
(31) 91/169079
(33) JP
(40) 14.04.93

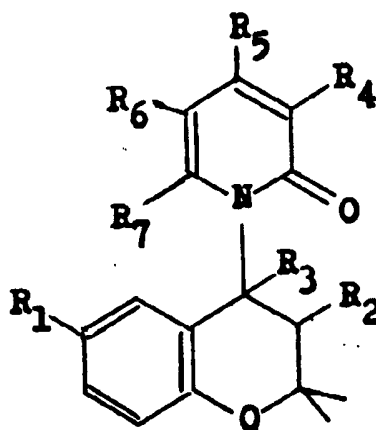
(21) 1812-92
(13) A3
(51) C 07 D 405/04
A 61 K 31/35
A 61 K 31/44
// (C 07 D 405/04,
C 07 D 311:68, C 07 D 213:64)

(71) Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha, Tokyo, JP;

(72) Shiozawa Akira, Omiya-shi, JP;
Inubushi Atsuro, Tokyo, JP;
Narita Kazuhisa, Ageo-shi, JP;
Sagawa Yukihiro, Yono-shi, JP;
Hosono Makoto, Kitamoto-shi, JP;
Iida Masashi, Kitamoto-shi, JP;

(54) Chromanové deriváty

(57) Chromanový derivát obecného vzorce I, kde R.sub.1 .n.znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, halogenmethylovou skupinu nebo skupinu -SO.sub.2.n.-X (X znamená nižší alkyllovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku nebo aryllovou skupinu); R.sub.2 .sub..n.znamená atom vodíku nebo skupinu OA (A znamená atom vodíku, nitroskupinu, nižší acylskupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylsulfonylovou skupinu, arylalkyllovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylalkoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu sílylového derivátu); R.sub.3 .n.samotný znamená atom vodíku; nebo R.sub.3 .n.tvoří spojenou vazbu s R.sub.2.n.; a R.sub.4.n., R.sub.5.n., R.sub.6 .n.a R.sub.7 .sub..n.každý znamená atom vodíku, vinylovou skupinu, formylovou skupinu, skupinu -Y(OA).sub.n .n.(Y znamená přímý nebo rozvětvený řetězec alkylénové skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku, A má výše definovaný význam a n znamená celé číslo od 1 do 3. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být užity pro prevenci a léčení rozličných symptomů, způsobených kontrakcí hladkého svalstva, pro prevenci a léčení nemocí oběhového systému a pro prevenci a léčení epilepsie.



(I)

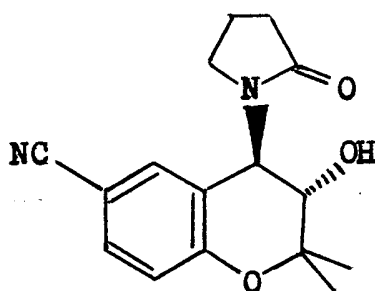
Chromanové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká nových chromanových derivátů, které mají účinnost jako otevírače kanálků draslíkových iontů.

Dosavadní stav techniky

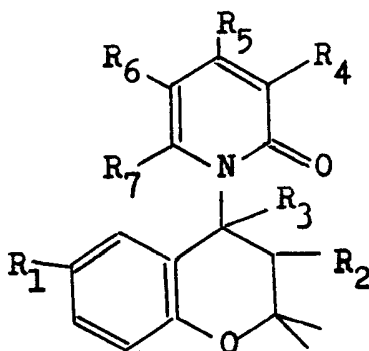
Sloučeniny, u nichž se předpokládá použití jako antihypertonik vzhledem k jejich účinnosti jako otevíračů kanálků draslíkových iontů, jsou známy - USP. 4446113; Br. J. Pharmac. (1986), 88, 103 až 111; Br. J. Pharmac. (1986), 89, 395 až 405 - a jsou reprezentovány následujícím obecným vzorcem:



Cílem tohoto vynálezu je vyvinutí nových sloučenin, které mají účinnost jako otevírače kanálků draslíkových iontů.

Podstata vynálezu

Se zřetelem na výše uvedené prováděli autoři tohoto vynálezu rozmanité studie nových sloučenin, aby získali chromanové deriváty, reprezentované následujícím obecným vzorcem I, projevující účinnost jako otevírače kanálků draslíkových iontů:



(I)

kde R_1 je kyanoskupina, nitroskupina, halogenmethylová skupina nebo skupina obecného vzorce $-SO_2-X$ v níž X znamená nižší alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylovou skupinu; R_2 je atom vodíku nebo skupina OA v níž A znamená atom vodíku, nitroskupinu, nižší acylskupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylsulfonylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylkarbonylovou skupinu nebo silylderivátovou skupinu; R_3 samotný znamená atom vodíku nebo tvoří R_3 společně spojení s R_2 ; a R_4 , R_5 , R_6 a R_7 každý znamená atom vodíku, vinylovou skupinu, formylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-Y-(OA)_n$ kde Y je alkylenová skupina s s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající jeden až šest atomů uhlíku nebo nižší alkenylenová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku, A má takový význam, jak byl výše definován, a n je celé číslo hodnoty 1 až 3 s podmínkou, že pokud je n rovno 2 nebo je větší, přičemž skupiny OA jsou buď identické nebo nezávislé jedna na druhé, nebo reprezentují skupinu $-CO-Z$ kde Z znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku; s podmínkou že R_4 , R_5 , R_6 a R_7 jsou identické nebo nezávislé jedna na druhé.

V obecném vzorci I může být nižší alkylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, terc.butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl a podobně. Arylovou skupinou může být například fenyl, o-tolyl, m-tolyl nebo p-tolyl, l-naftyl a 2-naftyl, o-methoxybenzyl, m-methoxybenzyl nebo p-methoxybenzyl a podobně. Nižší alkylovou skupinou mající jeden až šest atomů uhlíku může být například acetyl, n-propionyl, n-butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl a podobně. Arylkarbonylovou skupinou může být například benzoyl, o-chlorbenzoyl, m-chlorbenzoyl nebo p-chlorbenzoyl a podobně. Nižší alkylsulfonylovou skupinou mající jeden až šest atomů uhlíku může být například methansulfonyl, ethansulfonyl, 2-butansulfonyl a podobně. Arylsulfonylovou skupinou může být benzensulfonyl, o-toluensulfonyl, m-toluensulfonyl nebo p-toluensulfonyl apod.

Nižší alkoxykarbonylovou skupinou mající jeden až šest atomů uhlíku je například isopropyloxykarbonyl, n-amyloxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl a podobně. Arylalkyloxykarbonylovou skupinou je například benzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, o-chlorbenzyloxykarbonyl, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonyl a podobně. Silylovým derivátem je například terc.butyl-dimethylsilyl, terc.butyldifenylsilyl, diethylisopropylsilyl a podobně. Nižší alkoxykupinou mající jeden až šest atomů uhlíku je například methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, isopropoxykupina, n-butoxykupina, sek.butoxykupina, n-pentoxykupina, isopentyloxykupina, n-hexyloxykupina a podobně. Halogenem v halogenmethyly je například fluor, chlor, brom a jod, počet jejich substitucí je od jedné do tří, přičemž je výhodná trihalogenmethylová skupina. Takovou trihalogenovou skupinou je například trifluormethyl, trichlormethyl, tribrommethyl, trijodmethyl a podobně. Nižší alkylenovou skupinou mající jeden až šest atomů uhlíku je například methylen, ethylen, propylen, butylen, pentylen, isopropylen, 1-nebo 2-methylpropylen a podobně, přičemž jsou výhodné - polymethylen mající jeden až čtyři atomy uhlíku, polymethylen mající jeden až čtyři atomy uhlíku substituované nižším alkylem majícím jeden až tři atomy uhlíku nebo podobně. Jako nižší alkenylová skupina mající dva až šest atomů uhlíku je výhodná alkenylová skupina mající dva až tři atomy uhlíku jako je vinylen, propinylen a podobně.

Typické sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou například následující:

1. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
2. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
3. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
4. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
5. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
6. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

7. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
8. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
9. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
10. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
11. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
12. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
13. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
14. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
15. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
16. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
17. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3,4-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
18. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
19. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
20. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,2-dinitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

21. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,2-dinitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
22. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,2-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
23. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,2-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
24. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
25. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
26. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
27. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
28. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
29. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
30. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
31. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
32. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
33. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

34. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
35. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
36. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
37. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
38. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
39. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
40. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
41. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
42. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
43. trans-3-nitroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
44. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]-pyran,
45. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]-pyran,
46. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

47. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
48. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
49. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,2-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
50. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
51. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
52. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
53. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
54. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo b pyran,
55. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
56. trans-3-nitroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
57. trans-3-nitroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
58. trans-3-nitroxy-6-fluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
59. trans-3-nitroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
60. trans-3-nitroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,

61. trans-3-nitroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
62. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
63. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
64. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
65. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
66. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
67. trans-3-acetoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
68. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
69. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
70. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
71. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
72. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
73. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
74. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
75. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
76. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxypentyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
77. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypentyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

78. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
79. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
80. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
81. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
82. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
83. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
84. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-3,4-bis(nitroxy-methyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
85. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3,5-bis(nitroxy-methyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
86. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(nitroxy-methyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
87. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,2-dinitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
88. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,2-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
89. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,2-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
90. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,2-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
91. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
92. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
93. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
94. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
95. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
96. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
97. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
98. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

99. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
100. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,3-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
101. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
102. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(2,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
103. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
104. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-5-(3,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
105. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
106. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
107. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
108. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
109. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bisnitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
110. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dinitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
111. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
112. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
113. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
114. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
115. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bishydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
116. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dihydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

117. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]-pyran,
118. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]-pyran,
119. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
120. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
121. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(hydroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
122. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dihydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
123. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
124. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
125. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
126. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-terc.butyl dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
127. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyl dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
128. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(terc.butyl dimethylsilyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
129. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-di(terc.butyl dimethylsilyloxybutyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
130. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,

131. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
132. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-terc.butyl dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
133. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyl dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
134. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(terc.butyl dimethylsilyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
135. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-diterc.butyl dimethylsilyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
136. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-benzylmethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
137. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-benzyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
138. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
139. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
140. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(benzyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
141. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dibenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
142. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-benzyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
143. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-benzyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
144. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,

145. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
146. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(benzyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
147. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dibenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
148. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methanesulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
149. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
150. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxy)ethyl-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
151. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
152. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(methansulfonyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
153. trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dimethansulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
154. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
155. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
156. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
157. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-methansulfonyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
158. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(methansulfonyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,

159. trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dimethanesulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
160. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
161. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
162. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
163. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
164. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
165. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(hydroxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
166. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dihydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
167. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
168. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
169. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
170. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-terc.butyl-dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
171. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
172. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
173. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-diterc.butyl-dimethylsilyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
174. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-benzyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
175. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-benzyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
176. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
177. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-benzyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
178. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(benzylloxymethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,

