

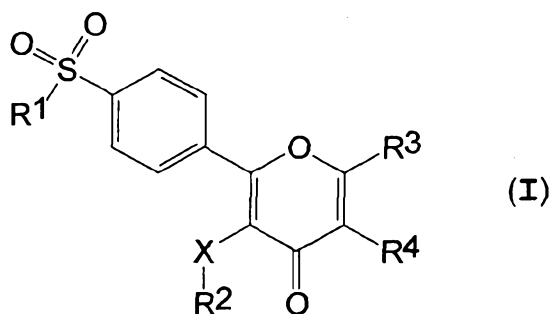
AZ

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2-Fenil-pirán-4-on-származékok

A találmány tárgyát az



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok – ahol

R^1 alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 hidrogénatom vagy alkilcsoport;


R^2 alkil-, cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidro-naftil-, indanil-csoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

R^3 alkil-, hidroxi-metil-, alkoxi-metil-, alkenil-oxi-metil-, cikloalkoxi-metil-, cikloalkil-metoxi-metil-, benzil-oxi-metil-, hidroxi-karbonil-, nitril-, trifluor-metil-, difluor-metil- vagy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinilcsoport vagy halogénatom; és

X egyes kötés, oxigén-, kénatom vagy metilén-csoport –

és gyógyászatilag elfogadható sóik, előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

fell 6600 2003 JÚN 25 / iπ!


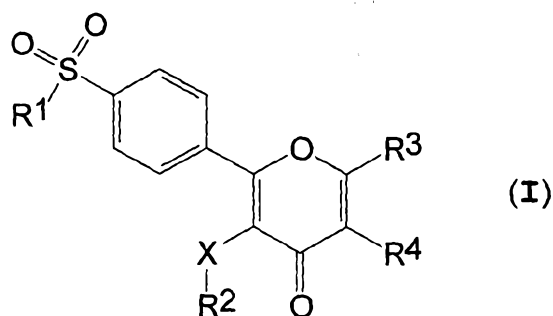
2-Fenil-pirán-4-on-származékok**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát új, terápiásan alkalmazható 2-fenil-pirán-4-on-származékok, az előállításukra szolgáló eljárások és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Ismert, hogy a ciklooxygenáz enzim (COX) nem-szelektív gátlása megakadályozza a prosztaglandinok gyulladással kapcsolatos, a ciklooxygenáz-2 (COX-2) által mediált túltermelődését, ugyanakkor megfosztja a szöveteket a prosztaglandinnak attól az alapszintjétől is, ami bizonyos szövetek egészségéhez szükséges, és ezt nagyrészt a ciklooxygenáz-1 (COX-1) mediálja. A nem-szteroid gyulladásgátló szerek a COX nem-szelektív inhibitorai, ezért mellékhatásaik vannak, például a vese vérellátásának csökkenése, a trombocita-tevékenység csökkenése, emésztési zavarok és gyomorfekély.

Most azt találtuk, hogy bizonyos 2-fenil-pirán-4-on-származékok szelektíve gátolják a COX-2-t a COX-1-gyel szemben, így felhasználhatók COX-2-mediált betegségek – például gyulladás, fájdalom, láz és mellékhatásként lázzal járó asztma – kezelésére

Tehát a találmány tárgyát



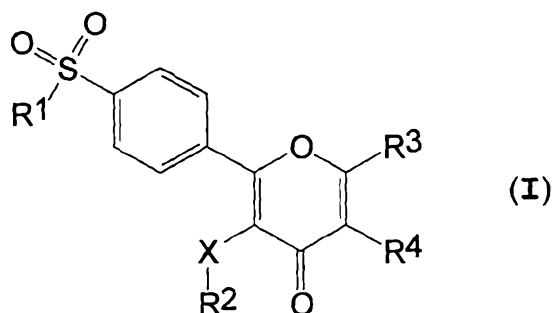
általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok – amely képletben R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

- R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;
- R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxi-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy R^7 -COO-CH₂- általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, vagy halogénatom; és
- X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport -

és gyógyászatilag elfogadható sóik képezik.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületben R^3 jelentése alkenil-oxi-metil-csoport, akkor az rendszerint egy alkenil-metoxil-metil-csoport.

