



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 886 A5

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

5(51) C 07 D 498/04

## DEUTSCHES PATENTAMT

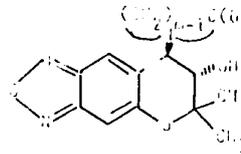
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 325 462 4	(22)	02.02.89	(44)	13.06.91
(31)	Sho63-23409	(32)	03.02.88	(33)	JP
	Sho63-48458		01.03.88		
	Sho63-75762		29.03.88		
	Sho63-127584		25.05.88		

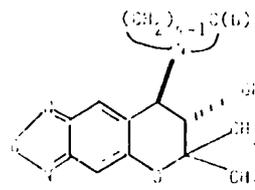
- (71) siehe (73)  
 (72) Seto, Kiyotomo; Matsumoto, Hiroo; Kamikawaji, Yoshim isa; Ohrai, Kazuhiko; Nakayama, Kyoko; Sakoda, Ryojo; Masuda, Yukinori, JP  
 (73) Nissan Chemical Industries LTD., Tokyo, JP  
 (74) Patentanwälte Felke u. Walter, Am Stadtpark 2-3, O - 1156 Berlin, DE

## (54) Verfahren zur Herstellung von Pyranobenzoxadiazolderivaten

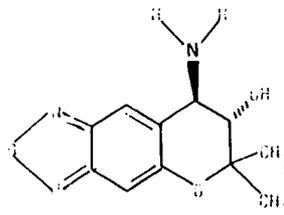
(55) neue Pyranobenzoxadiazol-Derivate; antihypertensive Wirkung; Anwendung Arzneimittel; Bluthochdruck; Asthma  
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyranobenzoxadiazol-Derivate. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung gestellt, worin A, B, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben. Insbesondere werden Verbindung der Formel (VII) hergestellt durch Umsetzen von Verbindungen der Formel (III) mit Y-Co-(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>-Y', worin Y, Y' und m die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, und anschließender Cyclisierung des Umsetzungsprodukts. Formeln (I), (VII), (III)



(I)



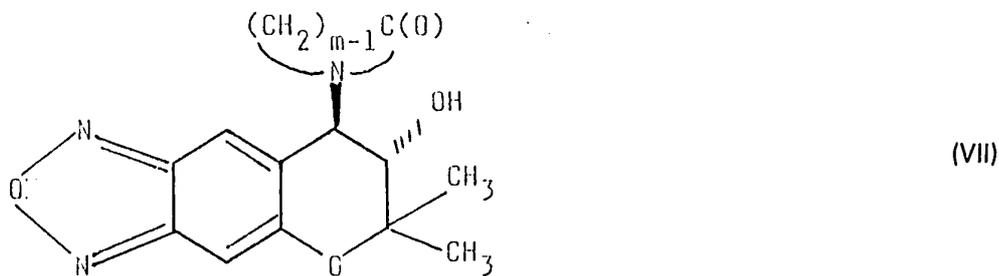
(VII)



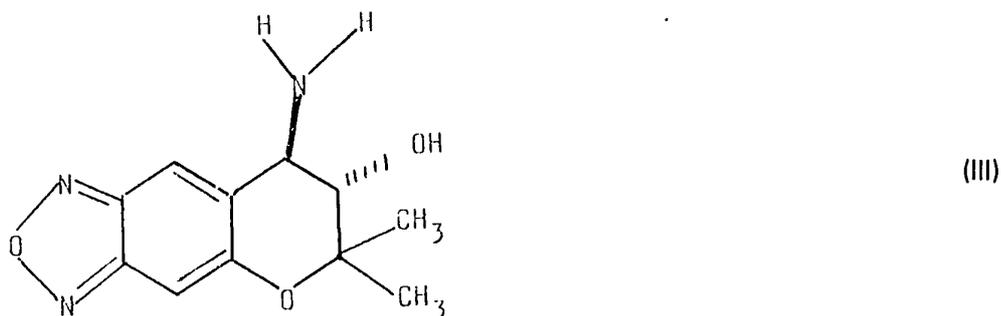
(III)

**Patentansprüche:**

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VII)



worin m 4 oder 5 ist, dadurch gekennzeichnet, daß eine Umsetzung der Verbindung der Formel (III)



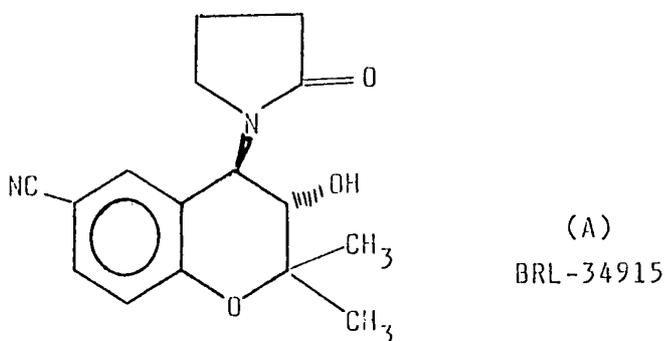
erfolgt mit  $Y\text{-Co}(\text{CH}_2)_{m-1}\text{-Y}^1$ , worin Y ein Chlor oder Brom-Atom, Acetoxy oder Trifluoroacetoxy darstellt,  $\text{Y}^1$  ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom, o- oder p-Toluensulfonyloxy oder Methansulfonyloxy ist und m dieselbe Bedeutung hat wie oben definiert, in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels und weiter eine Cyclisierung des gebildeten Produktes erfolgt in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Pyranobenzodiazol-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Bluthochdruck oder Asthma.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Die japanische Offenlegungsschrift Nr. Sho 58-67683 (67683/1983) beschreibt eine Verbindung (Entwicklungscode Nr. BRL-34915) der Formel (A)



die eine Aktivität zur Blutdrucksenkung bei spontan hypertensiven Ratten hat.

Br. J. Pharmac. (1986), 88, S. 103-111 beschreibt die Möglichkeit, daß die Verbindung BRL-34915 den  $K^+$ -Kanal aktiviert und das Ruhopotential der Membran zu Hyperpolarisation verschiebt. Br. J. Pharmac. (1986), 89, S. 395-405 zeigt, daß Verbindung BRL-34915 Trachealis bei Meerschweinchen lockert und auf die Verwendbarkeit als Arznei für die Asthma-Therapie hinweist. Angiology (1987), 27, S. 425-431 weist darauf hin, daß eine Verbindung zur Aktivierung des  $K^+$ -Kanals wirksam ist zur Behandlung von Arrhythmie und Angina pectoris.

Br. J. Pharmac. (1987), 91, S. 803-813, weist darauf hin, daß die Verbindung BRL-34915 den Uterus von Ratten lockert. Diese Tatsache macht sie wirksam zur Verhütung von Frühgeburten.

DLO News ROUND-UP Nr. 312 (1987) zeigt, daß die Verbindung BRL-34915 zur medizinischen Behandlung von Inkontinenz und Schmerz wirksam ist.

EP-A-28449 und EP-A-28064 zeigen jedoch, daß die Benzopyran-Derivate, zu den BRL-34915 gehört, in unerwünschter Weise die Herzrhythmickeit beeinflussen.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Benzopyran-Derivaten, die starke blutdrucksenkende Wirkung, aber keine unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen.

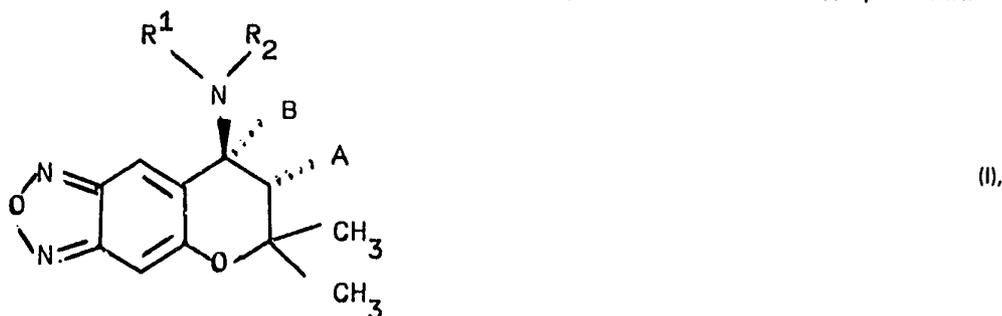
### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Pyranobenzoxadiazol-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und ein Verfahren zur Herstellung der Derivate zu liefern. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, Methoden zur Behandlung von Überdruck, cardiovasculären Störungen, cerebrovasculären Störungen und Asthma zu liefern.

Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, einen Antihypertensiven, Coronar- oder Cerebralvasodilator oder Antiasthma-Zusammensetzungen zu liefern, die als Wirkstoff die genannten Derivate enthalten.

Als Ergebnis der intensiven Erforschung neuer Verbindungen wurde gefunden, daß die neuen Pyranobenzoxadiazol-Derivate stark wirksam sind bei der Blutdrucksenkung.

Die neuen Pyranobenzoxadiazol-Derivate der vorliegenden Erfindung werden durch die Formel (I) repräsentiert:



worin A OH oder  $O-CO-CH_3$ ,  $-nX_n$ , worin X ein Fluor-, Chlor-, Brom-atom, eine Methyl- oder Methoxygruppe und n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, repräsentiert, oder A und B bilden zusammen eine Bindung;

B ist ein Wasserstoffatom oder zusammen mit A eine Bindung; wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom ist, dann repräsentiert  $R^2$  ein Wasserstoffatom,  $C(Z)CH_3$ ,  $-nX_n$  oder  $C(Z)NHCH_3$ ,  $-nX_n$ , in denen Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist;

wenn  $R^1$  nicht ein Wasserstoffatom darstellt, dann bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $(CH_2)_m$ ,  $(CH_2)_{m-1}C(Z)$ ,  $N(R^3)(CH_2)_2C(Z)$ ,  $(CH_2)_{m-2}NHC(Z)$  oder  $(CH_2)_{m-2}OC(Z)$ , in denen m 4 oder 5 ist, und  $R^3$  repräsentiert ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-Gruppe, ausgenommen für die Verbindung, in der  $R^1$  und  $R^2$  gleichzeitig ein Wasserstoffatom darstellen und A OH ist, und die pharmakologisch verträglichen Salze der Verbindungen, die Salze bilden können, haben eine starke blutdrucksenkende Wirkung. Die Verbindungen der Formel (I) sind neue Verbindungen, und die Tatsache, daß diese Verbindungen mit Ausnahme derjenigen, in der  $R^1$  und  $R^2$  gleichzeitig Wasserstoff und A OH ist, eine starke blutdrucksenkende Wirkung haben, ist bisher nicht erwartet worden.