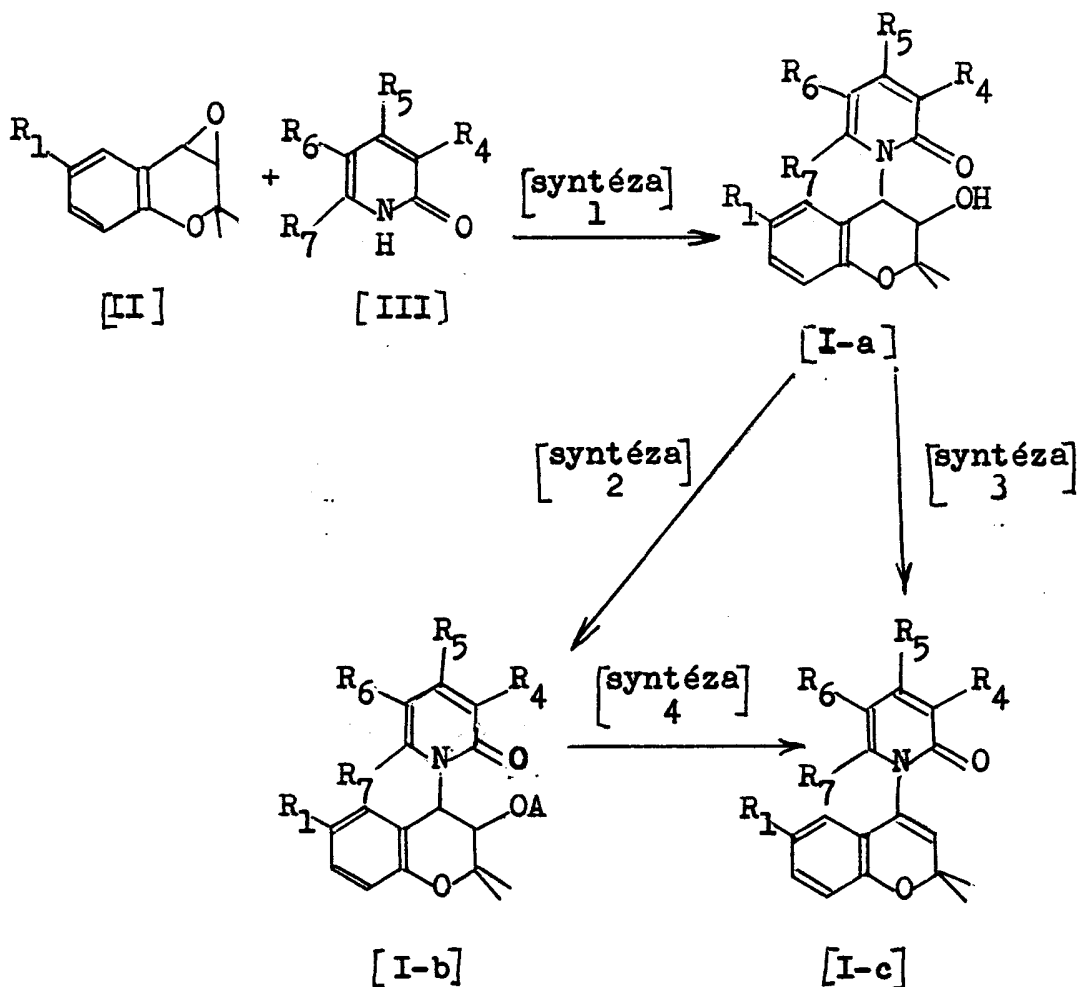
179. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dibenzoyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
180. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
181. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
182. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
183. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
184. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-methansulfonyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
185. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4,5-bis(methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
186. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,4-dimethansulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
187. trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butylldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
188. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butylldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
189. 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
190. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-vinyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
191. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
192. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran,
193. 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-hydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran.

V případě, že sloučeniny podle vynálezu mají asymetrické atomy uhlíku v polohách 3- a 4- chromanového kruhu (někdy v substituentu na skupině 1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl), mají tyto sloučeniny podle vynálezu mnoho izomerů. Ve sloučeninách podle tohoto vynálezu nejsou zahrnuty pouze čistě izolované opticky aktivní sloučeniny, ale také jejich racemické směsi. Dále sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují cis a trans izomery, což lze přičíst konformacím v polohách 3- a 4-,

z nichž jsou výhodné trans izomery.

Z výše uvedených sloučenin jsou výhodné sloučeniny, mající čísla: 2, 69, 72, 77, 81, 105 a 190, a více výhodné jsou sloučeniny, mající čísla: 69, 72, 77 a 105.

Postup při syntéze sloučenin podle tohoto vynálezu je schematicky uveden níže.



kde R₁, R₄, R₅, R₆, R₇ a A mají již definovaný význam.

Sloučenina I podle tohoto vynálezu, kde symbol I zahrnuje v sobě též sloučeninu I-a, I-b a I-c, může být vyrobena přípravou I-a z 6-substituované epoxysloučeniny II a ze sloučeniny 1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridylové III způsobem, který je označený [syntéza 1], dále přípravou I-b ze sloučeniny I-a způsobem, který je označený [syntéza 2] nebo přímou přípravou I-c ze sloučeniny I-a způsobem, který je označený [syntéza 3] nebo přípravou I-c způsobem [syntéza 4] ze sloučeniny I-b, získané způsobem, který je označený [syntéza 2].

Způsoby výroby a přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu budou níže podrobněji popsány.

[syntéza]
1

Sloučenina I-a podle tohoto vynálezu se připraví ze sloučeniny 6-substituované epoxysloučeniny II a z 1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridylové sloučeniny III .

Konkrétně se připravuje sloučenina I-a podle tohoto vynálezu způsobem, který je dále popsáný. 1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridylová sloučenina III se použije v množství 0,5 až 10 molů, s výhodou 1 až 3 moly, na jeden mol 6-substituované epoxysloučeniny II. Pokud je to žádoucí, lze přidat zásaditý katalyzátor, s nímž se získají lepší výsledky. Jako takový zásaditý katalyzátor lze použít zásadité anorganické látky jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně, nebo lze použít zásadité organické látky jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin a podobně. Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle nebo za nepřítomnosti rozpouštědla; výhodné je organické rozpouštědlo. Takovým organickým rozpouštědlem jsou alkoholy jako methanol, ethanol a podobně, ethery jako tetrahydrofuran a podobně, nebo polární aprotická rozpouštědla jako dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně. Reakční teplota není rozhodující a tedy se může tato reakce provádět za chlazení, za běžné teploty nebo se může reakční směs zahřívat. Konkrétně lze uvést, že se reakce provádí za teploty, pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do bodu varu daného rozpouštědla, a to po dobu od jedné hodiny do 48 hodin, čímž se získá dobrý výsledek. Sloučenina I-a podle tohoto vynálezu může být izolována konvenčními způsoby jako je extrakce, rekrytalizace, chromatografie nebo podobnými způsoby.

Jestliže je jeden nebo dva nebo více z R_4 , R_5 , R_6 a R_7 ve sloučenině I-a reprezentován (event. reprezentovány) obecným vzorcem $-Y-(OA)_n$ a A je atom vodíku, může být acylován anhydridem kyseliny jako je acetanhydrid, propionanhydrid nebo podobně nebo kyselým halogenidem jako je acetylchlorid, propionylchlorid nebo podobně; a sulfonován některým

anhydridem kyseliny jako je anhydrid kyseliny methansulfonové, anhydrid kyseliny p-toluensulfonové nebo podobně, nebo halogenidem kyseliny sulfonové jako je methansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid nebo podobně; a alkylován alkylhalogenidem jako je methyljodid, ethylbromid nebo podobně nebo arylalkylhalogenidem jako je benzylbromid, p-methoxybenzylbromid nebo podobně; a konvertován na silylový derivát jako je terc.butyldimethylsilylchlorid, terc.butyldifenylsilylchlorid, diethylisopropylsilylchlorid nebo podobně; a nitrován nitroniumtetrafluorboratem, systémem kyselina sírová-kyselina dusičná, systémem kyselina octová-kyselina dusičná a podobně. Jestliže A je nižší alkylsulfonylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku nebo nějaká arylsulfonylová skupina, nitruje se pomocí tetramethylamoniumnitratu, tetraethylamoniumnitratu, tetra-n-butylamoniumnitratu nebo podobně. Tyto uvedené reakční látky se používají v množství 0,5 molů až 10 molů, přičemž je výhodné použít jeden až tři moly na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I-a ($-Y-(OA)_n$ skupina; hydroxylová sloučenina nebo sulfonylová sloučenina). Pokud je to žádoucí, použije se zásaditý katalyzátor, čímž se získá lepší výsledek. Jako uvedený zásaditý katalyzátor se použije například anorganická zásaditá látka jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo podobně, nebo organická zásaditá látka jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo podobně. Tato reakce se obvykle provádí v prostředí organického rozpouštědla nebo vody, nebo se může provádět bez přítomnosti rozpouštědla; výhodné je použít organického rozpouštědla. Jako uvedené organické rozpouštědlo lze použít aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen, xylen a podobně, alkoholy jako je methanol, ethanol a podobně, ethery jako je tetrahydrofuran a podobně, halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, chloroform a podobně, a polární aprotická rozpouštědla jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně. Reakční teplota není rozhodující, ale reakce se může provádět při obyčejné teplotě místnosti nebo za zahřívání reakční směsi, a to po dobu jedné hodiny až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce I-a podle tohoto vynálezu se izoluje za použití obvyklých způsobů jako je extrakce, rekrystalizace, chromatografie nebo podobné způsoby.

Jestliže jeden, dva nebo více z R_4 , R_5 , R_6 a R_7 ve sloučenině obecného vzorce I-a jsou reprezentovány (je reprezentováno

ván) obecným vzorcem $-CO-Z$ a Z je hydroxylová skupina, může být esterifikován některým alkoholem jako je methanol, ethanol, propanol, butanol nebo podobně. Jestliže je to žádoucí, může se přidat kyselý katalyzátor, čímž se získá lepší výsledek. Jako kyselý katalyzátor se může použít kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, thionylchlorid a podobně, v množství 0,01 molů až 100 molů, s výhodou jeden až 10 molů, počítáno na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I-a ($-CO-Z$ skupina: hydroxylová sloučenina). Reakční teplota není rozhodující, ale reakce se může provádět s chlazením reakční směsi, za teplota místnosti, nebo za zahřívání reakční směsi po dobu jedné hodiny až 48 hodin. Sloučeninu obecného vzorce I-a lze izolovat obvyklými způsoby, jako je extrakce, rekrytalizace, chromatografie nebo podobné způsoby. Sloučeninami obecného vzorce I-a, které byly syntetizovány způsobem, označeným [syntéza₁], jsou například sloučeniny s čísly: 2, 123, 124, 125, 148 a podobné.

[syntéza₂]

Konkrétní způsob pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I-b podle tohoto vynálezu bude blíže popsán níže.

Při acylaci, sulfonylaci, alkylaci nebo silylaci 3-hydroxylové skupiny chromanového kruhu ve sloučenině obecného vzorce I-a se jako reakční látky pro tyto reakce použijí anhydridy kyselin jako je acetanhydrid, anhydrid kyseliny methansulfonové a podobně; halogenidy kyselin jako je acetylchlorid, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid a podobně; nižší alkylhalogenidy jako je methyljodid, ethylbromid a podobně; arylalkylhalogenidy jako je benzylbromid, p-methoxybenzylbromid a podobně; a silylhalogenidy jako je terc.-butyldimethylsilylchlorid, terc.butyldifenylsilylchlorid a podobně.

Při přípravě sloučeniny obecného vzorce I-b nitrací 3-hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce I-a se jako reakční látky pro tuto reakci používají nitroniumtetrafluoroborat, systém kyselina sírová-kyselina dusičná, systém kyselina octová-kyselina dusičná a podobně. Jestliže je ve sloučenině obecného vzorce I-b skupina A nižší alkylsulfonylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylsulfonylová skupina, je nitrována pomocí tetramethylamoniumnitratu,

tetraethylamoniumnitratu, tetra-n-butylamoniumnitratu nebo podobně, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I-b, v níž A je nitroskupina.