A találmány egyik előnyös megvalósítását képezik az olyan



általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik,

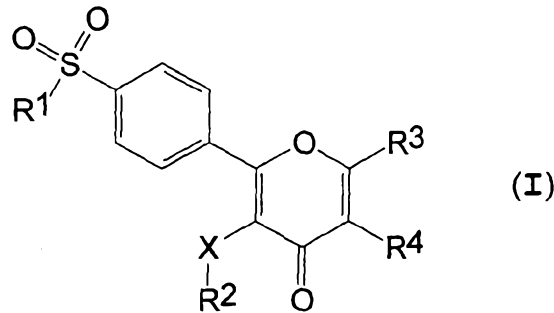
amelyekben

- R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;
- R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, vagy halogénatom; és
- X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport;

azzal a feltétellel, hogy ha R^4 jelentése hidrogénatom, akkor R^3 jelentése alkenil-metoxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-csoport, vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport.

Ebben az előnyös megvalósításban ha R^3 jelentése alkenil-oxil-metil-csoport, akkor az rendszerint egy alkenil-metoxil-metil-csoport.

A találmány egy másik előnyös megvalósítását képezik az olyan



általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

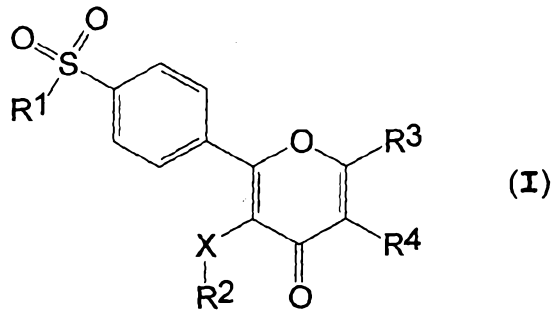
R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése alkil-, alkenil-, alkinilcsoport vagy halogénatom;
és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport.

Ebben az előnyös megvalósításban ha R^3 jelentése alkenil-oxi-metil-csoport, akkor az rendszerint egy alkenil-metoxi-metil-csoport.

A találmány egy további előnyös megvalósítását képezik az olyan



általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

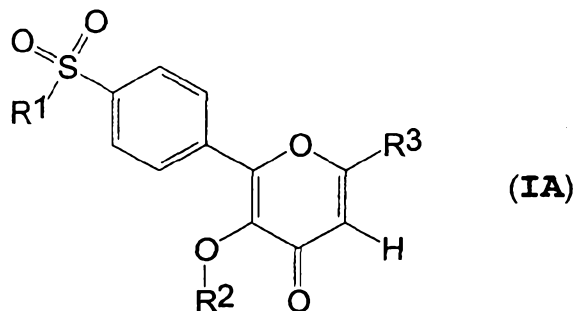
R^3 jelentése alkenil-oxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxi-metil-csoport vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom; és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport.

Ebben a további előnyös megvalósításban ha R^3 jelentése alkenil-oxi-metil-csoport, akkor az rendszerint egy alkenil-metoxi-metil-csoport.

A találmány egy további előnyös megvalósítását képezik az olyan



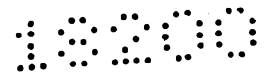
általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyekben

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport;

R^2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, 3-7 szénatomos cikloalkoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport;

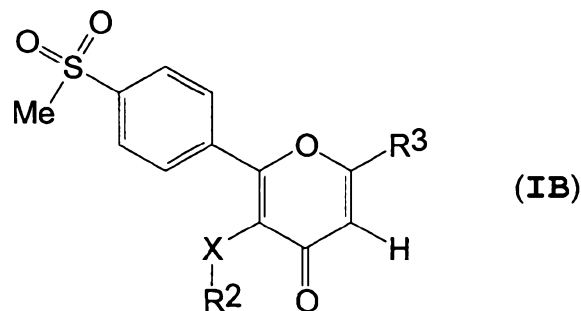
azzal a feltétellel, hogy ha R^3 jelentése metilcsoport, akkor R^2 jelentése (a) fenilcsoport, amely a trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoportok közül választott legalább egy szubsztituenst hordoz, (b) monoszubsztituált fenilcsoport, melynek a 3-helyén egy halogénatom vagy egy alkilcsoport



van, vagy a 2-helyén egy brómatom vagy egy alkilcsoport van, (c) két vagy több szubsztituenszt hordozó fenilcsoport, melynek legalább az egyik szubsztituense egy brómatom, vagy a 2- vagy 4-helyén egy alkilcsoport van jelen, vagy (d) 3-metil-4-fluor-fenil-csoport.

Az (IA) általános képletű vegyületekben R^1 jelentése tipikusan metilcsoport. Továbbá ha R^3 jelentése metilcsoport, akkor R^2 jelentése tipikusan fenilcsoport, amely legalább egy, a trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoport közül választott csoporttal szubsztituált; azzal a feltétellel, hogy a szubsztituens előnyösen hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoport.