Da Stereoisomere oder optische Isomere in den Verbindungen der Formel (I) enthalten sind, enthält die vorliegende Erfindung alle diese Isomeren.

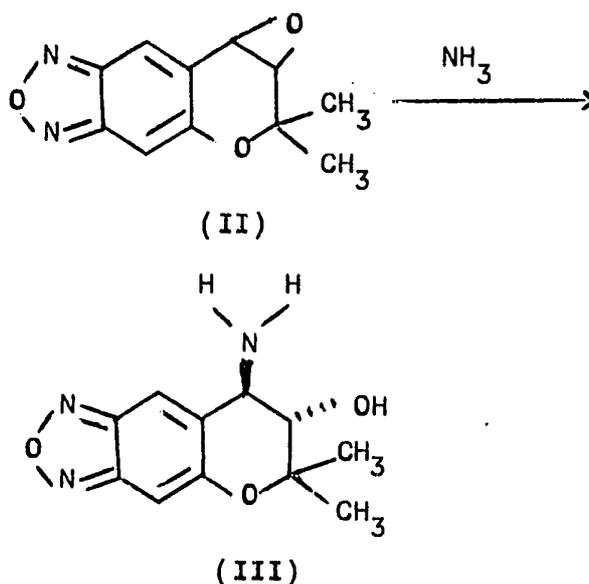
Jeder Substituent der Formel (I), die die Verbindungen mit der blutdrucksenkenden Wirkung darstellt, wird im einzelnen erklärt. A kann zum Beispiel OH,  $O-CO-CH_3$ ,  $O-CO-CH_2F$ ,  $O-CO-CH_2Cl$ ,  $O-CO-CH_2Br$ ,  $O-CO-CH_2CF_3$ ,  $O-CO-CH_2O-CH_3$  oder  $O-CO-CH_2CH_3$  sein. A kann zusammen mit B eine Bindung darstellen.

Das bevorzugte Beispiel A ist OH.

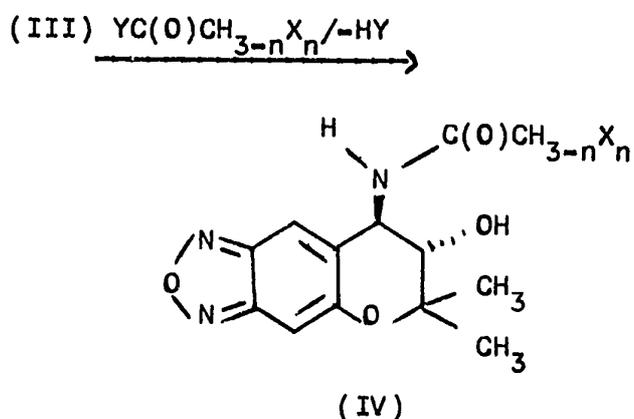
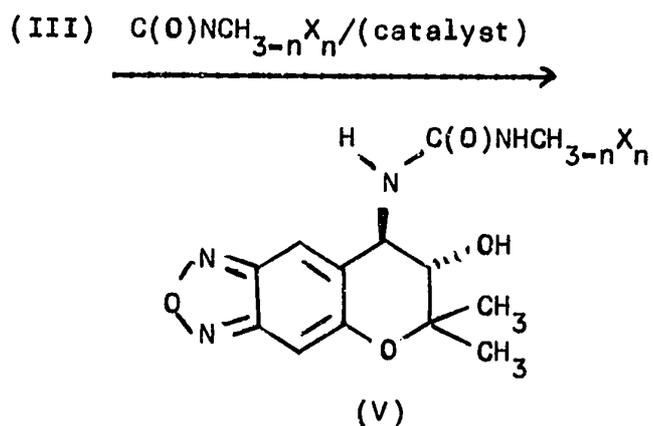
Wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt, kann  $R^2$  zum Beispiel Wasserstoff,  $CO-CH_3$ ,  $CO-CH_2CF$ ,  $CO-CH_2Cl$ ,  $CO-CH_2Br$ ,  $CO-CF_3$ ,  $O-CO-CH_2O-CH_3$ ,  $CO-CH_2CH_3$ ,  $CO-NH-CH_3$ ,  $CO-NH-CH_2-CH_3$ ,  $CS-CH_3$ ,  $CS-NH-CH_3$  sein, von denen  $CO-CH_3$ ,  $CO-CH_2F$  und  $CO-NH-CH_3$  bevorzugt sind.

Wenn  $R^1$  nicht Wasserstoff repräsentiert, bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $(CH_2)_4$ ,  $(CH_2)_5$ ,  $(CH_2)_3CO$ ,  $(CH_2)_4CO$ ,  $NH(CH_2)_2CO$ ,  $N(CH_3)(CH_2)_2CO$ ,  $(CH_2)_2NHCO$  und  $(CH_2)_2O-CO$ , von denen  $(CH_2)_4$ ,  $(CH_2)_5$ ,  $(CH_2)_3CO$ ,  $(CH_2)_4CO$ ,  $NH(CH_2)_2CO$  und  $N(CH_3)(CH_2)_2CO$  bevorzugt sind.

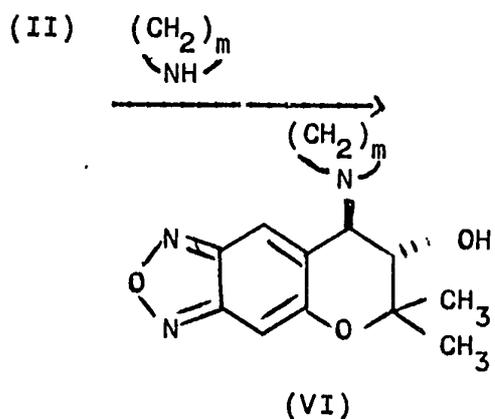
Das Folgende ist die Erklärung der Darstellungsmethode der Verbindungen der Formel (I).

Reaktionsschema 1

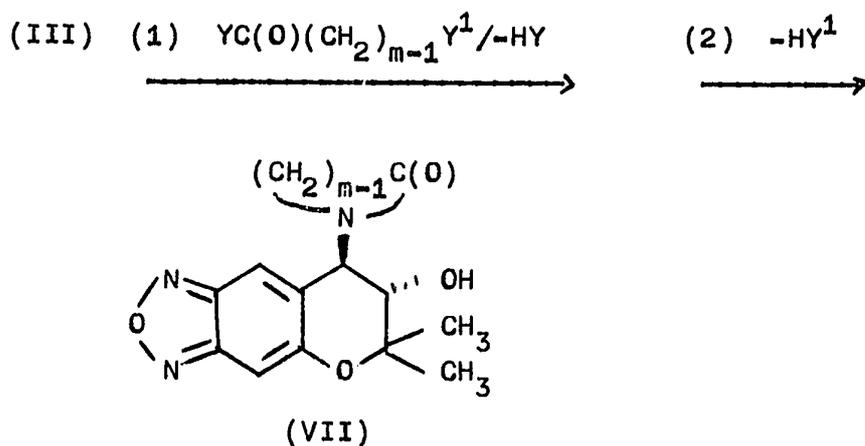
Die Verbindungen der Formel (II) werden mit Ammoniak in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt, wobei die Verbindungen der Formel (III) erhalten werden. Bevorzugte Lösungsmittel können Methanol, Ethanol und Isopropanol sein. Die Reaktionstemperatur kann im Bereich von 0 bis 90°C liegen, vorzugsweise im Bereich von 15 bis 60°C. Wenn gewünscht und notwendig, kann die Reaktion unter Druck durchgeführt werden. Das Molekularverhältnis der Reaktion kann von 1 Mol bis zu einem Überschuß Ammoniak betragen im Verhältnis zur Verbindung der Formel (II), 2 bis 5 Mol Überschuß sind bevorzugt.

Reaktionsschema 2Reaktionsschema 3

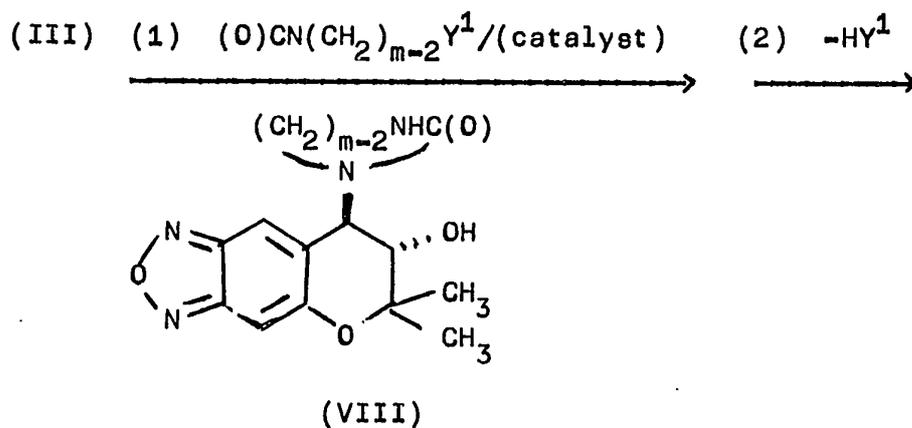
Reaktionsschema 4



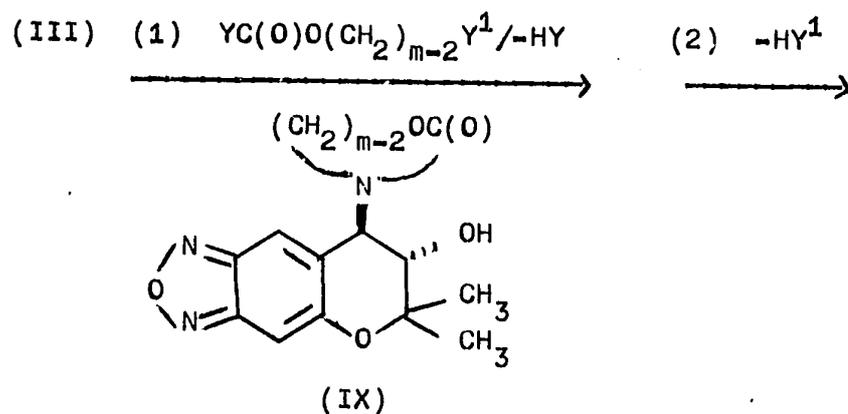
Reaktionsschema 5



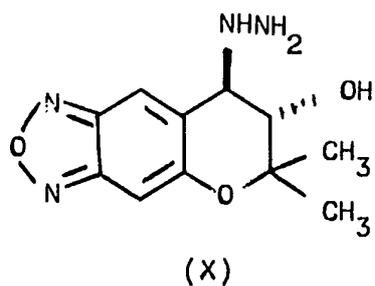
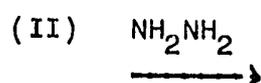
Reaktionsschema 6