Tyto uvedené reakční látky se použijí v množství 0,5 molů až 10 molů, s výhodou jeden až tři moly, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I-a. Pokud je to žádoucí, přidává se zásaditý katalyzátor, čímž se získá lepší výsledek. Jako uvedený zásaditý katalyzátor lze použít anorganické zásadité látky jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně, nebo organické zásadité látky jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin a podobně. Reakce se obvykle provádí v prostředí organického rozpouštědla nebo vody nebo za nepřítomnosti rozpouštědla, přičemž je výhodné použít organického rozpouštědla. Uvedenými organickými rozpouštědly mohou být například alkoholy jako je methanol, ethanol a podobně, ethery jako je tetrahydrofuran a podobně, halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, chloroform a podobně, aprotická polární rozpouštědla jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně. Reakční teplota při této reakci není rozhodující, ale reakce se může provádět za chlazení reakční směsi nebo při teplotě místnosti, nebo za zahřívání reakční směsi po dobu jedné hodiny až 48 hodin. Sloučeninu obecného vzorce I-b podle tohoto vynálezu lze izolovat pomocí obvyklých způsobů, jako je extrakce, rekrytalizace, chromatografie a podobné způsoby.

Když jeden, dva nebo více z R_4 , R_5 , R_6 a R_7 ve sloučenině obecného vzorce I-b je reprezentován (event. jsou reprezentovány) skupinou obecného vzorce $-Y-(OA)_n$ a A je atom vodíku, nižší alkylsulfonylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylsulfonylová skupina nebo Z ve skupině $-CO-Z$ je hydroxylová skupina, mohou být stejným způsobem jaký je popsán ve způsobu, označeném [syntéza₁], syntetizovány rozmanité deriváty. Sloučeniny obecného vzorce I-b, které byly syntetizovány způsobem, označeným [syntéza₂], jsou například sloučeniny s čísly: 44, 117, 130, 154 a podobné.

[syntéza₃]

Sloučenina obecného vzorce I-c může být syntetizována způsobem, označeným [syntéza₃], ze sloučeniny obecného vzorce I-a, získané způsobem, označeným [syntéza₁].

Konkrétní způsob pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I-c podle tohoto vynálezu je v následujícím popsán. Připravuje se dehydratací sloučeniny obecného vzorce I-a. Tato dehydratační reakce se provádí za přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo zásaditého katalyzátoru v organickém rozpouštědle. Jako organická rozpouštědla lze použít alkoholy, jako je methanol, ethanol a podobně, ethery jako je tetrahydrofuran a podobně, halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, chloroform a podobně, aprotická polární rozpouštědla jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně. Jako zásaditý katalyzátor lze použít anorganické zásadité látky jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně, nebo organické zásadité látky jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin a podobně. Jako uvedený kyselý katalyzátor lze použít kyseliny jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobně, nebo organické kyseliny jako je kyselina p-toluen-sulfonová, kyselina kafrosulfonová a podobně. Tyto katalyzátory se používají v množství 0,1 molů až 10 molů, s výhodou 0,5 molů až 10 molů, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I-a. Reakční teplota není rozhodující, ale reakce se může provádět za chlazení reakční směsi, při teplotě místnosti, nebo za zahřívání reakční směsi. Konkrétněji lze uvést, že se získá lepší výsledek, jestliže se reakce provádí při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do bodu varu daného rozpouštědla po dobu jedné hodiny až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce I-c podle tohoto vynálezu může být izolována obvyklými způsoby, jako je extrakce, rekrytalizace, chromatografie nebo podobné způsoby.

Jestliže je jeden, dva nebo více z R_4 , R_5 , R_6 a R_7 ve sloučenině obecného vzorce I-c reprezentován (event. jsou reprezentovány) obecným vzorcem $-Y-(OA)_n$ a A je atom vodíku, nižší alkylsulfonylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylsulfonylová skupina nebo jestliže Z je v obecném vzorci $-CO-Z$ hydroxylová skupina, lze syntetizovat rozmanité deriváty podle stejného způsobu, jaký je popsán ve způsobu, označeném [syntéza]₁.

Sloučeniny obecného vzorce I-c, které lze syntetizovat způsobem označeným [syntéza]₃, jsou například sloučeniny s čísly: 69, 70, 160, 167, 168, 181 a podobně.

[syntéza]
4

Sloučenina obecného vzorce I-c podle tohoto vynálezu, může být syntetizována způsobem, označeným [syntéza]₄ ze sloučeniny obecného vzorce I-b, která byla získána způsobem, označeným [syntéza]₂.

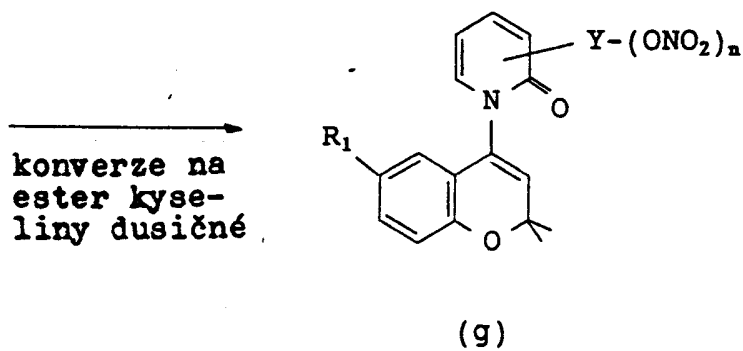
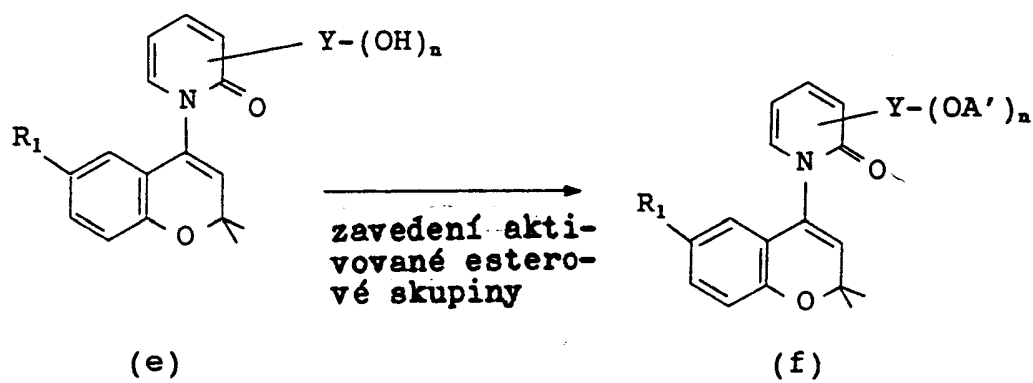
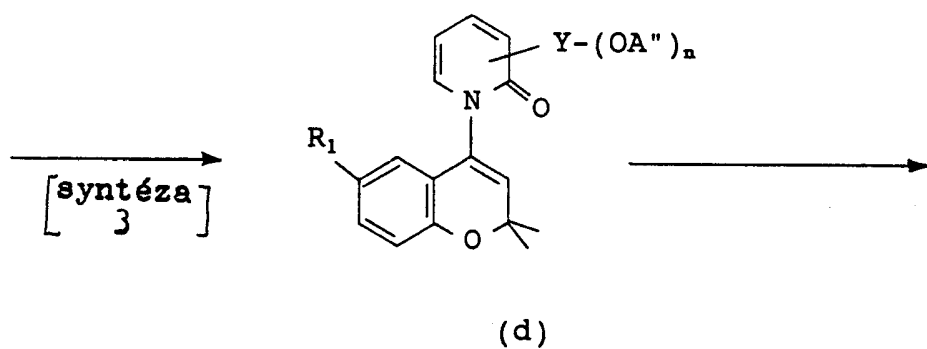
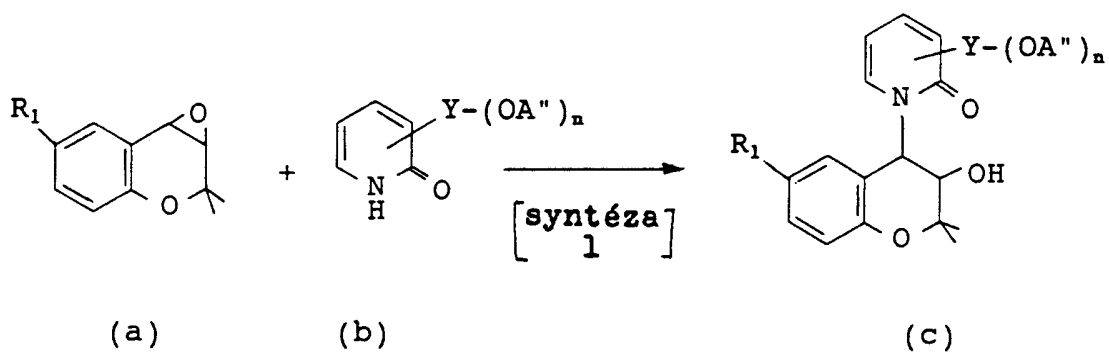
V následujícím je popsán konkrétní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I-c podle tohoto vynálezu. Může být syntetizována eliminací H a OA skupiny. Tato eliminační reakce se provádí v prostředí organického rozpouštědla za přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo zásaditého katalyzátoru. Takovými organickými rozpouštědly, používanými pro tuto reakci jsou například alkoholy jako je methanol, ethanol, a podobně, ethery jako je tetrahydrofuran a podobně, halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid, chloroform a podobně a aprotická polární rozpouštědla jako je dimethylsulfoxid, dimethylformamid a podobně. Jako zásaditý katalyzátor lze použít anorganické zásadité látky jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně, nebo organické zásadité látky jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin a podobně. Jako uvedený kyselý katalyzátor lze použít kyseliny, jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a podobně, nebo organické kyseliny jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina kafrosulfonová a podobně. Tyto uvedené katalyzátory se používají v množství 0,01 molů až 10 molů, s výhodou 0,5 molů až 2 moly, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I-b. Reakční teplota není rozhodující, ale reakce se může provádět za chlazení reakční směsi nebo při teplotě místnosti nebo za zahřívání reakční směsi. Konkrétněji lze uvést, že se získá lepší výsledek, jestliže se reakce provádí za teploty v rozmezí od teploty místnosti do bodu varu daného rozpouštědla po dobu jedné hodiny až 48 hodin. Takto utvořená sloučenina obecného vzorce I-c podle tohoto vynálezu může být izolována pomocí obvyklých způsobů jako je extrakce, rekrytalizace, chromatografie nebo podobné způsoby.

Jestliže jeden nebo dva nebo více z R₄, R₅, R₆ a R₇ ve sloučenině obecného vzorce I-c je reprezentován (event. jsou reprezentovány) obecným vzorcem -Y-(OA)_n a A je atom vodíku, nižší alkylsulfonylová skupina mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylsulfonová skupina nebo jestliže je Z v obecném

vzorci -CO-Z- hydroxylová skupina, mohou být stejným způsobem, který je popsán ve způsobu [syntéza₁], syntetizovány rozmanité deriváty.

Sloučeniny obecného vzorce I-c, které lze syntetizovat způsobem, označeným [syntéza₄], jsou například sloučeniny s čísly: 69, 70, 160, 167, 168, 169, 181 a podobně.

Postup výroby sloučenin s čísly: 69, 72, 77 a 105, které prokazují ve větším měřítku žádanou farmaceutickou účinnost, bude dále konkrétněji popsán. Způsob produkce těchto sloučenin je schematicky ukázán v následujícím [schema 1].



kde R_1 , A, Y a n mají takový význam, jak již bylo dříve uvedeno, A' je aktivovaná esterová skupina a A'' je atom vodíku nebo chránicí skupina.