A találmány további tárgyát képezik az



általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyekben

R^2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált; és



R^3 jelentése alkil-, hidroxil-, alkoxil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, benzil-oxil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületekben R^3 jelentése tipikusan hidroxil-, metoxil-, etoxil-, propoxil-, izopropoxil-, difluor-metil-, hidroxil-karbonil-, ciklopropoxil- vagy ciklobutoxil-metil-csoport.

Az $R^1 - R^7$ szubsztituensekkel kapcsolatban említett alkilcsoportok és például az alkoxil-, hidroxil-alkil-, mono- vagy dialkil-amino-csoportok alkilrészei rendszerint kis szénatomszámúak, vagyis 1-6, előnyösen 1-4 szénatomosak, és a szénhidrogénlánc elágazó vagy egyenes. Előnyös alkilcsoportok és a megfelelő helyeken előnyös alkilrészek például a metil-, etil-, propilcsoport - beleértve az izopropilcsoportot - és a butilcsoport, beleértve a n-butil-, terc-butil- és szek-butil-csoportot.

Ha a fenilgyűrű egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-alkil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált, akkor 1, 2, 3, 4 vagy 5, előnyösen 1, 2 vagy 3, a fent felsoroltak közül egymástól függetlenül választott szubsztituensek hordozhat. Ez azt jelenti, hogy az X szubsztituenshez vagy a pirán-4-on-gyűrűhöz az 1-helyen kapcsolódó fenilgyűrű a fennmaradt helyek bármelyikén, vagyis a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-helyen lehet szubsztituálva. A többszörösen szubsztituált fenilgyűrű a helyek bármely kombinációjában hordozhatja szubsztituenseit, például a diszubsztituált fenilgyűrű szubsztituensei

elhelyezkedhetnek a 2- és 3-, 2- és 4-, 2- és 5-, 2- és 6-, 3- és 4- vagy 3- és 5-helyen.

Különösen előnyös, ha R^2 egy elágazó láncú alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoportot, szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, előnyösen metilcsoporttal, és/vagy alkoxi-, előnyösen metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent. A halogénatomokat előnyösen a fluor-, klór- vagy brómatomok közül választjuk.

R^2 jelentése előnyösen szubsztituálatlan vagy 1, 2 vagy 3, még előnyösebben 1 vagy 2 szubsztituenset hordozó fenilcsoport. A szubsztituenseket előnyösen egymástól függetlenül választjuk a metilcsoport, a klór-, bróm- és fluoratomok közül. Ha R^2 jelentése egy vagy több halogénatommal és/vagy alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, akkor a szubsztituensek egyike előnyösen a fenilcsoport 2- vagy 3-helyén található.

A vegyületek egyik előnyös csoportjában R^2 jelentése szubsztituálatlan vagy olyan fenilcsoport, amely a fluor-, klór- és brómatom közül választott egyetlen szubsztituenssel vagy egy metilcsoporttal, vagy a fluor-, klór- és brómatomok közül választott két azonos vagy különböző halogénatommal szubsztituált.

R^1 jelentése a többi csoporttól függetlenül előnyösen szubsztituálatlan alkil-, például metil-, etil-, propil- vagy butil- még előnyösebben metilcsoport, vagy aminocsoport (vagyis a fenti képletben R^5 és R^6 egyaránt hidrogénatomot jelent).

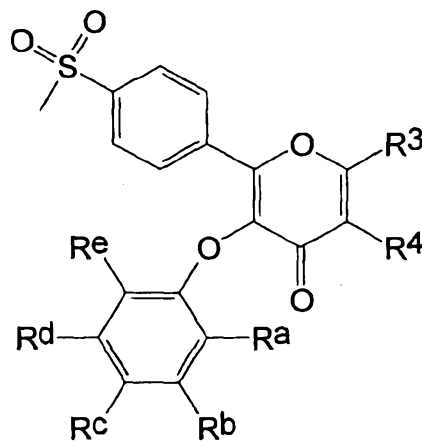
Ugyancsak előnyös, ha R^3 jelentése a szubsztituensstől függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport - például metil-, etil-,

propil- vagy izopropilcsoport, ciano-, hidroximetil-, metoximetil-, etoximetil-, propoximetil-, izopropoximetil-, difluorimetil-, propeniloximetil-, hidroxikarbonil-, ciklopropoximetil-, ciklobutoximetil-, ciklopropilmetoximetil-, ciklobutilmetoximetil- vagy $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-$ képletű csoport.