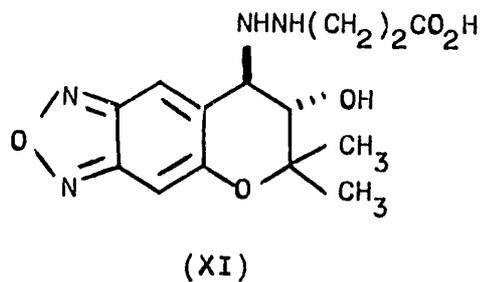
Reaktionsschema 7



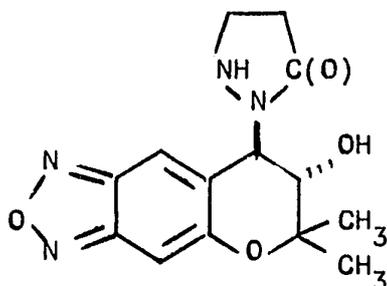
Reaktionsschema 8



- (1)  $CH_2=CHCO_2$  (primary or secondary  $C_1-C_4$  alkyl)  
 (2) NaOH



- (1)  $(\text{Boc})_2\text{O}$  or  $\text{BocCl}$   
 (2) acetic anhydride/anhydrous sodium acetate  
 (3)  $\text{H}^+$



(XII)

In den Reaktionsschemata repräsentiert Y konventionelle Austrittsgruppen wie Halogenatome (Chlor-, Brom- oder Jod-Atom), Acetoxy oder Trifluoracetoxy. Y' repräsentiert ein Chlor-, Brom- oder Jod-Atom, o-Toluensulfonat, p-Toluensulfonat oder Methansulfonat. m, n und X haben die gleiche Bedeutung wie bei Formel (I) definiert.

In der Formel (I) können die Verbindungen (Verbindungen der Formel [IV] oder [V]), in denen  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom darstellt, durch die Reaktionsschemata 2 und 3 dargestellt werden. Die Verbindungen der Formel (III) werden mit  $\text{Y-CO-CH}_3 - \text{nX}_n$  unter Bildung der Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt. (siehe das Reaktionsschema 2).

Das Molekularverhältnis von  $\text{Y-CO-CH}_3 - \text{nX}_n$  zu den Verbindungen der Formel (III) beträgt 1,0 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,01 bis 1,05 Mol.

Das Reaktionsmedium ist ein inertes Lösungsmittel, zum Beispiel halogenierte Alkane wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, Benzen, Toluol, Diethylether oder n-Hexan. Beispiele für säurebindende Mittel sind solche tertiären Amine wie Triethylamin und Pyridin, Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat. Das Molekularverhältnis dieser Substanzen kann ein Überschuß im Verhältnis zu  $\text{Y-CO-CH}_3 - \text{nX}_n$  sein, vorzugsweise 1,0–2,0 Mol Überschuß.

Die Reaktionstemperatur reicht von 0–90°C, vorzugsweise von 0–30°C.

Die Reaktionszeit ist vollendet, wenn die Acylierung ausreichend schnell fortschreitet. Sie beträgt 0,5–20 Stunden, vorzugsweise 1–2 Stunden.

Die Verbindungen der Formel (III) werden mit  $\text{OCN-CH}_3 - \text{nX}_n$  unter Bildung der Verbindungen der Formel (V) umgesetzt (siehe Reaktionsschema 3).

Das Molekularverhältnis von  $\text{OCN-CH}_3 - \text{nX}_n$  im Vergleich zu den Verbindungen der Formel (III) reicht von 1,01–1,5 Mol, vorzugsweise von 1,01–1,05 Mol Überschuß.

Die Lösungsmittel sind die gleichen wie jene im Reaktionsschema 2.

Zur Beschleunigung der Reaktion kann ein Katalysator verwendet werden. Beispiele für solche Katalysatoren, die verwendet werden können, sind Triethylamin und Trimethylamin. Das Molekularverhältnis dieser Substanzen im Verhältnis zu den Verbindungen der Formel (III) reicht von 0,01–0,05 Mol Überschuß.

Die Reaktionstemperatur reicht von 0–90°C, vorzugsweise von 5–30°C.

Als Reaktionszeit ist solch eine Zeit ausreichend, in der die Acylierung weitgehend fortgeschritten ist. Sie beträgt von 0,5–20 Stunden, vorzugsweise 1–2 Stunden.

In dem Fall, wo  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen  $(\text{CH}_2)_m$  bilden, werden in Übereinstimmung mit dem Verfahren des Reaktionsschemas 4 die Verbindungen der Formel (II) mit Pyrrolidin oder Piperidin unter Bildung der Verbindungen der Formel (VI) umgesetzt.

Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie jene des oben angegebenen Reaktionsschemas 1.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen  $(\text{CH}_2)_{m-1}\text{CO}$ ,  $(\text{CH}_2)_{m-2}\text{NH-CO}$  und  $(\text{CH}_2)_{m-2}\text{O-CO}$  bilden, werden gemäß den Reaktionsschemata 5, 6 und 7 dargestellt.

Das heißt, die Verbindungen der Formel (III) werden umgesetzt mit  $\text{Y-CO-(CH}_2)_{m-1}\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^1\text{-(CH}_2)_{m-2}\text{N-CO}$  bzw.  $\text{Y-CO-O-(CH}_2)_{m-2}\text{Y}^1$ , dann werden die erhaltenen Verbindungen unter Eliminierung von  $\text{HY}^1$  entsprechend den konventionellen Methoden, die gewöhnlich zur Synthese von Verbindungen entsprechend den Formeln (VII), (VIII) und (IX) verwendet werden, cyclisiert.

Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie jene des Reaktionsschemas 2 im Falle, daß die Verbindungen der Formel (III) mit Säurechloriden umgesetzt werden. Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie jene des Reaktionsschemas 3 im Falle, daß die Verbindungen der Formel (III) mit Isocyanaten umgesetzt werden.

In diesen Reaktionen wird die Cyclisierung durch Deacidifikation ausgeführt, nachdem die Acylierung der Aminogruppe vollendet ist. Die Lösungsmittel bei der Cyclisierungsreaktion sind die gleichen wie jene des Reaktionsschemas 2.

Als säurebindende Mittel können Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumbicarbonat und Natriumbicarbonat verwendet werden. Das Molekularverhältnis davon im Verhältnis zu den Verbindungen der Formel (III) ist ein leichter Überschuß des ersteren, vorzugsweise von 1,5–3,0 Mol Überschuß.

Die Reaktionstemperatur der Cyclisierung beträgt 0°C bis Rückflußtemperatur der Reaktionslösung der Cyclisierungsreaktion, vorzugsweise von 30°C bis Rückflußtemperatur der Reaktionslösung.

Die Reaktionszeit reicht von 0,5–24 Stunden, vorzugsweise von 0,5–5 Stunden.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO bilden, können durch die im Reaktionsschema 8 gezeigte Methode synthetisiert werden.

Hydrazin, das mit den Verbindungen der Formel (II) umgesetzt wird, kann wasserfreies oder hydratisiertes Hydrazin sein.

Das Molekularverhältnis von Hydrazin zu den Verbindungen der Formel (II) reicht von 1,01–3,0 Mol, vorzugsweise von 1,01–1,05 Mol.

Die Lösungsmittel sind Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise zwischen 0 und 60°C.

Als Reaktionszeit ist solch eine Zeit ausreichend, während der die Reaktion hinreichend weit fortschreiten kann. Im allgemeinen beträgt sie 10 Minuten bis 10 Stunden, vorzugsweise 0,5–2 Stunden.

Das Molekularverhältnis von primärem oder sekundärem C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl- (niederes Alkyl)acrylat, das mit den Verbindungen der Formel (X) umgesetzt wird, die durch Reaktion von Hydrazin mit den Verbindungen der Formel (II) erhalten wurden, beträgt 0,7–1,0 Mol. Das für diese Reaktion verwendete Lösungsmittel ist Methanol, Ethanol oder Isopropanol und ähnliches.

Die Reaktionstemperatur reicht von 0 bis 150°C, vorzugsweise von 15°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels.

Als Reaktionszeit reicht solch eine Zeit aus, während der eine Reaktion hinreichend weit fortschreitet. Sie beträgt im allgemeinen 0,5–20 Stunden, vorzugsweise 2–3 Stunden.

Die niederen Alkylester der so erhaltenen Verbindungen der Formel (XI) werden mit Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid umgesetzt, um die Verbindungen der Formel (XI) zu synthetisieren.

Das Molekularverhältnis von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, wie sie oben verwendet werden, zu dem Alkylester als Rohmaterial beträgt 1,0–1,5 Mol, vorzugsweise von 1,0–1,05 Mol.

Die Lösungsmittel, die für die Hydrolyse der niederen Alkylester verwendet werden, sind Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol.

Die Reaktionszeit reicht von 1–20 Stunden, vorzugsweise von 2–3 Stunden.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise von 15–30°C.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel (XI) werden zuerst mit Di-tert-butylcarbonat oder tert-Butoxycarbonylchlorid umgesetzt, und die Amino-Gruppe (entsprechend einem Teil der Hydrazin-Gruppe) in Nachbarschaft zur Methylkette in den Verbindungen der Formel (XI) wird durch die tert-Butoxycarbonyl-Gruppe geschützt. Das Molekularverhältnis von Di-tert-butylcarbonat oder tert-Butoxycarbonylchlorid zu den Verbindungen der Formel (XI) reicht von 1,0–1,05 Mol.