V uvedeném reakčním schéma je aktivovaná esterová skupina A' například tvořena zbytky sulfonových kyselin (zbytky se tvoří odstraněním hydroxylové skupiny ze skupiny sulfonové kyseliny) jako je tosylová skupina, methansulfonylová skupina a podobně. Chránicí skupina v A'' zahrnuje silylový typ chránicí skupiny, jako je například terc.butyldimethylsilylová skupina, terc.butyldifenylsilylová skupina, diethylisopropylsilylová skupina a podobně.

Dále bude reakční [schéma 1] blíže objasněno.

Jeden mol 6-kyan- nebo 6-trifluomethyl-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu (a) reaguje s 0,5 molů až 10 moly, s výhodou s jedním až třemi moly, 1,2-dihydro-2-oxo-1H-pyridinového derivátu reprezentovaného obecným vzorcem (b) v prostředí organického rozpouštědla jako je některý alkohol (například methanol, ethanol nebo podobně) nebo některý ether (například tetrahydrofuran nebo podobně) nebo v prostředí aprotického polárního rozpouštědla (například jím může být dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo podobně) nebo bez přítomnosti rozpouštědla. K reakci dochází za přítomnosti 0,1 molu až 3 molů, s výhodou 0,3 molů až 2 molů zásaditého katalyzátoru jako je hydrid sodný, hydrid lithný, pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo podobně, s výhodou za přítomnosti hydridu sodného, pyridinu nebo podobně, při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do bodu varu daného použitého rozpouštědla. Reakce probíhá po dobu od jedné hodiny do 100 hodin, s výhodou od 5 hodin do 48 hodin. Po ukončení reakce lze pro další zpracování použít konvenční způsoby. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a takto získaný zbytek se přímo použije pro následující reakci, nebo se tento zbytek podrobí kolonové chromatografii za použití silikagelu nebo podobné látky a eluuje se vhodným prostým organickým rozpouštědlem jako je ethylacetat, n-hexan nebo podobné organické rozpouštědlo, nebo se použije jejich kombinace. V tomto případě lze daný 2H-benzo[b]pyranový derivát, reprezentovaný obecným vzorcem (c), získat ve výtěžku 50 % až 100 %.

1,2-dihydro-2-oxo-1H-pyridinový derivát, reprezentovaný obecným vzorcem (b), může být například 1,2-dihydro-2-oxo-4-

-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1H-pyridin, 1,2-dihydro-2-oxo-4-{1-(terc.butyldimethylsilyloxy)ethyl}-1H-pyridin, 1,2-dihydro-2-oxo-4-{3-(terc.butyldimethylsilyloxy)propyl}-1H-pyridin, a podobné. 2H-benzo[b]pyranový derivát, reprezentovaný obecným vzorcem (c), může být například trans-3-hydroxy-6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, trans-3-hydroxy-6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran, trans-3-hydroxy-6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran a podobně.

Potom se 2H-benzo[b]pyranové deriváty, reprezentované obecným vzorcem (c), dehydratují způsobem, označeným [syntéza]₃ čímž se získá sloučenina obecného vzorce (d). Sloučenina obecného vzorce (c) takto reaguje v alkoholu jako je methanol, ethanol nebo podobně, nebo v etheru jako je tetrahydrofuran nebo podobně, nebo v halogenovaném uhlovodíku jako je methylenchlorid, chloroform nebo podobně, nebo v aprotickém polárním rozpouštědle jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo podobně, a s výhodou v tetrahydrofuranu, ethanolu nebo dimethylformamidu. Tato reakce probíhá za přítomnosti anorganického zásaditého katalyzátoru jako je hydrid sodný, hydrid lithný, hydroxid draselný nebo podobně, nebo za přítomnosti organického zásaditého katalyzátoru jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo podobně, nebo za přítomnosti kyselého katalyzátoru jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina p-toluensulfonová, kyselina kafrosulfonová nebo podobně. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od teploty místnosti do bodu varu použitého rozpouštědla, po dobu reakce, která trvá od jedné hodiny do doby až 48 hodin, přičemž je výhodná doba reakce od jedné hodiny do 24 hodin, s podmínkou, že se uvedený katalyzátor s výhodou použije v množství 0,2 molu až 2 moly, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce (c).

Po proběhnutí reakce lze k dalšímu zpracování použít konvenční způsoby. Po ukončení uvedené reakce se k reakční směsi přidá voda a poté se extrahuje hydrofobním organickým rozpouštědlem, jako je ether, ethylacetat, toluen, chloroform nebo

podobně. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se nad vysoušedlem jako je bezvodý síran sodný nebo podobné vysoušedlo, a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se použije přímo pro následující reakci nebo se čistí pomocí kolonové chromatografie s použitím silikagelu, aluminy nebo podobně. 2H-benzo[b]pyranový derivát dehydratovaný v poloze 3,4-, reprezentovaný obecným vzorcem (d), se získá ve výtěžku 50 % až 100 %. Takovým derivátem, reprezentovaným obecným vzorcem (d) je například 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran a podobně.

Potom se ze sloučeniny obecného vzorce (d), získané způsobem označený [^{syntéza}₃] odstraní chránicí skupina v A, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (e). Postupuje se tak, že se sloučenina obecného vzorce (d) rozpustí v některém organickém rozpouštědle, například v alkoholu jako je methanol, ethanol nebo podobně, nebo se rozpustí v některém halogenovaném uhlovodíku jako je methylenchlorid, chloroform a podobně. Poté se přidá 0,2 molů až 10, molů, s výhodou 1 až 5 molů, takového činidla pro sejmutí chránicí skupiny jako například kyselého katalyzátoru, tj. anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, organické kyseliny jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina octová, kyselý typ pryskyřice jako je Amberlite[®], který má skupinu sulfonové kyseliny, kvartérní amonné soli jako je tetrabutylamoniumfluorid nebo podobně, při teplotě v rozmezí od - 30 °C do bodu varu daného rozpouštědla, s výhodou při teplotě od - 10 °C do 30 °C, a výsledná směs se nechá reagovat při teplotě od - 10 °C do 30 °C po dobu 0,5 hodin až 48 hodin, s výhodou od doby 1 hodiny až 24 hodin.

Pro další zpracování se mohou uplatnit konvenční způsoby. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje některým hydrofobním organickým rozpouštědlem jako je ethylacetat, methylenchlorid a podobná organická rozpouštědla. Po extrakci se oddělí organická vrstva a postupně se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a poté se suší nad bezvodým síranem hořečnatým,

bezvodým síranem sodným nebo podobně. Po vysušení se organický roztok koncentruje za sníženého tlaku a takto získaný zbytek se buď přímo použije pro následující reakci nebo se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití silikagelu, aluminy nebo podobně, čímž se získá žádaný hydroxyderivát, reprezentovaný obecným vzorcem (e) ve výtěžku 50 % až 100 %.

Sloučenina obecného vzorce (e) takto získaná, se pak konvertuje na sloučeninu, reprezentovanou obecným vzorcem (f) a to zavedením eliminovatelné skupiny do hydroxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce (e). Postupuje se například tak, že se jeden mol sloučeniny, reprezentované obecným vzorcem (e) sulfonuje 0,5 molu až 10 moly, s výhodou jedním až pěti moly, anhydridu kyseliny jako je anhydrid kyseliny p-toluensulfonové nebo podobný anhydrid, nebo halogenidem kyseliny jako je methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid nebo podobně. Jako rozpouštědlo se pro tuto reakci použije halogenovaných uhlovodíků jako je methylenchlorid, chloroform a podobně, etherů jako je terahydrofuran a podobně, nebo aromatických uhlovodíků jako je benzen, toluen a podobně. Reakce se provádí v takovémto organickém rozpouštědle a přítomnosti 0,1 molu až 10 molů, s výhodou jednoho až pěti molů, anorganické zásadité látky jako je hydrid sodný, hydrid lithný nebo podobně, nebo za přítomnosti organického katalyzátoru jako je pyridin, triethylamin, 4-dimethylaminopyridin nebo podobně, při teplotě v rozmezí od -30°C do teploty bodu varu daného rozpouštědla a s výhodou při teplotě od -10°C do 50°C , po dobu jedné hodiny až 24 hodin.

Dále se postupuje následujícím způsobem. Po ukončení reakce se po uplynutí reakční doby zředí reakční směs vodou a poté se extrahuje některým hydrofobním organickým rozpouštědlem jako je methylenchlorid, chloroform anebo podobné hydrofobní organické rozpouštědlo. Organická vrstva se postupně promyje 0,1N- až 6N-vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad vysoušedlem jako je bezvodý síran hořečnatý nebo bezvodý síran sodný a potom se organické rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se buď přímo použije pro následující reakci nebo se dále čistí pomocí kolonové chromatografie za použití silikagelu, aluminy nebo podobné látky. Takto získaný sulfonyloxyderivát, reprezentovaný

obecným vzorcem (f), se získá ve výtěžku 50 % až 100 %.

Sulfonylový derivát, reprezentovaný obecným vzorcem (f) je například 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-methansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran a podobně.

Nakonec se sulfonyloxyderivát, reprezentovaný obecným vzorcem (f) a získaný výše uvedeným způsobem, konvertuje na ester kyseliny dusičné pro získání nitroxyderivátu, reprezentovaného obecným vzorcem (g). Při tomto způsobu postupu se jeden mol sulfonyloxyderivátu, reprezentovaného obecným vzorcem (f), smíchá s jedním až deseti moly, s výhodou s jedním až pěti moly, činidla napomáhajícího tvorbě esteru kyseliny dusičné v prostředí některého inertního rozpouštědla jako je některý aromatický uhlovodík (například benzen, toluen a podobně) nebo halogenovaného uhlovodíku (například methylenchloridu, chloroformu a podobně) při teplotě v rozmezí od -30°C do bodu varu daného rozpouštědla, s výhodou při teplotě od -10°C do 100°C , a výsledná směs reaguje při teplotě v rozmezí od teploty místnosti (15°C) do bodu varu daného rozpouštědla po dobu 0,25 hodin až 48 hodin, s výhodou po dobu 0,5 hodin až 24 hodin.

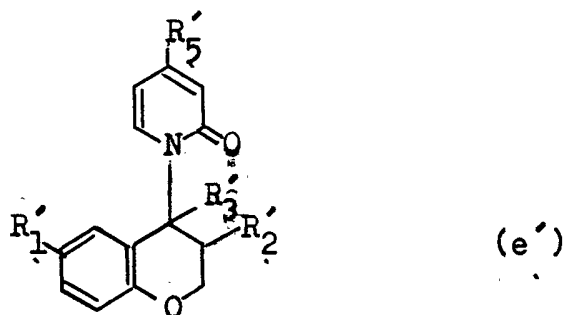
Vhodným činidlem, napomáhajícím tvorbě esteru kyseliny dusičné je například směs kyseliny dusičné a jiné kyseliny jako je nitrační směs (směs kyseliny dusičné a kyseliny sírové), směs kyselina dusičná-kyselina octová, směs kyselina dusičná-kyselina sulfonová a podobně, tetrabenzylamoniumnitrat a tetraalkylamoniumnitratová činidla jako je tetramethylamoniumnitrat, tetraethylamoniumnitrat, tetra-n-butylamoniumnitrat a podobně, z nichž je výhodný tetra-n-butylamoniumnitrat.

Dále probíhá zpracování následujícím způsobem. Po ukončení reakce se reakční směs zředí ledovou vodou a extrahuje se hydrofobním organickým rozpouštědlem jako je ethylacetat nebo podobné hydrofobní organické rozpouštědlo. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad vysoušedlem jako je bezvodý síran hořečnatý, bezvodý síran sodný nebo podobné činidlo, poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný

zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití silikagelu, aluminy nebo podobné látky, čímž se získá žádaný ester kyseliny dusičné, reprezentovaný obecným vzorcem (g) ve výtěžku 50 % až 100 %.