Die zu verwendenden Lösungsmittel sind inerte Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether. Die zu verwendenden Katalysatoren in der Reaktion sind basische Katalysatoren wie Triethylamin, Trimethylamin, DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) und Pyridin.

Die Reaktionstemperatur beträgt 0–150°C, vorzugsweise 10–30°C.

Die Reaktionszeit beträgt von 0,5–20 Stunden, vorzugsweise 1–2 Stunden.

Nach Einführung der Schutzgruppe wird die geschützte Verbindung der Cyclisierungsreaktion in Gegenwart von Acetanhydrid und Natriumacetat unterworfen.

Das Acetanhydrid als Cyclisierungsmittel kann auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Menge an Natriumacetat reicht von 0,1–3 Äquivalenten im Verhältnis zum verwendeten Acetanhydrid, vorzugsweise 0,1–0,3 Äquivalente.

Als nächstes können die Verbindungen der Formel (XII) durch Eliminierung der Schutzgruppe (tert-Butoxycarbonyl-Gruppe) an den oben erwähnten Verbindungen erhalten werden.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Zugabe einer Säure wie Trifluoressigsäure. Andere Säuren sind p-Toluensulfonsäure und Schwefelsäure.

Die Säure wird im allgemeinen in einer Überschußmenge im Verhältnis zu der Verbindung verwendet, die der Abspaltungsreaktion unterworfen wird, das heißt von 1,5–10 Mol, vorzugsweise 1,5–5 Mol.

Die Reaktionstemperatur beträgt 0–30°C, vorzugsweise 0–15°C.

Die Reaktionszeit beträgt 0,5–10 Stunden, vorzugsweise 0,5–3 Stunden.

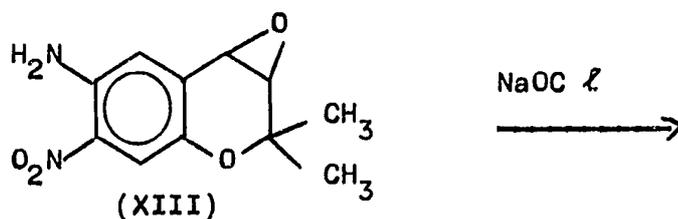
Die Verbindungen der Formel (I), in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO bilden, können durch Methylierung der Verbindungen der Formeln (XI) oder (XII) mit den üblichen Methylierungsmitteln, zum Beispiel Methyljodid und Dimethylsulfat in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, synthetisiert werden.

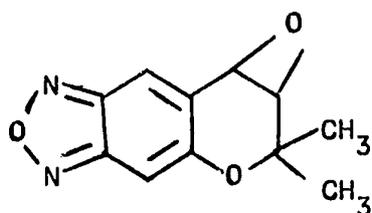
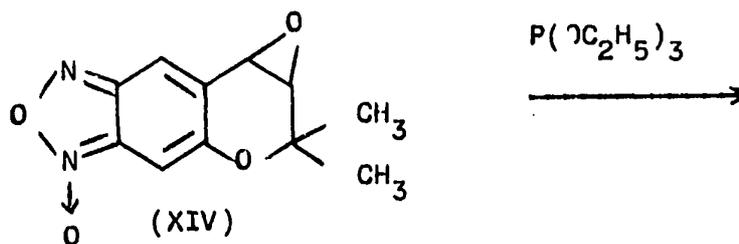
Oben wird der Fall, in dem Z ein Sauerstoffatom darstellt, erklärt. In dem Fall, daß Z ein Schwefelatom darstellt, können die beabsichtigten Verbindungen durch Sulfurierung der entsprechenden Verbindungen mit Lowessons Reagenz erhalten werden.

Weiter können die Verbindungen der Formeln (V) oder (VIII), in denen Z ein Schwefelatom repräsentiert, durch Reaktion der Verbindungen der Formel (III) mit X<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>-n-NH-CO oder Y<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-CO erhalten werden.

Die durch die Formel (I) repräsentierten Verbindungen, in denen A und B zusammen eine Bindung bilden, können leicht durch Versetzen der Verbindungen der Formel (I) erhalten werden, in denen A OH und B ein Wasserstoffatom repräsentiert, mit Alkali wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid und Natriumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie THF, Dimethylformamid (DMF) und Chloroform. In diesem Fall ist die Isolierung der Verbindungen der Formel (I), in denen A OH und B ein Wasserstoffatom bilden, nicht unbedingt erforderlich.

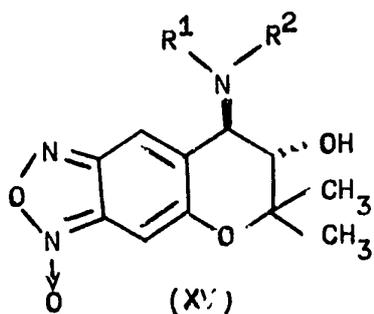
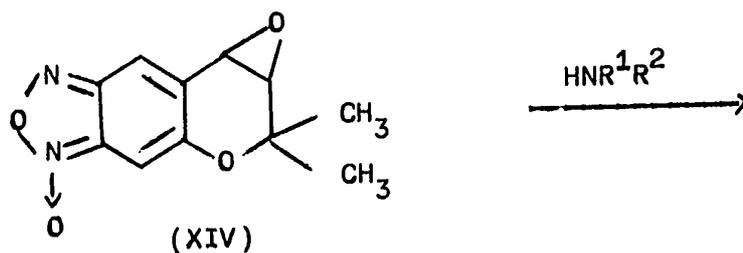
Die Verbindungen der Formel (II), die Rohmaterial sind, können gemäß dem folgenden Reaktionsschema synthetisiert werden.



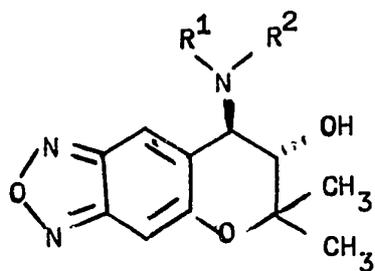
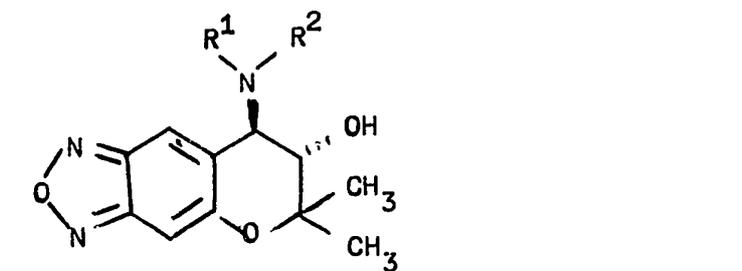


( II )

Nachdem die bekannten Verbindungen der Formel (XIII) mit Natriumhypochlorit behandelt wurden, um die Verbindungen der Formel (XIV) zu erhalten, konnten die Verbindungen der Formel (II) durch Reduktion der N-Oxid-Gruppe mit einem Reduktionsmittel wie Triethylphosphit und Natriumazid erhalten werden. Durch Reduktion der N-Oxid-Gruppe der Verbindungen der Formel (XV), die durch Epoxy-cyclisierungsreaktion der Verbindungen der Formel (XIV) mit Ammoniak, Pyrrolidin oder Piperidin erhalten wurden, mit einem geeignetem Reduktionsmittel wie Triethylphosphit und Natriumazid kann die Verbindung der Formel (I) in die Verbindungen der Formel (I-2) eingeführt werden. Es wird jedoch vorgezogen, die Reaktion der Verbindungen (II) mit Aminen auszuführen.

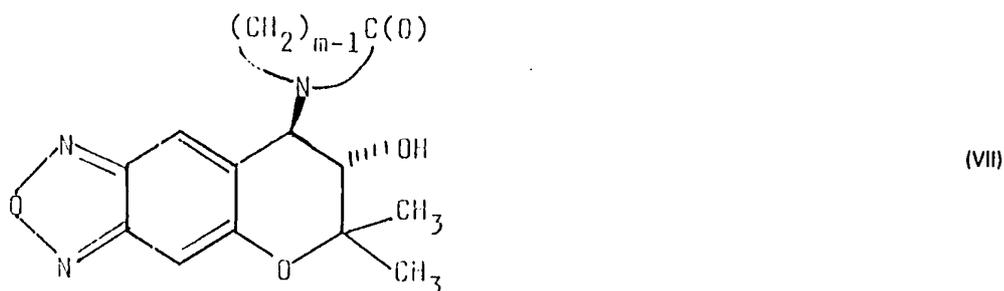


( XV )

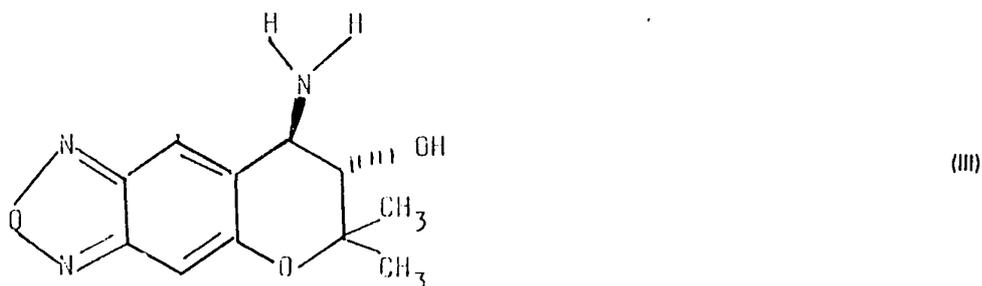


( I - 2 )

Erfindungsgemäß werden vorzugsweise Verbindungen der Formel (VII)



hergestellt, worin  $m$  4 oder 5 ist. Sie werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten, indem eine Verbindung der Formel (III)



umgesetzt wird mit  $Y-CO-(CH_2)_{m-1}-Y^1$ , worin  $Y$  ein Chlor- oder Brom-Atom, Acetoxy oder Trifluoracetoxy darstellt,  $Y^1$  ein Chlor-, Brom- oder Jod-Atom, *o*- oder *p*-Toluensulfonyloxy oder Methansulfonyloxy ist und  $m$  die Bedeutung hat wie oben angegeben, in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels und das gebildete Produkt in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels cyclisiert wird.

Wie oben beschrieben haben die jetzigen Erfinder herausgefunden, daß die wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung (nachstehend als die vorliegenden Verbindungen bezeichnet), mit Ausnahme der Verbindung, in der  $R^1$  und  $R^2$  gleichzeitig ein Wasserstoffatom und A OH repräsentieren, eine vasodilatatorische Wirkung und eine blutdrucksenkende Wirkung haben. Deshalb werden die vorliegenden Verbindungen als geeignetes Medikament zur Behandlung von Hypertension, Angina pectoris, Arrhythmie, cerebrovasculare Störungen und Asthma von Säugetieren, einschließlich des Menschen, angesehen. So liefert die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer wirksamen Menge der vorliegenden Verbindungen für die Therapie der oben erwähnten Krankheiten.

Als Art der Verabreichung der vorliegenden Verbindungen kann hier eine parenterale Verabreichung durch Injektion (subcutan, intravenös, intramuscular oder intraperitoneal), Salbe, Suppositorium oder Aerosol oder eine orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Granuli, Pillen, Sirups, Flüssigkeiten, Emulsionen oder Suspensionen erwähnt werden.

Die obige pharmazeutische oder tierärztliche Zusammensetzung enthält die vorliegenden Verbindungen in einer Menge von 0,1 bis etwa 99,5 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5–95 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Den vorliegenden Verbindungen oder den Zusammensetzungen mit den vorliegenden Verbindungen können andere pharmazeutisch oder tierärztlich aktive Verbindungen beigegeben werden. Weiter kann die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine Vielzahl der vorliegenden Verbindungen enthalten.

Die klinische Dosis der vorliegenden Verbindungen variiert in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht, der Empfindlichkeit oder den Symptomen usw. des Patienten. Jedoch beträgt die tägliche wirksame Dosis gewöhnlich 0,1–100 mg, vorzugsweise 0,5–10 mg für Erwachsene. Wenn es jedoch notwendig ist, kann auch eine Menge außerhalb des obigen Bereichs verwendet werden.

Die vorliegenden Verbindungen können in verschiedenen, geeigneten Formulierungen formuliert werden, abhängig von der Art der Verabreichung, in Übereinstimmung mit den konventionellen Methoden, die gewöhnlich für die Herstellung pharmazeutischer Formulierungen verwendet werden.

Namentlich können Tabletten, Kapseln, Granuli oder Pillen für orale Verabreichung unter Verwendung eines Streckmittels wie Zucker, Lactose, Glucose, Stärke oder Mannitol hergestellt werden; ein Bindemittel wie Hydroxypropylcellulose, Sirups, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbitol, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanth gummi; ein Disintegrant wie Stärke, Carboxymethylcellulose oder sein Calciumsalz, Kristallcellulosepulver oder Polyethylenglycol; ein Schmiermittel wie Talk, Magnesium- oder Calciumstearat, kolloidales Siliciumdioxid, Natriumlaurat oder Glycerol werden dabei mitverarbeitet.

Die Injektionen, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Sirups oder Aerosole können hergestellt werden unter Verwendung eines Lösungsmittels für den Wirkstoff wie Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol oder Polyethylenglycol; eines oberflächenaktiven Stoffes wie Sorbitol-fettsäureester, Polyoxyethylen-sorbitol-fettsäureester, Polyoxyethylen-fettsäureester, Polyoxyethylenether von hydriertem Kastoröl oder Lecithin; eines Suspendierungsmittels wie dem Natriumsalz von Carboxymethyl-cellulose, einem Cellulose-Derivat wie Methyl-cellulose oder einem Naturgummi wie Tragacanth-Gummi oder Gummi arabicum; oder eines Konservierungsmittels wie *p*-Hydroxy-benzoessäure, Benzalkoniumchlorid (?) oder eines Sorbinsäure-salzes. Ähnlich können Salben hergestellt werden unter Verwendung von beispielsweise weißer Vaseline, flüssigen Paraffins, eines höheren Alkohols, Makrogol-Salbe, hydrophiler Salbe oder Hydrogelgrundmasse. Die Suppositorien können hergestellt werden unter Verwendung von beispielsweise Kakaobutter, Polyethylenglycol, Lanolin, Fettsäuretriglycerid, Kokosnußöl oder Polysorbat.

(Testbeispiele)

**Antihypertensiver Effekt**

Die Testverbindungen wurden in dem Lösungsmittel (PEG 400\*·H<sub>2</sub>O = 3:1 (v/v)) gelöst oder suspendiert und an weibliche, spontan hypertensive Ratten (SHR, 11 Wochen) auf oralem Weg verabreicht.

Der systolische Blutdruck (SBP) wurde gemessen (Natsume Seisakusho Co., Ltd., KN-210-1) vor und 1 Stunde nach p.o. (per oral)-Verabreichung der Verbindungen. SHR wurde für 3–5 Minuten auf 50°C in einer warmen Schachtel vorgewärmt und in einem Käfig auf eine Heizplatte (37°C) gesetzt (5–15 Minuten). Die Tabelle zeigt die prozentuale Abnahme des systolischen Blutdrucks bei 1 Stunde nach Verabreichung der Testverbindungen. Jeder Wert repräsentiert den Durchschnitt von drei Tieren.

**Akuter Toxizitätstest**

Es wurden weibliche ICR-Mäuse (6 Wochen) verwendet. Die Testverbindungen (Beispiele 8 und 11), suspendiert in 0,5%iger Methylcellulose-Lösung, wurden oral verabreicht. Diese Tiere wurden bis zu 7 Tagen nach der Verabreichung untersucht. Keine Maus, der das Mittel in einer Dosis von 600 mg/kg verabreicht wurde, starb (n = 3). Beide Verbindungen zeigten eine geringe Toxizität.

Tabelle

Testverbindung	Dosierung (mg/kg)	Verhältnis der Blutdrucksenkung (%)
(Vorliegende Verbindungen)		
Verbindung von Beispiel 1	1,0	43
Verbindung von Beispiel 1	0,3	11
Verbindung von Beispiel 8	1,0	54
Verbindung von Beispiel 8	0,3	43
Verbindung von Beispiel 9	1,0	56
Verbindung von Beispiel 9	0,3	46
Verbindung von Beispiel 11	1,0	54
Verbindung von Beispiel 11	0,3	37
Verbindung von Beispiel 20	1,0	52
Verbindung von Beispiel 20	0,3	22
(Vergleichsverbindungen)		
BRL-34915 (siehe Formel A)	1,0	28
	0,3	16

**Ausführungsbeispiel (einschließlich Referenzen und Formulierungsbeispielen)**

Die Beispiele der vorliegenden Erfindung werden im Detail beschrieben. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

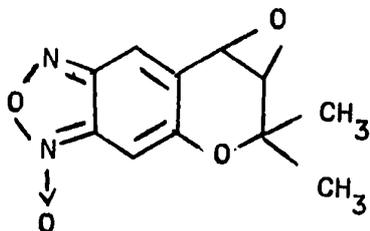
In den Referenzbeispielen und in den Beispielen der vorliegenden Erfindung bedeuten die Zeichen „NMR“ und „MS“ „Kernmagnetisches Resonanzspektrum“ und „Massenspektrum“.

\* Polyethylenglycol vom Molekulargewichtsbereich 380–420).

**Referenzbeispiel 1**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol-3-oxid

Zu einer Mischung von 4,41 g (18,9 mmol) 6-Amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-7-nitro-2H-benzo[b]pyran, 1,29 g (32 mmol) Natriumhydroxid, 400 ml Ethanol und 40 ml Wasser wurden langsam



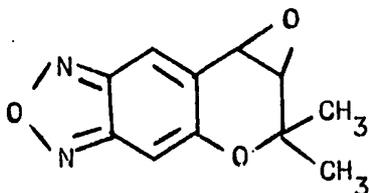
32,2 g (26 mmol) 6%iger Natriumhypochlorit-Lösung bei Raumtemperatur unter Rühren zugetropft.

Nach Beendigung der Reaktion wurde 1 Liter Salzlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Schichten wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand der Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan (1:2 v/v) als Elutionsmittel unterworfen, wobei 4,00 g (Ausbeute 92%) der beabsichtigten Verbindung erhalten wurden.

Gelbe Kristalle: F. 144 bis 145°C.

**Referenzbeispiel 2**

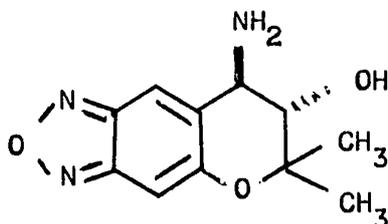
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 1,00 g (4,27 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano [2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol-3-oxid und 6 ml Benzen wurden unter Rühren bei 60°C innerhalb von 15 Minuten 0,80 ml (4,70 mmol) Triethylphosphit zugetropft. Dann wurde 3 Stunden lang gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand der Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan (1:1 v/v) als Elutionsmittel unterworfen, wobei 0,82 g der beabsichtigten Verbindung (Ausbeute 88%) erhalten wurden. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde aus Hexan unter Bildung gelber Kristalle umkristallisiert.  
F. 97 bis 99°C.

**Referenzbeispiel 3**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f]-[2,1,3]-benzoxadiazol



0,82 g 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano[2,3-f]-[2,1,3]-benzoxadiazol (3,8 mmol), gelöst in 25 ml ethanolischer  $\text{NH}_3$ -Lösung (16,7%ig) wurden in einem Druckglasrohr 48 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde der Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (5:1 v/v) unterworfen, wobei 0,77 g (Ausbeute 87%) der gewünschten Verbindung als brauner Feststoff erhalten wurden. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung rein in Form farbloser Kristalle erhalten wurde.

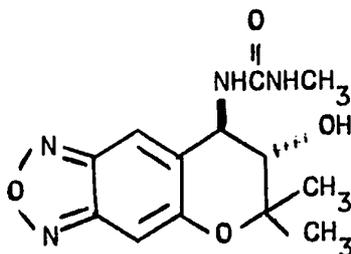
F. 223 bis 225°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm):

1,26 (3H), 1,49 (3H), 2,80–3,30 (5H), 3,33 (1H), 3,78 (1H), 6,82 (1H), 7,98 (1H)

MS: 133 (50%), 163 (100%), 235 ( $\text{M}^+$ , 3%)**Beispiel 1**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(3-methyl-ureido)-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,850 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 20 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 55  $\mu\text{l}$  (0,935 mmol) Methylisocyanat zugegeben, dann wurde 23 Stunden lang weitergerührt.