Nitrosloučeninou, reprezentovanou obecným vzorcem (g) je například 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran a podobné sloučeniny.

Tyto chromanové deriváty, reprezentované následujícím obecným vzorcem (e')



kde R_1 reprezentuje kyanoskupinu nebo halogenmethylovou skupinu, R_2 tvoří vazbu spojeně s R_3 nebo R_2 reprezentuje atom vodíku, a R_5 reprezentuje nižší alkylovou skupinu spojenou s hydroxylovou skupinou, je užitečný jako meziprodukt pro sloučeniny výhodně esterifikovatelné kyselinou dusičnou. Jako zvláště výhodné substituenty jsou v případě R_1 kyanoskupina nebo trifluormethylová skupina, R_2 tvořící ve spojení s R_3 vazbu a hydroxymethylová skupina, hydroxyethyllová skupina nebo hydroxypropylová skupina je výhodná jako R_5 .

Nitrosloučenina reprezentovaná obecným vzorcem e' je například 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan- nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran a podobně.

Při používání sloučeniny podle tohoto vynálezu jako léčivého přípravku se obvykle tato sloučenina mísí s farmaceuticky přijatelnými aditivy jako je nosič, masťový základ, ředící roztok, solubilizátor a podobně, a formuje se do preparátů

různých tablet, jako jsou tablety s cukrovou vrstvou, tablety s povrchovou filmovou vrstvou, tobolky, prášky, injekční sterilní přípravky, kapky, čípky, náplasti a podobně, které lze podávat savcům orálně nebo jiným způsobem a to zcela bezpečně. V těchto preparátech je podíl uvedený sloučeniny od 0,01 % do 99 % a podíl aditiv je od 1 % do 99,9 %. Ačkoli je dávka závislá na způsobu, jakým se lékařský přípravek podává, obvykle se pohybuje od 0,10 mg/kg/den do 20 mg/kg/den.

Působení uvedených sloučenin podle tohoto vynálezu bude vysvětleno níže.

1. Spasmolytický účinek na izolovanou aortu krysy a věnčitou tepnu psa

1) Aorta krysy

<Způsob>

Samečku krysy SD se odstraní hrudní aorta a nařeže se na 3 mm široké kroužkové preparáty. Každý preparát se upevní do 10 ml lázně naplněné Krebs-Henseleitovým roztokem za aplikace klidového napětí 1,0 g. Tento živný roztok se udržuje při teplotě 37 °C a provzdušňuje se plynem o složení 95 % O₂ a 5 % CO₂. Izometrické napětí preparátu se měří FD snímačem a zaznamenává na zapisovací přístroj.

Po uplynutí jedné hodiny rovnovážné doby se sloučenina podle tohoto vynálezu kumulativně aplikuje do preparátu který se smršťuje s 20 mM KCl, a vyšetřuje se jeho spasmolytický účinek. Spasmolytický účinek se vyjadřuje jako procento inhibice, která se získá při působení preparátu, přičemž 100 % je dáno inhibicí při působení papaverinhydrochloridu (10⁻⁴ M). Hodnota IC₅₀ (50%ní inhibice) pro sloučeninu podle tohoto vynálezu se určuje z koncentrační křivky prokládáním bodů pomocí nelineární regrese za pomoci osobního počítače, a jeho účinnost se vyjadřuje termínem -log IC₅₀ (střední hodnota ± standardní chyba).

<Výsledky>

Sloučenina	20 mM KCl
Sloučenina v Příkladu 3 (Sloučenina číslo 2)	7,29 ± 0,07 (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 7 (Sloučenina číslo 44)	5,18 ± 0,13 (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 9 (Sloučenina číslo 161)	6,28 ± 0,05 (n = 3)

Sloučenina v Příkladu 11 (Sloučenina číslo 69)	$8,48 \pm 0,07$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 14 (Sloučenina číslo 162)	$6,86 \pm 0,18$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 15 (Sloučenina číslo 70)	$6,87 \pm 0,04$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 18 (Sloučenina číslo 160)	$6,09 \pm 0,19$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladech 24, 27 (Sloučenina číslo 190)	$7,22 \pm 0,46$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 25 (Sloučenina číslo 191)	$6,35 \pm 0,07$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 30 (Sloučenina číslo 72)	$7,17 \pm 0,16$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladech 34, 41 (Sloučenina číslo 192)	$5,95 \pm 0,24$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 36 (Sloučenina číslo 77)	$7,90 \pm 0,21$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 43 (Sloučenina číslo 91)	$6,99 \pm 0,18$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 47 (Sloučenina číslo 193)	$5,87 \pm 0,09$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 49 (Sloučenina číslo 81)	$7,40 \pm 0,16$ (n = 3)
Sloučenina v Příkladu 53 (Sloučenina číslo 105)	$8,23 \pm 0,03$ (n = 3)

<Diskuse>

Při tomto experimentu se ukazuje, že sloučeniny podle tohoto vynálezu prokazují explicitně spasmolytický účinek na aortu krysy. Příslušné hodnoty veličiny $-\log IC_{50}$ jsou 5,18 až do 8,48.

2) Věňčitá tepna psa

<Způsob>

Preparují se kruhové preparáty věňčité tepny křížených psů obou pohlaví a měřila se hodnota izometrického napětí stejným způsobem, jaký je popsán výše, s tou výjimkou, že se aplikuje klidové napětí 1,5 g. Pro odhadnutí mechanismu působení účinku se studuje kontrakce při 80 mM KCl.

Výsledky

Sloučenina	20 mM KCl	80 mM KCl
Sloučenina v Příkladu 11 (Sloučenina číslo 69)	$8,06 \pm 0,22$ (n=3)	$4,90 \pm 0,77$ (n=3)
Sloučenina v Příkladu 36 (Sloučenina číslo 77)	$8,67 \pm 0,41$ (n+3)	$6,42 \pm 0,20$ (n=3)

Sloučenina v Příkladu 49
(Sloučenina číslo 81)

$10,50 \pm 0,95$ (n=4) $6,64 \pm 0,41$ (n=3)

<Diskuse>

Tyto sloučeniny podle vynálezu prokazují výborný spasmolytický účinek na věnčitou tepnu psa kontrahující při 20 mM KCl. Sloučeniny s čísly 69, 77 a 81 také projevují spasmolytický účinek při kontrakci s 80 mM KCl, přičemž jejich účinek je nižší než při kontrakci způsobené 20 mM KCl. Podle těchto výsledků se lze domnívat, že u takovýchto sloučenin, které obsahují nitrátovou strukturu, lze právě této struktuře též přiřítat odpovědnost za spasmolytický účinek, spolu se schopností účinku na otevírač draslíkového kanálku.

Jak je zjevné ze shora uvedených výsledků, mají sloučeniny podle tohoto vynálezu silný vazodilatační účinek, přičemž mechanismus působení odpovídá účinku, jaký lze očekávat v případě, že má být daná látka užitečná jako nové antihypertenzní činidlo, terapeutické činidlo pro anginu pectoris, srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu a arytmií, lék pro myokardinální ochranu a pro oběhový systém jako je zlepšení cerebrálního oběhu a podobně, dále jako terapeutický prostředek pro potíže, které jsou způsobovány kontrakcemi hladkého svalstva v oblasti dělohy a močových cest, například při obtížích při močení a jako antiepileptický prostředek apod.

2. Bronchodilatační účinek na izolovaný hladký sval

1) Průdušnice morčete

<Způsob>

Samečkové morčata (NISSEIKEN) se omráčí úderem do hlavy a z těla se jim odstraní průdušnice. Každá průdušnice se opatrně rozdělí na dvacet malých kousků tak, aby nedošlo k žádnému poškození, a pět z těchto kousků se spojí dohromady pomocí soukanného vlákna a tak se připraví průdušnicový řetězec. Takto utvořený preparát se suspenzuje v 15 ml lázně naplněné modifikovaným Krebsovým-Henseleitovým roztokem, obsahujícím indomethacin (5×10^{-6} M) a aplikuje se napětí 0,5 g. Roztok se udržuje při teplotě 35 °C a provzdušňuje se plynem, složeným z 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Po uplynutí jedné hodiny rovnovážného stavu se experiment ukončí. Výsledky se izometricky zaznamenávají na Multipen Recorder (R-64VL, mfd. by Rika Denki Kogyo) přes převodník (TD-112S, mfd. by Nihon Kohden) a vstupní schránku (JD-112S, mfd. by Nihon Kohden).

U každého preparátu se dosáhne maximální kontrakce s karcholem (3×10^{-6} a 10^{-5} M) a pak se promyje. Po dosažení rovnovážného stavu se vystaví působení L-cysteinu jako inhibitoru aminopeptidázy (3×10^{-3} M). Po uplynutí třiceti minut dojde ke kontraktivní reakci s leukotriinem D_4 (3×10^{-9} M). Když tato kontrakce dosáhne konstantní hodnoty, aplikuje se kumulativně testovaný lék (10^{-8} až 3×10^{-5} M) do této lázně při dávkovacím poměru 3. Nakonec se maximální relaxace každého preparátu upevní zafixováním pomocí papaverinu.

<Výsledky>

Relaxace, které byly naměřeny při testování léku při rozličných koncentracích, byly převedeny na procento relaxace, přičemž maximální relaxace, získaná s papaverinem, je 100 %. Maximální relaxace (%) u každého testu léku a hodnota veličiny $-\log[ED_{30}(M)]$, která je u dané dávky každého léku dána procentuální relaxací 30 % a byla určena pomocí lineární regrese z procenta relaxace ze dvou rozdílných dávek, je uvedena níže.

Sloučenina (Případ číslo)	Relaxační účinek na kontrakci způsobenou leukotrinem D_4	
Sloučenina v Příkladu 11 (Sloučenina číslo 69)	$-\log EX_{30}(M)$	Maximální relaxace (%)
	6,65	93,9

Jak je patrné z výše uvedené tabulky, Sloučenina číslo 69 projevuje silný relaxační účinek na izolované tracheální hladké svalstvo morčete, kontrahované leukotrinem D_4 .

Jak je zjevné, sloučeniny podle tohoto vynálezu mají silný bronchodilatační účinek. Proto lze očekávat, že budou užitečné jako nové typy bronchidalatans, které jsou účinné nejen na mírné a střední záchvaty, ale také na vážné záchvaty. Také podle některých úsudků, jako je výše uvedený, lze očekávat, že budou účinné jako činidla pro relaxaci symptomů astma, ale také symptomy astma průduškového, akutní bronchitidy, chronické bronchitidy, rozedmy plic, plicní silikózy, plicní tuberkulózy atd.

3. Akutní toxicita u myši

Akutní toxicita testovaného léku se vyhodnocuje u myši, a to následujícím intravenózním podáváním. Určuje se hodnota LD_{50} testovaného léku za použití přerušovacího způsobu testování.

	LD ₅₀ (mg/kg, intravenózně)
Sloučenina v Příkladu 11 (Sloučenina číslo 69)	81,2

Na závěr lze uvést, že sloučenina podle tohoto vynálezu působí silně relaxačně na hladké svalstvo jako je vaskulární hladké svalstvo, bronchiální hladké svalstvo a podobně. Tudiž se očekává, že sloučenina podle tohoto vynálezu bude efektivně použitelná jako relaxant hladkého svalstva pro prevenci a léčení rozličných symptomů vzhledem k působení na kontrakci hladkého svalstva a že bude použitelná pro prevenci a léčbu při potížích oběhového systému.