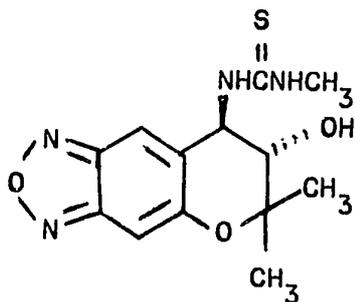
Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, es ergaben sich 227 mg (Ausbeute 92%) farblose Kristalle der gewünschten Verbindung.

F. 213 bis 215°C

MS: 44, 202 (30%), 274 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 6%)

**Beispiel 2**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(3-methyl-thioureido)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 20 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 68 mg (0,935 mmol) Methylisothiocyanat zugegeben, dann wurde 23 Stunden lang weitergerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 122 mg (Ausbeute 47%) der gewünschten Verbindung als farblose Kristalle.

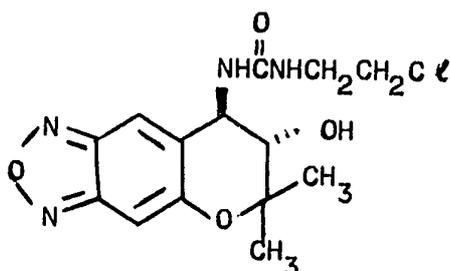
F. 213 bis 215°C

MS: 91 (62%), 202 (67%), 290, 308 (M<sup>+</sup>, 27%)

**Beispiel 3**

(Zwischenprodukt der Verbindung von Beispiel 3)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-[3-(2-chlor-ethyl)ureido]-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



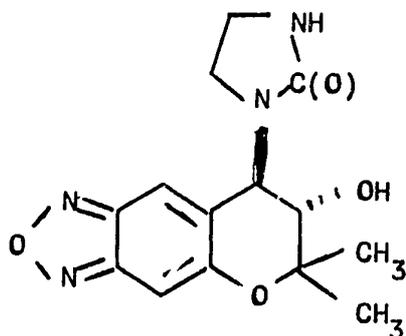
Zu einer Mischung von 400 mg (1,70 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 40 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 200 µl (1,87 mmol) 2-Chlor-ethylisocyanat gegeben, dann wurde 6 Stunden lang gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 480 mg (Ausbeute 83%) der gewünschten Verbindung als farblose Kristalle.

F. 178 bis 180°C

MS: 87 (57%), 163, 304 (78%), 340 (M<sup>+</sup>, 8%),

(Verbindung von Beispiel 3)

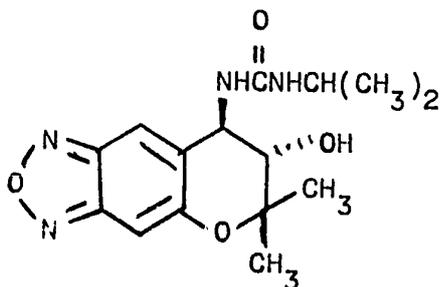
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



410 mg (1,2 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-[3-(2-chlorethyl)ureido]-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, oben dargestellt, wurden mit 3,32 g (24 mmol) Kaliumcarbonat, 400 mg (2,4 mmol) Kaliumiodid und 50 ml absoluten Acetons versetzt, dann wurde das Gemisch 13 Stunden lang unter Stickstoff gekocht (Rückfluß). Bei Raumtemperatur wurden Verunreinigungen abfiltriert; zum Rückstand, erhalten nach Eindampfen des Filtrats, wurde Ethylacetat gegeben, dann wurde mit Wasser und gesättigter, wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und ergab 102 mg (Ausbeute 34%) der reinen gewünschten Verbindung als farblose Kristalle.

**Beispiel 4**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(3-isopropyl-ureido)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



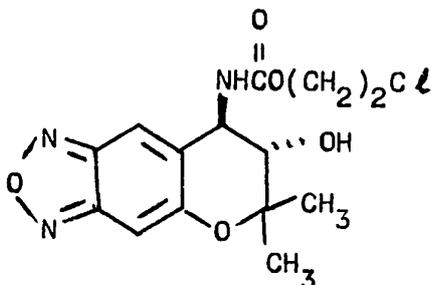
Zu einer Mischung von 200 mg (0,577 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 20 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 92  $\mu$ l (0,935 mmol) Isopropylisocyanat zugegeben, dann wurde 6 Stunden lang gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 120 mg (Ausbeute 44%) der gewünschten Verbindung als farblose Kristalle.

F. 201 °C bis 203 °C

MS: 43 (40%), 202, 302 (20%), 320 ( $M^+$ , 12%)**Beispiel 5**

(Zwischenprodukt der Verbindung von Beispiel 5)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-chlor-ethoxycarbonyl-amino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 400 mg (1,70 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 260  $\mu$ l (1,87 mmol) Triethylamin und 40 mg Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 193  $\mu$ l (1,87 mmol) Chlorameisensäure-(2-chlor-ethylester) gegeben, dann wurde 21 Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert und ergab 507 mg (Ausbeute 87%) der gewünschten Verbindung als blaßgelbe Kristalle.

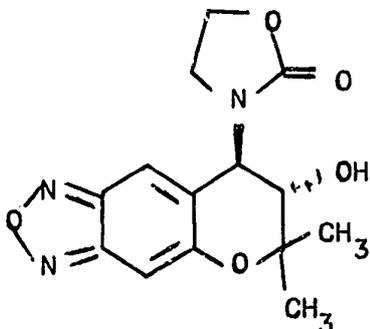
F. 164 °C bis 166 °C

MS: 133 (48%), 235, 307 ( $M^+$ , 25%)

(Verbindung von Beispiel 5)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

400 mg (1,17 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-chloroethoxycarbonylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, erhalten wie oben, wurden mit 3,24 g (23,4 mmol) Kaliumcarbonat,



388 mg (2,34 mmol) Kaliumiodid und 50 ml absoluten Acetons versetzt, dann wurde das Reaktionsgemisch 26 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt (Stickstoffatmosphäre). Bei Raumtemperatur wurde dann unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat versetzt, dreimal Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (10:1 v/v) als Elutionsmittel unterworfen und ergab 339 g (Ausbeute 94%) der gewünschten Verbindung als braunen Feststoff. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und ergab gelbe Kristalle.

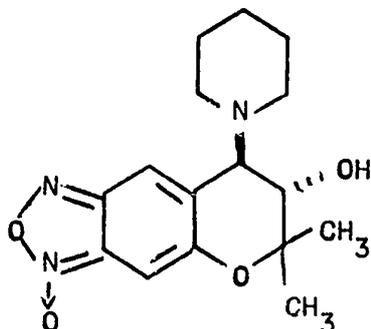
F. 177,5 °C bis 180 °C

MS: 43 (25%), 272, 287 (65%), 305 ( $M^+$ , 8%)

**Beispiel 6**

(Zwischenprodukt der Verbindung von Beispiel 6)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-piperidino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol-3-oxid

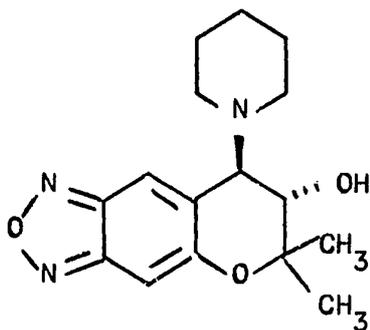


Zu einer Mischung von 924 mg (2,88 mmol) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-piperidino-6-amino-7-nitro-2H-benzo[b]-pyran, 0,7 ml einer 50%igen wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung, 4 ml Dichlormethan und 10 mg Tetrabutylammoniumbromid wurden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 4,97 g (4,03 mmol) einer 6%igen wäßrigen Natriumhypochlorit-Lösung versetzt, dann ließ man noch 9 Stunden reagieren. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die Wasserschicht wurde zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylchlorid-Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan (1:3 v/v) als Elutionsmittel unterworfen und ergab 297 mg (Ausbeute 43%) der gewünschten Verbindung als Öl. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde in Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure und absolutem Ether versetzt; das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung wurde in Form gelber Kristalle erhalten.

F. 210°C bis 213°C

(Verbindung von Beispiel 6)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-piperidino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



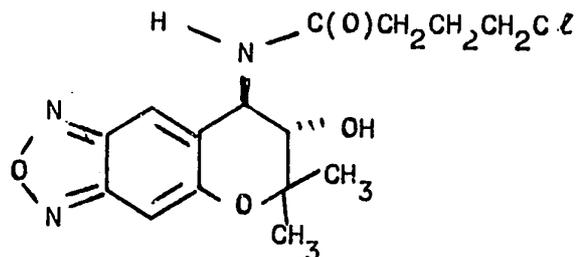
Eine Mischung von 297 mg (0,93 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-piperidino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol-3-oxid, 6 ml Ethylenglycol und 60 mg (0,93 mmol)  $\text{NaN}_3$  wurde auf 140°C erhitzt und 1,2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Chloroform-Extrakte über wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan (1:3 v/v) als Elutionsmittel unterworfen, die 84 mg (Ausbeute 30%) der gewünschten Verbindung als Öl ergab. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde in Ethanol-Diethylether gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung als blaßgelbe Kristalle erhalten wurde.

F. 202°C bis 205°C

**Beispiel 7**

(Zwischenprodukt der Verbindungen von Beispiel 7 und 8)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(4-chlor-butylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

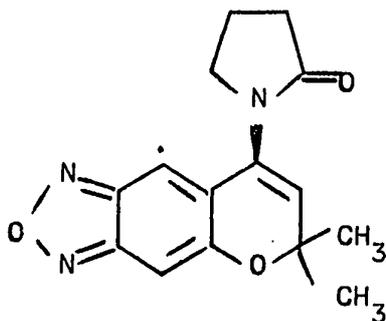


Zu einer Mischung von 80 mg (0,34 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 14 mg (0,374 mmol) Natriumhydroxid, 6 ml Methylchlorid und 3 ml Wasser wurden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 42  $\mu$ l (0,374 mmol) 4-Chlor-butrylchlorid versetzt, dann wurde 30 Minuten weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Methylchlorid-Schicht abgetrennt, und die Wasserschicht wurde zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylchlorid-Extrakte wurden mit verdünnter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung in der genannten Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand einer präparativen Dünnschichtchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (10:1 v/v) als Entwicklungslösungsmittel unterworfen, die 194 mg (Ausbeute 37%) der gewünschten Verbindung ergab. Blaßgelbe Kristalle.