Dále bude předmět tohoto vynálezu blíže objasněn na následujících Příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučenina číslo 124

Výroba trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Za teploty místnosti se přidá 30 ml ethanolu a 1,29 ml pyridinu ke směsi 4,02 g 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyranu a 7,18 g 1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1H-pyridinu. Výsledná směs se podrobí reakci za varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Tato reakční směs se pak koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se izoluje a čistí za pomoci silikagelu kolonprou chromatografií za použití 1/4 směsi ethylacetatu/n-hexanu jako vyvíjejícího rozpouštědla. Takto se získá 5,48 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt se získá 1,96 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-2-pyridyl}oxy}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,13 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,85 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 6,20 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H)

Příklad 2

Sloučenina číslo 148

Výroba trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 12,2 ml methanolu se rozpustí 1,32 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 1. Poté se k tomuto roztoku přidá 3,15 ml 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu při 0 °C, a reakce dále probíhá za teploty místnosti po dobu 2 hodiny. Tato reakční směs se pak koncentruje za sníženého tlaku, směs se smíchá s ethylacetatem a vodou a produkt se extrahuje do ethylacetatové vrstvy. Tato organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Po odfiltrování anorganických látek se filtrát koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se suspenzuje v methylenchloridu a výsledná krystalická látka se shromažďuje pomocí filtrace, čímž se získá 0,91 g bezbarvého krystalického produktu. Poté se 326 mg těchto bezbarvých krystalů takto získaných, rozpustí ve 4 ml pyridinu a potom se za teploty 0 °C přikapává 4 ml roztoku 192 mg anhydridu kyseliny methansulfonové. Výsledná reakční směs se nechá reagovat při této teplotě po dobu 6 hodin. Po ukončení reakce se přidá voda a reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá vodným roztokem 2N kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se čistí pomocí silikagelu kolonovou chromatografií za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíjecího činidla. Takto se získá 201 mg trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,36 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 5,09 (d, 2H), 6,28 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Příklad 3

Sloučenina číslo 2

Výroba trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 3 ml bezvodého toluenu se rozpustí 315 mg trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 2. Poté se za teploty místnosti přidá k tomuto roztoku 711 mg tetra-n-butylamoniumnitratu a reakce probíhá za teploty 90 °C po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním ledové vody se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Potom se odfiltrují anorganické látky a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí silikagelem kolonovou chromatografií za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 40 jako vyvíjecího roztoku. Takto získané krystaly se rekrystalizují z ethanolu a získá se 137 mg trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

IR (KBr) cm^{-1} : 2315, 1665, 1645, 1580, 1280.

Příklad 4

Sloučenina číslo 130

Výroba trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butylldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 15 ml bezvodého methylenchloridu se rozpustí 1,32 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butylldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 1. Poté se přidá 0,49 ml pyridinu a 73 mg 4-dimethylaminopyridinu. Potom se k této reakční směsi po kapkách přidává při teplotě 0 °C 0,43 ml anhydridu kyseliny octové a reakce probíhá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po ukončení reakce se k reakční směsi přidá voda a pak se extrahuje etherem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným roztokem vodného chloridu sodného a

suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie za použití směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 3 jako vyvíjejícího roztoku. Takto se získá 1,45 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,13 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 5,33 (d, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H).

Příklad 5

Sloučenina číslo 117

Příprava trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 15 ml methanolu se rozpustí 1,45 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.-butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 4. Potom se přidá 3,00 ml 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu při teplotě 0 °C a poté se směs podrobí reakci při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Tato reakční směs se poté koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se smíchá s vodou a ethylacetatem a vzniklý produkt se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Potom se odfiltruje anorganická látka a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití silikagelu a s vyvíjejícím roztokem ethylacetatem. Takto se získá 1,06 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 5,32 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H).

Příklad 6

Sloučenina číslo 154

Příprava trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 10 ml bezvodého methylenchloridu se rozpustí 1,06 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 5. Poté se přidá 0,70 ml pyridinu a 71 mg 4-dimethylaminopyridinu. K tomuto roztoku se za teploty 0 °C přikapává 5 ml roztoku 0,75 g anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu a poté se reakční směs nevá reagovat po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se k reakční směsi přidá voda a reakční směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad bezvodým síranem sodným. Po odfiltrování anorganických látek se filtrát koncentruje za sníženého tlaku a nakonec se získá 1,28 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,30 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H).

Příklad 7

Sloučenina číslo 44

Příprava trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 15 ml bezvodého toluenu se rozpustí 1,28 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 6. Poté se za teploty místnosti přidá 2,70 g tetra-n-butylamoniumnitratu a výsledná reakční směs se nechá reagovat při teplotě 90 °C po dobu dvou hodin. Po ukončení

se k reakční směsi přidá ledová voda, reakční směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Poté se odfiltruje anorganická látka a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 3 : 2 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,07 g trans-3-acetoxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]-pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 5,29 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} : 2350, 1670, 1750, 1640, 1595, 1280.

Příklad 8

Sloučenina číslo 168

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.-butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 1,32 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.-butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 1. Potom se přidá 0,12 g olejovitého hydridu sodného za teploty místnosti a reakční směs se nechá reagovat po dobu 4 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce se přidá voda a reakční směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Potom se anorganické látky odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie za použití směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 7 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,04 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.-butyldimethylsilyloxy-methyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,15 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 5,80 (s, 1H),

6,22 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H),
7,09 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 9

Sloučenina číslo 161

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 10,5 ml methanolu se rozpustí 1,04 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butylldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 8. Poté se za teploty 0 °C k tomuto roztoku přidá 2,59 ml 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a výsledná směs se podrobí reakci za teploty místnosti po dobu 2 hodiny. Tato reakční směs se pak koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se smíchá s ethylacetatem a vodou a produkt se extrahuje do ethylacetatu. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíjejícího roztoku. Takto se získá 0,76 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H),
4,34 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,30 (dd, 1H),
6,68 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,13 (d, 1H),
7,45 (dd, 1H).

Příklad 10

Sloučenina číslo 181

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 7 ml pyridinu se rozpustí 655 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 9. Potom se k tomuto roztoku přidává po kapkách 555 mg anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu při teplotě 0 °C a výsledná

reakční směs se podrobí reakci při téže teplotě po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce se přidá voda, reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. takto získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjecího roztoku. Takto se získá 756 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,57 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 11

Sloučenina číslo 69

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 7 ml bezvodého toluenu se rozpustí 0,78 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-methansulfonyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 10. Za teploty místnosti se k tomuto roztoku přidá 1,84 g tetra-n-butylamoniumnitrat a směs se podrobí reakci při teplotě 90 °C po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce se k reakční směsi přidá ledová voda a reakční směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se zhruba čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie za použití směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 7 jako vyvíjecího roztoku a dále se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 50 jako vyvíjecího roztoku. Takto se získá 0,29 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu (Sloučeniny číslo 69)

a jako vedlejší produkt se získá 0,20 g 6-kyan-2,2-dimethyl-
-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Sloučenina číslo 69:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,57 (s, 3H), 1,62 (s, 3H),
5,33 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,66 (m, 1H),
6,92 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H),
 IR (KBr) cm^{-1} : 2320, 1670, 1640, 1600, 1280.

Příklad 12

Sloučenina číslo 125

Příprava trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-py-
ridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Při teplotě místnosti se přidá 30 ml ethanolu a 1,29 ml
pyridinu ke směsi 4,02 g 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-di-
methyl-2H-benzo[b]pyranu a 7,18 g 1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.-
butyldimethylsilyloxymethyl-1H-pyridinu. Výsledná směs se po-
drobí reakci za varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin.
Po zkoncentrování reakční směsi za sníženého tlaku se získaný
zbytek čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromato-
grafie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 1
jako vyvíječícího roztoku. Tímto způsobem se získá 5,98 g
trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihyd-
ro-2-oxo-5-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-
-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt se získá 1,84 g trans-
-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-[(5-terc.butyl-
dimethylsilyloxymethyl-2-pyridyl)oxy]-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,02 (s, 6H), 0,79 (s, 9H),
1,36 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 4,14 (d, 1H),
4,41 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,85 (m, 1H),
7,00 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H).

Příklad 13

Sloučenina číslo 169

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.-
butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 1,32 g
trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihyd-

ro-2-oxo-5-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 12. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 0,12 g 60%ního olejovitého hydridu sodného a směs se podrobí reakci za varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodiny. Reakční směs se pak koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se smíchá s ethylacetatem a vodou a extrahuje se ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 3 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,16 g 6-kyan-2,2-dimethyl-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,12 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 14

Sloučenina číslo 162

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 11,5 ml methanolu se rozpustí 1,16 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 13. K tomuto roztoku se přidá 2,87 ml 4N kyseliny chlorovodíkové za teploty 0 °C a potom se tato směs podrobí reakci za teploty místnosti po dobu 1,5 hodiny. Po ukončení reakce se přidá voda a reakční směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí za pomoci silikagelu pomocí kolonové chromatografie za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 0,80 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).

Příklad 15

Sloučenina číslo 70

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Do 10 ml bezvodého methylenchloridu se suspenzuje 581 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 14. Potom se za teploty místnosti přidá 270 mg nitroniumtetrafluorboratu a směs se nechá reagovat při této teplotě po dobu 30 minut. Po ukončení reakce se přidá ledová voda, reakční směs se extrahuje methylenchloridem a organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a etheru v poměru 1 : 25 jako vyvíječícího roztoku. Tímto způsobem se získá 328 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-5-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,58 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H),
IR (KBr) cm⁻¹: 2320, 1670, 1630, 1610, 1280.

Příklad 16

Sloučenina číslo 123

Příprava trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyl dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Za teploty místnosti se přidá 30 ml ethanolu a 1,29 ml pyridinu ke směsi 4,02 g 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyranu a 7,18 g 1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.-butyl dimethylsilyloxymethyl-1H-pyridinu. Výsledná směs se

podrobí reakci za varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Reakční směs se poté koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 4 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 5,08 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt se získá 2,10 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{(3-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-2-pyridinyl)oxy}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,15 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 4,00 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H).

Příklad 17

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 1,32 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 16. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 0,12 g 60%ního olejovitého hydridu sodného a směs se nechá reagovat za varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodiny. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí pomocí silikagelu kolonovou chromatografií za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 25 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 0,61 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyldimethylsilyloxy-methyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,14 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,68 (d, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H).

Příklad 18

Sloučenina číslo 160

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 9,00 ml methanolu se rozpustí 877 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 17. K tomuto roztoku se za teploty 0°C přidá 2,20 ml 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a směs se podrobí reakci za teploty místnosti. Po ukončení reakce se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíječícího roztoku a dále se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako vyvíječícího roztoku. Tímto způsobem se získá 472 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-3-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,26 (t, 1H), 4,53 - 4,73 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (m, 1H).

Příklad 19

Příprava trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Za teploty místnosti se přidá 60 ml ethanolu a 2,59 ml pyridinu ke směsi 8,05 g 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyranu a 9,19 g 1,2-dihydro-2-oxo-4-methoxykarbonyl-1H-pyridinu. Výsledná směs se podrobí reakci za varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Získaná reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a výsledný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako vyvíječícího roztoku. Tímto způsobem se získá 8,93 g trans-3-hydro-

xy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt 3,39 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-((4-ethoxykarbonyl-2-pyridyl)oxy)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,39 (q, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Příklad 20

Příprava trans-3-methansulfonyloxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 7 ml bezvodého methylenchloridu se rozpustí 368 mg trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 19. Poté se přidá 4 ml roztoku 607 mg triethylaminu v bezvodém methylenchloridu. Potom se při teplotě 0 °C přidává po kapkách 4 ml roztoku 687 mg methansulfonylchloridu v bezvodém methylenchloridu a vzniklá směs se podrobí reakci za teploty místnosti po dobu 2 hodiny. Po ukončení reakce se přidá voda a reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 446 mg trans-3-methansulfonyloxy-methyl-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,96 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H).

Příklad 21

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

V 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 250 mg trans-3-methansulfonyloxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 20. Poté se za teploty místnosti přidá 112 mg terc.butoxidu draselného a výsledná směs se nechá reagovat za téže teploty po dobu 40 minut. Reakční směs se potom koncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 109 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 22

Sloučenina číslo 161

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 350 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(4-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 21. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 0,50 ml 2,0M roztoku borohydridu lithného v tetrahydrofuranu a směs se nechá reagovat za téže teploty po dobu 1,5 hodin. Po ukončení reakce se přidá k reakční směsi fosforečnanový tlumivý roztok koncentrace 0,2M a nerozpuštěné látky se rozpustí přidavkem 2N vodné kyseliny chlorovodíkové. Potom se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způso-

bem se získá 163 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Příklad 23

Sloučenina číslo 127

Příprava trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Za teploty místnosti se přidá 27 ml ethanolu a 1,17 ml pyridinu ke směsi 3,62 g 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyranu a 6,84 g 1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1H-pyridinu. Výsledná směs se nechá reagovat za varu pod zpětným chladičem po dobu 9 hodin. Získaná reakční směs se dále koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 3 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 4,22 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt se získá trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{4-(2-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-2-pyridyloxy}-2H-benzo[b]pyran.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 4,17 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H).

Příklad 24

Sloučenina číslo 190

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-vinyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 105 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 3,18 g trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-(2-terc.butyldimethylsilyloxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 23. Potom se k tomuto roztoku přidá za teploty místnosti 0,28 g 60%ního olejovitého hydridu sodného a směs se nechá reagovat za varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním

vody se reakční směs extrahuje etherem. Organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 4 jako vyvíjejícím roztokem. Tímto způsobem se získá 2,01 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-vinyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,57 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 5,61 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 25

Sloučenina číslo 191

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 200 ml bezvodého methylenchloridu se rozpustí 3,84 ml oxalylchloridu. Po ochlazení výsledného roztoku na - 50 °C až - 60 °C se k němu přikapává 6,24 ml dimethylsulfoxidu za stálého míchání po dobu 5 minut. Potom se přidá 200 ml roztoku, obsahujícího 12,3 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 9 (nebo v Příkladu 22), v bezvodém methylenchloridu. Toto přidávání trvá po dobu 25 minut a ze stejné teploty, dále probíhá reakce rovněž za stejné teploty po dobu 20 minut. Po přidání 27,9 ml triethylaminu k reakční směsi a při míchání za téže teploty po dobu 10 minut, se teplota reakční směsi zvolna zvyšuje na teplotu místnosti. Po další hodině míchání reakční směsi za teploty místnosti se reakce ukončí přidáním vody a reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 30 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 12,2 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,58 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 9,97 (s, 1H),

Příklad 26

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-trimethylsilylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 919 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 25. Potom se při teplotě 0 °C přidá 30,6 ml 1,0M roztoku trimethylsilylmethylmagnesiumchloridu v etheru a směs se nechá reagovat při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, se reakční směs extrahuje ethylacetatem a organická vrstva se promývá nasyceným roztokem chloridu sodného ve vodě a poté se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 3 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 883 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-trimethylsilylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,09 (d, 9H), 1,06 - 1,22 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,34 (dt, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H),

Příklad 27

Sloučenina číslo 27

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-vinyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 22 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 875 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-trimethylsilylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 26. Pak se za teploty místnosti přidá 89 mg 60%ního olejovitého hydridu sodného k tomuto roztoku a vzniklá směs se nechá reagovat za teploty místnosti po dobu 4 hodiny.

Po ukončení reakce přidáním 0,2M fosforečnanového tlumivého roztoku, se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjejícího roztoku. Takto se získá 493 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-vinyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Příklad 28

Sloučenina číslo 163

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 355 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 25. Poté se přidá 1,73 ml 0,94N roztoku methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C a reakce probíhá nejprve po dobu 50 minut při této teplotě a pak po dobu 20 minut při teplotě místnosti. Po ukončení reakce přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, se reakční směs extrahuje ethylacetatem a organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methylenchloridu a ethylacetatu v poměru 1 : 1 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 281 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,50 (dd, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,42 (dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,34 (ddd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 29

Sloučenina číslo 183

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxy)ethyl-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 3 ml pyridinu se rozpustí 276 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 28. Potom se přidá 3 ml roztoku, obsahujícího 224 mg anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu při teplotě 0 °C a směs se podrobí reakci při téže teplotě po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 30 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 356 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxy)ethyl-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 3,08 (d, 3H), 5,59 (q, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,30 (ddd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 30

Sloučenina číslo 72

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 3,5 ml bezvodého toluenu se rozpustí 343 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-methansulfonyloxy)ethyl-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 29. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 782 mg tetra-n-butylamoniumnitrátu a směs se nechá reagovat při teplotě 90 °C po dobu 3 hodiny. Po ukončení reakce přidáním ledové vody, reakční směs se pak extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje

za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 20 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 252 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu (Sloučeniny číslo 72).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,66 (dd, 3H), 5,76 (q, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,26 (ddd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H).

IR (KBr) cm⁻¹ : 2310, 1670, 1630, 1590, 1275.

Příklad 31

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 3,64 ml diisopropylaminu. Výsledný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Po přikapání 15,4 ml 1,62M roztoku n-butyllithia v n-hexanu k uvedenému roztoku a po deseti minutách míchání při stále stejné uvedené teplotě, se tato směs ochladí na teplotu - 78 °C a míchá se po dobu dvaceti minut. Při této teplotě se za míchání přikapává 2,34 ml ethylacetatu po dobu třiceti minut. Pak se za téže teploty přidá 160 ml roztoku bezvodého tetrahydrofuranu, obsahujícího 6,13 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, připraveného v Příkladu 25, a to po dobu 55 minut. Celková směs reaguje nejprve při této uvedené teplotě po dobu jedné hodiny, pak při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po ukončení reakce přidáním 0,2M fosforečnanového tlumivého roztoku se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá 2N. vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu jako vyvíjejícího roztoku. Takto se získá 5,88 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,31 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 5,00 (dd, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 32

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 10 ml acetonitrilu se rozpustí 314 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{2-oxo-(1-hydroxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 31. Při teplotě místnosti se přidá 195 mg 4-dimethylaminopyridinu a 0,17 ml fenoxythiokarbonylchloridu a směs se podrobí reakci při této uvedené teplotě po dobu 19,5 hodin. Po ukončení reakce přidáním 0,1M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 2 : 3 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 77 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu a jako vedlejší produkt 20 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-ethoxykarbonylethenyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,32 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,05 (ddd, 2H), 4,24 (q, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 33

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 3 ml bezvodého toluenu se rozpustí 73 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získa-

ného v Příkladu 32. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 45 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu a 80 mg tri-n-butylytin hydridu a výsledná směs se nechá reagovat při teplotě 100 °C po dobu 30 minut. Po ukončení reakce se reakční směs přímo čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie a takto se získá 42 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{dihydro-2-oxo-4-(2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,29 (t, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 34

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 16 ml dioxanu se rozpustí 617 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(2-ethoxykarbonylethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 33. Při teplotě místnosti se přidá 16 ml vodného roztoku, obsahujícího 617 borohydridu sodného a směs se podrobí reakci nejprve při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a pak při teplotě 60 °C po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním 20 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 493 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,83 - 1,99 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,18 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 35

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-methansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 4 ml pyridinu se rozpustí 387 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 34 (nebo v Příkladu 41). K tomuto roztoku se při teplotě 0 °C přidává po kapkách 4 ml roztoku 301 mg anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu a směs se nechá reagovat při této teplotě po dobu 30 minut. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu jako vyvíjejícího roztoku; tímto způsobem se získá 403 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-(3-methansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,04 - 2,21 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 36

Sloučenina číslo 77

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 8 ml bezvodého toluenu se rozpustí 396 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-methansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 35. K tomuto roztoku se přidá za teploty místnosti 873 mg tetra-n-butylamoniumnitratu a směs se podrobí reakci při teplotě 90 °C po dobu dvou hodin. Po ukončení reakce přidáním ledové vody se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 333 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu (Sloučeniny číslo 77).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,14 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

IR (KBr) cm⁻¹ : 2310, 1670, 1630, 1595, 1280.

Příklad 37

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dihydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 50 ml dioxanu se rozpustí 3,87 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-2-ethoxykarbonyl)ethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 31. Za teploty místnosti se k tomuto roztoku přidá 50 ml vodného roztoku, obsahujícího 3,71 g borohydridu sodného, a výsledná směs se podrobí reakci za teploty místnosti po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním 100 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a poté se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíječického roztoku. Tímto způsobem se získá 2,32 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dihydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,82 - 2,01 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,78 - 3,99 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,37 (ddd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 38

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 15 ml bezvodého methylenchloridu se rozpustí 1,06 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dihydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 37. K tomuto roztoku se přidá 0,46 ml triethylaminu a 6 ml roztoku

obsahujícího 0,48 g terc.butyldimethylsilylchloridu v bezvodém methylenchloridu při teplotě 0 °C a výsledná směs se podrobí reakci při teplotě místnosti po dobu 8 hodin. Po ukončení reakce přidáním 0,2M fosforečnanového tlumivého roztoku se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1,46 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,13 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,89 - 2,05 (m, 2H), 3,95 (dt, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 39

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 30 ml bezvodého acetonitrilu se rozpustí 1,46 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{2-oxo-4-(1-hydroxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 38. K tomuto roztoku se přidá 0,73 g 4-dimethylaminopyridinu a 0,79 ml fenoxythiokarbonylchloridu při teplotě místnosti a směs se nechá reagovat při téže teplotě po dobu 6 hodin. Po ukončení reakce přidáním 0,1M vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného se reakční směs extrahuje etherem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,20 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,11 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,02 - 2,35 (m, 2H), 3,69 - 3,94

(m, 2H, 5,82 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,30 (ddd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 40

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 40 ml bezvodého toluenu se rozpustí 1,20 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 39. Potom se přidá 0,66 g 2,2'-azobisisobutyronitrilu a 1,16 g tri-n-butylin hydridu za teploty místnosti a směs se nechá reagovat při teplotě 100 °C po dobu 30 minut. Po ukončení reakce se reakční směs přímo čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako vyvíječícího roztoku. Tímto způsobem se získá 0,83 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,08 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,77 - 1,94 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 41

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 7,50 ml methanolu se rozpustí 819 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{2-oxo-4-(3-terc.butyldimethylsilyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 40. K tomuto roztoku se za teploty 0 °C přidá 1,90 ml 4N kyselina chlorovodíková v dioxanu a poté směs reaguje za teploty místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs se poté zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se smíchá s ethylacetatem a vodou a produkt se extrahuje do ethylacetatu. Organická vrstva se promývá nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za po-

užití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjecího roztoku. Tímto způsobem se získá 577 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-hydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Příklad 42

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-bismethansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 8 ml pyridinu se rozpustí 0,71 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dihydroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 37. K tomuto roztoku se za teploty 0 °C přidá 8 ml roztoku, obsahujícího 1,05 g anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu a směs se nechá reagovat při této teplotě po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 2N. vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1,03 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-bismethansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,43 (t, 2H), 5,61 (t, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,29 (ddd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Příklad 43

Sloučenina číslo 91

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 12 ml bezvodého toluenu se rozpustí 1,03 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-bismethansulfonyloxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 35. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 5,48 g tetra-n-butylamoniumnitrátu a směs se podrobí reakci při teplotě 90 °C po dobu 4 hodiny. Po ukončení reakce přidáním ledové vody se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva

se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 20. Tímto způsobem se získá 0,15 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1,3-dinitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,23 - 2,45 (m, 2H), 4,54 - 4,74 (m, 2H), 5,68 - 5,80 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,25 (ddd, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} : 2310, 1670, 1640, 1600, 1275.