F. 160°C bis 161°C

(Verbindung von Beispiel 7)

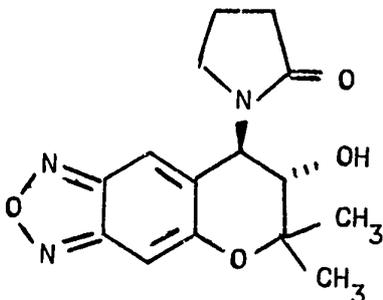
6,6-Dimethyl-8-(2-oxo-pyrrolidino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung aus 116 mg 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(4-chlor-butrylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 940 mg Kaliumcarbonat und 113 mg Kaliumiodid wurde in 20 ml Aceton suspendiert und 24 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden Verunreinigungen unter Saugen abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (5:1 v/v) als Elutionsmittel unterworfen und ergab die gewünschte Verbindung. Die erhaltene Verbindung wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab 72 mg (Ausbeute 74%) der reinen, gewünschten Verbindung als farblose Kristalle. F. 238°C bis 240°C

#### Beispiel 8

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-oxo-pyrrolidino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung von 150 mg (0,441 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(4-chlor-butrylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 1,22 g (8,83 mmol) Kaliumcarbonat und 146 mg (0,882 mmol) Kaliumiodid wurde in 20 ml Aceton suspendiert und 17 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde dann mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des erhaltenen Produktes über wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen wurden 33 mg (Ausbeute 25%) des gewünschten Produktes als farblose Kristalle erhalten.

F. 242°C bis 244°C

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

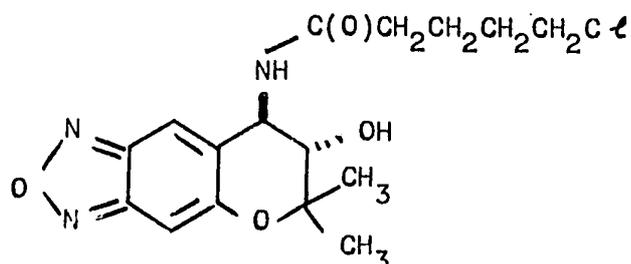
1,35 (3H), 1,54 (3H), 1,94–2,73 (4H), 3,05–3,61 (3H), 3,77 (1H), 5,33 (1H), 6,97 (1H), 7,39 (1H)

MS: 86 (100%), 270 (95%), 285 (60%), 303 (M<sup>+</sup>, 12%)

**Beispiel 9**

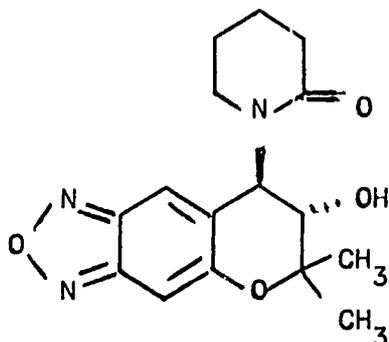
(Zwischenprodukt der Verbindung von Beispiel 9)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(5-chlor-pentanoylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 37 mg (0,94 mmol) Natriumhydroxid wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus 10 ml Chloroform und 5 ml Wasser gelöst und mit 120 µl (0,94 mmol) 5-Chlor-pentanoylchlorid versetzt. Nach 15 Minuten langem Rühren des Reaktionsgemisches wurde die Chloroform-Schicht abgetrennt, und die Wasserschicht wurde zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Schichten wurden mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (10:1 v/v) als Elutionsmittel unterworfen und ergab 56 mg der gewünschten Verbindung als Kristalle (Ausbeute 16%). Die erhaltene Verbindung wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial für Beispiel 9 benutzt. (Verbindung von Beispiel 9)

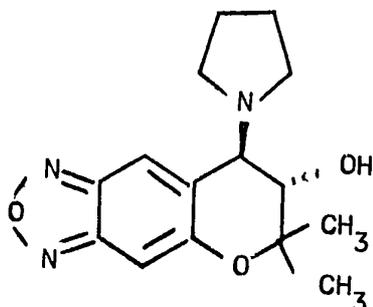
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-oxo-piperidin-1-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung aus 56 mg 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(5-chlor-pentanoylamino)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 440 mg (3,16 mmol) Kaliumcarbonat und 52 mg (0,316 mmol) Kaliumiodid wurde in 10 ml Aceton suspendiert und 22 Stunden lang unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unlösliches Material abfiltriert, und das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand einer präparativen Dünnschichtchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (10:1 v/v) unterworfen und ergab 30 mg (Ausbeute 54%) der gewünschten Verbindung. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde aus einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch umkristallisiert und ergab blaßgelbe Kristalle. F. 192°C bis 194°C

**Beispiel 10**

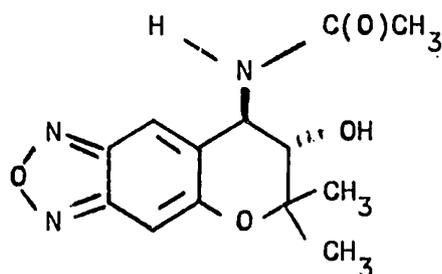
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-pyrrolidino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung von 150 mg (0,687 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 63 µl (0,756 mmol) Pyrrolidin und 2 ml Ethanol wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand einer präparativen Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (1:1 v/v) als Entwicklungslösungsmittel unterworfen und ergab 120 mg (Ausbeute 60%) der gewünschten Verbindung. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde in absolutem Ether gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und ergab das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung als blaßgelbe Kristalle. F. 208°C bis 209°C

**Beispiel 11**

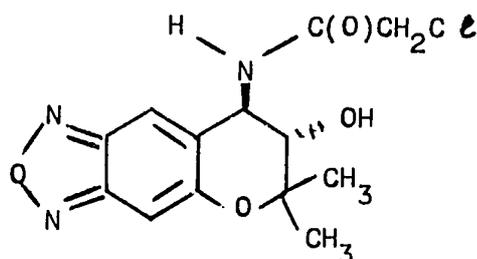
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-acetylamino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,850 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 128  $\mu$ l (0,917 mmol) Triethylamin und 17 ml Methylenchlorid wurden unter Rühren bei 0°C 128  $\mu$ l (0,917 mmol) Acetylchlorid gegeben, dann wurde 30 Minuten lang weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die ausgefallenen Kristalle filtriert. Die Kristalle wurden nacheinander mit Methylenchlorid und Wasser gewaschen und bei 80°C im Vakuum getrocknet, wobei 223 mg (Ausbeute 88%) der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Weiter wurde das Filtrat dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und ergab 7 mg der gewünschten Verbindung als blaßgelbe, nadelähnliche Kristalle.  
F. 241,0°C bis 242,0°C

**Beispiel 12**

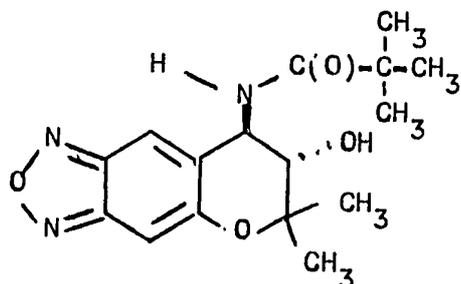
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-chloroacetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung von 200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 130  $\mu$ l (0,935 mmol) Triethylamin und 20 ml Methylenchlorid wurde mit 74  $\mu$ l (0,935 mmol) Chloroacetylchlorid unter Rühren bei Raumtemperatur versetzt, anschließend wurde weitere 30 Minuten gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die ausgefallenen Kristalle durch Filtrieren abgetrennt, es wurden 201 mg (Ausbeute 76%) der gewünschten Verbindung erhalten. Farblose Kristalle.  
F. 232,0°C bis 234,0°C

**Beispiel 13**

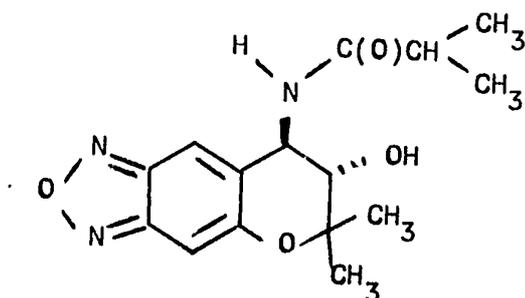
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-pivaloylamino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 130  $\mu$ l (0,935 mmol) Triethylamin und 20 ml Methylenchlorid wurden 115  $\mu$ l (0,935 mmol) Pivaloylchlorid (Trimethylacetylchlorid) unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben, anschließend wurde weitere 3,5 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, es wurden 191 mg der reinen gewünschten Verbindung erhalten (Ausbeute 70%). Blaßgelbe Kristalle.  
F. 213,0°C bis 214,0°C

**Beispiel 14**

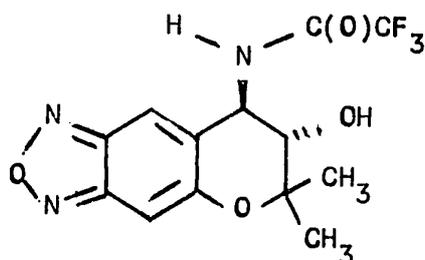
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-isobutyrylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 130  $\mu$ l (0,935 mmol) Triethylamin und 20 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 98  $\mu$ l (0,935 mmol) Isobutyrylchlorid gegeben, anschließend wurde weitere 4 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden nach Umkristallisieren aus Ethanol 109 mg (Ausbeute 42%) der reinen gewünschten Verbindung erhalten. Blaßgelbe Kristalle.  
F. 194,0°C bis 196,5°C

**Beispiel 15**

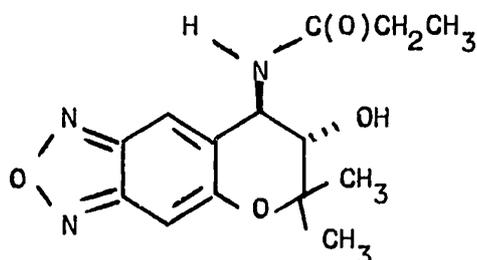
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-trifluoracetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung von 300 mg (1,28 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 3 ml Pyridin wurde mit 180  $\mu$ l (1,28 mmol) wasserfreier Trifluoressigsäure innerhalb von 3 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand einer Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat-Hexan (10:1 v/v) als Elutionsmittel unterworfen und ergab 124 mg (Ausbeute 29%) der gewünschten Verbindung. Ein Teil der erhaltenen Verbindung wurde aus Ethanol zu der reinen gewünschten Verbindung umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle.  
F. 257,0°C bis 259,0°C

**Beispiel 16**

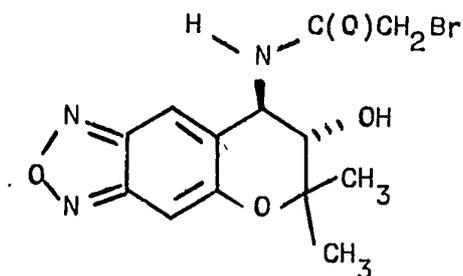
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-propionylamino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu einer Mischung von 200 mg (0,85 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 130  $\mu$ l (0,935 mmol) Triethylamin und 20 ml Methylchlorid wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 81  $\mu$ l (0,935 mmol) Propionylchlorid zugegeben, anschließend wurde weitere 6 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert und ergab 77 mg (Ausbeute 31%) der gewünschten reinen Verbindung.  
Blaßgelbe Kristalle.  
F. 203,0°C bis 205,0°C

**Beispiel 17**

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-bromacetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

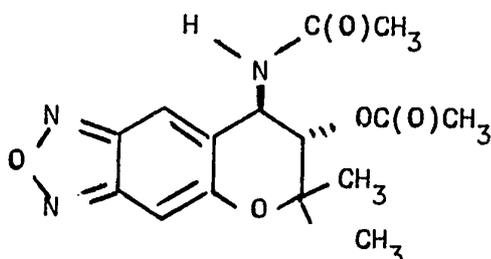


Zu einer Mischung von 180 mg (0,765 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-amino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 117  $\mu$ l (0,842 mmol) Triethylamin und 20 ml Methylenchlorid wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 73  $\mu$ l (0,842 mmol) Bromacetylchlorid gegeben, anschließend wurde eine weitere Stunde gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, es ergaben sich 199 mg (Ausbeute 73%) der gewünschten Verbindung. Farblose Kristalle.

F. 214,0°C bis 217,0°C

**Beispiel 18**

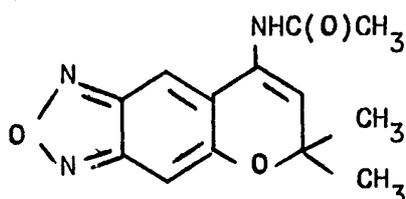
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-acetoxy-8-acetylamino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Eine Mischung von 100 mg (0,36 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-acetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 2 ml Pyridin und 34  $\mu$ l (0,36 mmol) Acetanhydrid wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert und ergab 58 mg (Ausbeute 26%) der gewünschten Verbindung. Blaßgelbe Kristalle. F. 236,0°C bis 238,5°C

**Beispiel 19**

6,6-Dimethyl-8-acetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

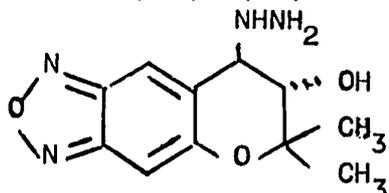


Zu einer Mischung aus 80 mg (0,289 mmol) 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-acetylamino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol und 5 ml absoluten Tetrahydrofurans wurden 25 mg Natriumhydrid (Öl, Gehalt über 55%) unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Danach wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Schichten wurden nacheinander mit 0,5 n Salzsäure, Wasser und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand einer fraktionierten Dünnschicht-Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat-Methanol (10:1 v/v) unterworfen und ergab 24 mg (Ausbeute 32%) der gewünschten Verbindung. Die erhaltene Verbindung wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab die reine gewünschte Verbindung. Blaßgelbe Kristalle. F. 218,0°C bis 220,0°C

**Beispiel 20**

(Zwischenprodukt 1 der Verbindung von Beispiel 20)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-hydrazino-6H-pyrano-[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

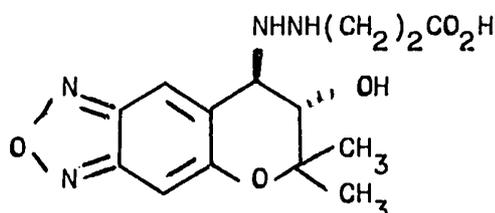


Zu 1,0g 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7,8-epoxy-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol wurden 10ml Ethanol und 250mg Hydrazinhydrat gegeben, dann wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde Ethylacetat zugegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und lieferten das Zwischenprodukt 1 als blaßgelbe Kristalle. (1,0g, Ausbeute 89%).

F. 126,0°C bis 127,0°C

(Zwischenprodukt 2 der Verbindung von Beispiel 20)

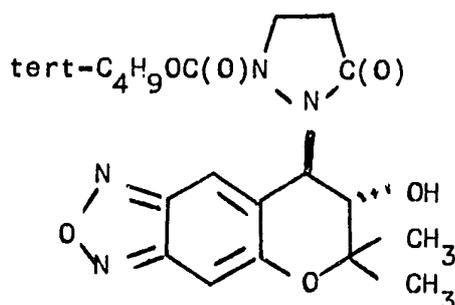
7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-[2-(2-carboxy-ethyl)-hydrazino]-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu 1,0g 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-hydrazino-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol wurden 10ml Ethanol und 300mg Ethylacrylat gegeben, dann wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit 10ml Ethanol und 3ml in Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 5%iger Salzsäure auf einen pH 2 bis 3 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Chloroform-Ethylacetat (1:1 v/v) aufgenommen, und die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben das Zwischenprodukt 2 als blaßgelbe Kristalle (250mg, Ausbeute 20%).

(Zwischenprodukt 3 der Verbindung von Beispiel 20)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-tert-butoxycarbonyl-5-oxo-pyrazolidin-1-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol

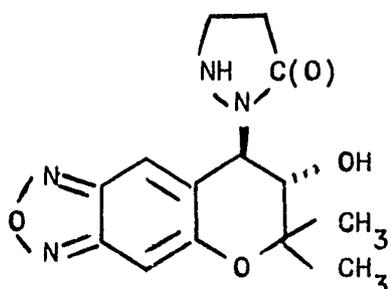


Zu einer Mischung von 250mg 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-[2-(2-carboxy-ethyl)hydrazino]-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol, 10ml Chloroform und 100mg Triethylamin wurden innerhalb einer Stunde unter Rühren bei Raumtemperatur 200mg Di-tert-butylcarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20ml gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 2ml Acetanhydrid und 100mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 10 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, es wurde mit 30ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat-Diethylether (1:1 v/v) versetzt, die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben das Zwischenprodukt 3 als blaßgelbe Kristalle (200mg, Ausbeute 65%).

F. 190,0°C bis 191,0°C

(Verbindung von Beispiel 20)

7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(5-oxo-pyrazolidin-1-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol



Zu 200mg 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(2-tert-butoxycarbonyl-5-oxo-pyrazolidin-1-yl)-6H-pyrano[2,3-f][2,1,3]-benzoxadiazol wurden unter Eiskühlung 2ml Trifluoressigsäure zugegeben, dann wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat-Diethylether versetzt, die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben die gewünschte Verbindung als farblose Kristalle (130mg, Ausbeute 84%).

F. 230,0-233,0°

**Formulierungsbeispiel 1**

Tabletten

Verbindung von Beispiel 8	10 g
Lactose	260 g
kristallines Cellulosepulver	600 g
Maisstärke	350 g
Hydroxypropyl-cellulose	100 g
CMC-Ca*	150 g
Magnesiumstearat	30 g

---

Total 1 500 g

(\*Carboxymethyl-cellulose, Ca-Salz)

Die obigen Komponenten wurden mit Hilfe der üblichen Methoden gemischt und dann tablettiert zu 10000 Tabletten, von denen jede 1 mg des Wirkstoffes enthält.

**Formulierungsbeispiel 2**

Kapseln

Verbindung von Beispiel 8	10 g
Lactose	440 g
kristallines Cellulosepulver	1 000 g
Magnesiumstearat	50 g

---

Total 1 500 g

Die obigen Komponenten wurden durch eine der üblichen Methoden gemischt und dann in Gelatinekapseln gepackt, dabei wurden 10000 Kapseln erhalten, von denen jede 1 mg Wirkstoff enthält.

**Formulierungsbeispiel 3**

Weichkapseln

Verbindung von Beispiel 8	10 g
PEG (Polyethylenglycol) 400	479 g
Triglycerid aus gesättigter Fettsäure	1 500 g
Pfefferminzöl	1 g
Polysorbat 80	10 g

---

Total 2 000 g

Die obigen Komponenten wurden gemischt und durch eine der üblichen Methoden in Weichgelatinekapseln Nr.3 gepackt, dabei wurden 10000 Weichkapseln erhalten, von denen jede 1 mg Wirkstoff enthält.

**Formulierungsbeispiel 4**

Salbe

Verbindung von Beispiel 8	1,0 g
flüssiges Paraffin	10,0 g
Cetanol	20,0 g
weiße Vaseline	68,4 g
Ethylparaben	0,1 g
L-Menthol	0,5 g

---

Total 100,0 g

Die obigen Komponenten wurden durch eine der üblichen Methoden gemischt, wodurch eine 1%ige Salbe erhalten wurde.

**Formulierungsbeispiel 5**

Suppositorien

Verbindung von Beispiel 8	1 g
Witepsol H 15*	478 g
Witepsol W 35*	520 g
Polysorbat 80	1 g

---

Total 1 000 g

(\* Handelsmarke für Triglycerid-Verbindung)

Die obigen Komponenten wurden durch eine der üblichen Methoden schmelzgemischt und in Suppositorien-Formen gegossen, gefolgt von Abkühlung zur Verfestigung, dabei wurden 1000 Suppositorien von 1 g Gewicht erhalten, von denen jedes 1 mg Wirkstoff enthält.

**Formulierungsbeispiel 6**

Injektionsformulierung

Verbindung von Beispiel 8	1 mg
destilliertes Wasser zur Injektionsformulierung	50 ml

Die Formulierung wurde durch Auflösen der Verbindung in dem destillierten Wasser hergestellt, wann immer es erforderlich war.