Příklad 44

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Za teploty 0 °C se přidá 40 ml roztoku bezvodého tetrahydrofuranu, obsahujícího 1,53 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-formyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 25, k roztoku Grignardova činidla připraveného z 0,19 g hořčíku a 1,94 g 1-brom-3-p-methoxybenzyloxypropanu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Takto získaná směs se nejprve podrobí reakci za této teploty (tedy za teploty 0 °C) po dobu 10 minut a poté za teploty místnosti po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 1 jako vyvíjejího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,43 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,75 - 1,88 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,52 - 4,63 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,31

(dt, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 45

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 30 ml bezvodého acetonitrilu se rozpustí 1,42 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-hydroxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 44. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 1,50 g 4-dimethylaminopyridinu a 0,81 ml fenoxythiokarbonylchloridu a směs se nechá reagovat za téže teploty po dobu 8 hodin. Po ukončení reakce přidáním 0,1M vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného se reakční směs extrahuje etherem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,61 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 2,06 - 2,22 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 3H), 6,98 (t, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H).

Příklad 46

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 46 ml bezvodého toluenu se rozpustí 1,44 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-fenoxythiokarbonyloxy-4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 45. Potom se k tomuto roztoku přidá 0,76 g 2,2'-azobisisobutyronitrilu a 1,35 g tri-n-butyltin-

hydridu a směs se nechá reagovat při teplotě 100 °C po dobu 15 minut. Po ukončení reakce se reakční směs přímo čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a n-hexanu v poměru 3 : 2 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 1,03 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,67 - 1,78 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 47

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-hydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

Ve 24 ml methylenchloridu se rozpustí 1,13 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{2-oxo-4-(4-p-methoxybenzyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 46. Potom se přidá 1,33 ml vody. Poté se za teploty místnosti přidá 0,82 g 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu a výsledná směs se podrobí reakci při téže teplotě po dobu 40 minut. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se postupně promývá 0,1M vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 10 jako vyvíjejícího roztoku. Tímto způsobem se získá 0,78 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-hydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,65 - 1,77 (m, 5H), 2,56 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H).

Příklad 48

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-methansulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 6 ml pyridinu se rozpustí 631 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{2-oxo-4-(4-hydroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 47. K tomuto roztoku se za teploty 0 °C přikapává 6 ml roztoku, obsahujícího 470 mg anhydridu kyseliny methansulfonové v bezvodém methylenchloridu, a reakce probíhá za této teploty po dobu 30 minut. Po ukončení reakce přidáním vody se reakční směs extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promývá postupně 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 765 mg 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-methansulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,15 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

Příklad 49

Sloučenina číslo 81

Příprava 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

V 72 ml bezvodého toluenu se rozpustí 0,77 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-methansulfonyloxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu, získaného v Příkladu 48. K tomuto roztoku se za teploty místnosti přidá 1,64 g tetra-n-butylamoniumnitratu a směs se nechá reagovat při teplotě 90 °C po dobu jedné hodiny. Po ukončení reakce přidáním ledové vody se reakční směs extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se postupně promývá vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem sodným. Anorganické látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí za použití silikagelu pomocí kolonové chromatografie s použitím směsi ethylacetatu a methylenchloridu v poměru 1 : 4;

získá se 0,65 g 6-kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(4-nitroxybutyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,72 - 1,90 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} : 2310, 1670, 1635, 1600, 1280.

Příklad 50

Sloučenina číslo 187

Příprava trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Opakuje se postup při reakci a zpracování reakčních látek tak, jak je uveden v Příkladu 1, pouze se místo 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-kyan-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyranu použitého v Příkladu 1, použije 3,4-epoxy-3,4-dihydro-6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyran. Takto se získá trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 4,22 (br, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H).

Příklad 51

Sloučenina číslo 188

Příprava 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Opakuje se postup při reakci a zpracování reakčních látek tak, jak je uveden v Příkladu 8, pouze se místo trans-3-hydroxy-6-kyan-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu použitého v Příkladu 8, použije trans-3-hydroxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, získaný v Příkladu 50. Takto se získá 6-trifluor-

methyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,14 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H).

Příklad 52

Sloučenina číslo 189

Příprava 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Opakuje se postup při reakci a zpracování reakčních látek tak, jak je uveden v Příkladu 9, pouze se místo 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu použitého v Příkladu 9, použije 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-terc.butyl-dimethylsilyloxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, získaný v Příkladu 51. Takto se získá 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran (Sloučenina číslo 189).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,55 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,10 (br, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Příklad 53

Sloučenina číslo 105

Příprava 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu.

Opakuje se postup při reakci a zpracování reakčních látek tak, jak je uveden v Příkladech 10 a 11, pouze se místo 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyranu použitého v Příkladu 10, použije 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, získaný v Příkladu 52. Takto se získá 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran (Sloučenina číslo 105).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H),

6,91 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H).

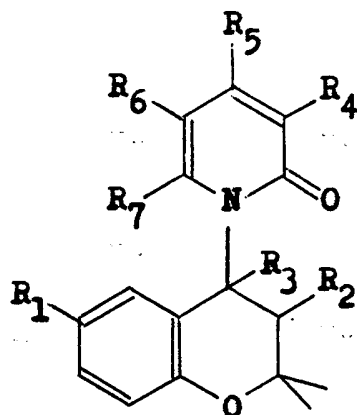
IR (KBr) cm^{-1} : 1660, 1645, 1590, 1305, 1275.

Průmyslová využitelnost

Sloučenina podle tohoto vynálezu je vhodným farmaceutickým prostředkem vzhledem ke svému účinku na kontrakce hladkého svalstva a je vhodná pro prevenci a léčbu při potížích oběhového systému.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

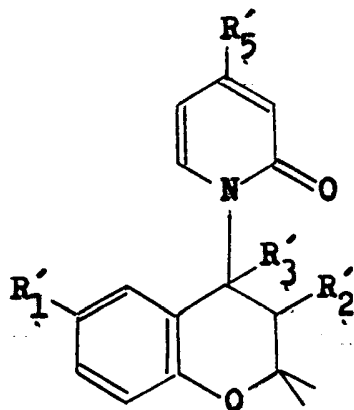
1. Chromanový derivát reprezentovaný následujícím obecným vzorcem I:



(I)

kde R_1 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, halogenmethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-SO_2-X$ (X zde znamená nižší alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku nebo arylovou skupinu); R_2 znamená atom vodíku nebo skupinu OA (A zde znamená atom vodíku, nitroskupinu, nižší acylskupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylkarbonylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylsulfonylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylalkoxykarbonylovou nebo silyl derivátovou skupinu); R_3 samotný znamená atom vodíku; nebo tvoří R_2 spojenou vazbu s R_3 ; a R_4 , R_5 , R_6 a R_7 znamená každý atom vodíku, vinylovou skupinu, formylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-Y-(OA)_n$ (Y zde znamená přímý nebo rozvětvený řetězec alkylénové skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku nebo nižší alkenylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, A má výše uvedený význam a n znamená celé číslo 1 až 3, s podmínkou, že pokud je n rovno 2 nebo je vyšší, pak každé skupiny OA jsou identické nebo nezávislé jedna na druhé) nebo znamená skupinu obecného vzorce $-CO-Z$ (Z zde znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, arylovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxykupinu mající jeden až šest atomů uhlíku); s podmínkou, že R_4 , R_5 , R_6 a R_7 jsou identické nebo nezávislé jedna na druhé.

2. Chromanový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 znamená kyanoskupinu nebo halogenmethylovou skupinu, R_2 znamená hydroxylovou skupinu nebo acetoxy skupinu, R_3 samotný znamená atom vodíku, nebo R_3 tvoří spojenou vazbu s R_2 , kterýkoliv z R_4 , R_5 a R_6 znamená vinylovou skupinu, formylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-Y-(OA)_n$ a zbylé dva symboly z této tříčlenné skupiny znamenají každý atom vodíku, a konečně R_7 znamená atom vodíku.
3. Chromanový derivát obecného vzorce I podle nároku 2, kde R_1 znamená kyanoskupinu nebo trifluormethylovou skupinu, R_2 a R_3 tvoří spojenou vazbu a R_5 znamená skupinu obecného vzorce $-Y-(OA)_n$.
4. Chromanový derivát obecného vzorce I podle nároku 3, kde Y znamená C_{1-4} (poly)methylenovou skupinu popřípadě mající methylovou skupinu, A znamená nitroskupinu a n je 1.
5. 6-Kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran.
6. 6-Kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran.
7. 6-Kyan-2,2-dimethyl-4-{1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl}-2H-benzo[b]pyran.
8. 6-Trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran.
9. Chromanový derivát reprezentovaný následujícím obecným vzorcem e':



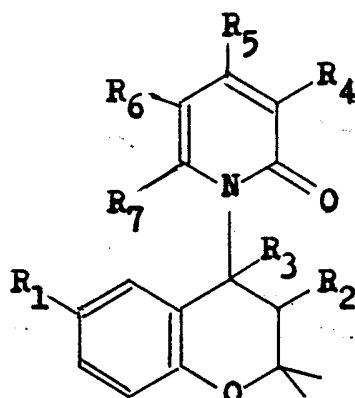
(e')

kde R_1 znamená kyanoskupinu nebo halogenmethylovou skupinu, R_2 tvoří spojenou vazbu s R_3 , nebo R_2 znamená hydroxylovou skupinu nebo acetoxyskupinu a R_3 znamená atom vodíku, a R_5 znamená nižší alkylovou skupinu spojenou s hydroxylovou skupinou.

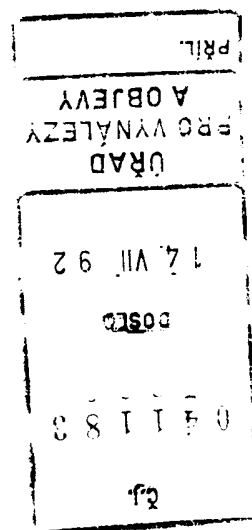
10. Chromanový derivát obecného vzorce e' podle nároku 9, kde R_1 znamená kyanoskupinu nebo trifluormethylovou skupinu, R_2 tvoří spojenou vazbu s R_3 , R_5 znamená hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu nebo hydroxypropylovou skupinu.
11. Chromanový derivát obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 mají význam uvedený v nároku 1, pro použití jako farmaceutický prostředek pro prevenci a léčení symptomů způsobených kontrakcí hladkého svalstva, nemocí oběhového systému a epilepsie.
12. 6-Kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran nebo 6-trifluormethyl-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran pro použití jako farmaceutický prostředek pro prevenci a léčení anginy pectoris, hypertenze, srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu, myokardiálního traumatu nebo arytmie a symptomů způsobených kontrakcí hladkého svalstva jako jsou astma a obtíže při močení.
13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,01 až 99 % hmot. chromanového derivátu obecného vzorce I, kde významy substituentů jsou uvedeny v nároku 1, a 1 až 99,99 % hmot. aditiv.
14. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obecného vzorce I je

6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-
-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran, 6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-di-
hydro-2-oxo-4-(1-nitroxyethyl)-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran,
6-kyan-2,2-dimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-(3-nitroxypropyl)-
-1-pyridinyl)-2H-benzo[b]pyran nebo 6-trifluormethyl-2,2-di-
methyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-nitroxymethyl-1-pyridinyl)-2H-
-benzo[b]pyran.

Vzorec pro anotaci (I)



(I)



Handwritten signature