R^4 jelentése előnyösen alkilcsoport – például metil- vagy etilcsoport –, alkenil-, például vinilcsoport, alkinil-, például etinilcsoport, halogén-, például klór- vagy brómatom vagy hidrogénatom.

X jelentése a többi szubsztituenstől függetlenül előnyösen egyes kötés, oxigénatom vagy metilénecsoport, még előnyösebben egyes kötés vagy oxigénatom, a legelőnyösebben oxigénatom.

Speciális példák a találmány szerinti 2-fenil-pirán-4-on-származékokra:



R^3	R^4	R^a	R^b	R^c	R^d	R^e
Me	H	H	Br	H	H	H
Me	H	Br	H	H	H	H
Me	H	H	Me	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	H	F	H	H
Me	H	Me	H	Cl	H	H
Me	H	F	H	Me	H	H
Me	H	Cl	H	Me	H	H



Me	H	H	Me	F	H	H
Me	H	H	F	Me	H	H
Me	H	H	Cl	Me	H	H
Me	H	F	H	Br	H	H
Me	H	Cl	H	Br	H	H
Me	H	Br	H	Br	H	H
Me	Cl	H	H	H	H	H
Me	Cl	H	H	F	H	H
Me	Cl	H	F	H	H	H
Me	Cl	F	H	H	H	H
Me	Cl	H	H	Cl	H	H
Me	Cl	H	Cl	H	H	H
Me	Cl	Cl	H	H	H	H
Me	Cl	H	H	Br	H	H
Me	Cl	H	Br	H	H	H
Me	Cl	Br	H	H	H	H
Me	Cl	H	H	Me	H	H
Me	Cl	H	Me	H	H	H
Me	Cl	Me	H	H	H	H
Me	Cl	F	H	F	H	H
Me	Cl	F	H	H	F	H
Me	Cl	H	F	F	H	H
Me	Cl	F	H	H	H	F
Me	Cl	Cl	H	Cl	H	H
Me	Cl	Cl	H	H	Cl	H
Me	Cl	H	Cl	Cl	H	H
Me	Cl	Cl	H	H	H	Cl
Me	Cl	F	H	Cl	H	H
Me	Cl	Cl	H	F	H	H
Me	Cl	F	H	Br	H	H
Me	Cl	Br	H	F	H	H
Me	Cl	H	Cl	F	H	H
Me	Cl	H	F	Cl	H	H
Me	Cl	F	H	Me	H	H
Me	Cl	Cl	H	Me	H	H
Me	Cl	Me	H	F	H	H
Me	Cl	Me	H	Cl	H	H
Me	Cl	H	Me	F	H	H
Me	Cl	H	Me	Cl	H	H
Me	Cl	H	F	Me	H	H
Me	Cl	H	Cl	Me	H	H
Me	Br	H	H	H	H	H
Me	Br	H	H	F	H	H



Me	Br	H	F	H	H	H
Me	Br	F	H	H	H	H
Me	Br	H	H	Cl	H	H
Me	Br	H	Cl	H	H	H
Me	Br	Cl	H	H	H	H
Me	Br	H	H	Br	H	H
Me	Br	H	Br	H	H	H
Me	Br	Br	H	H	H	H
Me	Br	H	H	Me	H	H
Me	Br	H	Me	H	H	H
Me	Br	Me	H	H	H	H
Me	Br	F	H	F	H	H
Me	Br	F	H	H	F	H
Me	Br	H	F	F	H	H
Me	Br	F	H	H	H	F
Me	Br	Cl	H	Cl	H	H
Me	Br	Cl	H	H	Cl	H
Me	Br	H	Cl	Cl	H	H
Me	Br	Cl	H	H	H	Cl
Me	Br	F	H	Cl	H	H
Me	Br	Cl	H	F	H	H
Me	Br	F	H	Br	H	H
Me	Br	Br	H	F	H	H
Me	Br	H	Cl	F	H	H
Me	Br	H	F	Cl	H	H
Me	Br	F	H	Me	H	H
Me	Br	Cl	H	Me	H	H
Me	Br	Me	H	F	H	H
Me	Br	Me	H	Cl	H	H
Me	Br	H	Me	F	H	H
Me	Br	H	Me	Cl	H	H
Me	Br	H	F	Me	H	H
Me	Br	H	Cl	Me	H	H
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Me	H	H	F	H	H
Me	Me	H	F	H	H	H
Me	Me	F	H	H	H	H
Me	Me	H	H	Cl	H	H
Me	Me	H	Cl	H	H	H
Me	Me	Cl	H	H	H	H
Me	Me	H	H	Br	H	H
Me	Me	H	Br	H	H	H
Me	Me	Br	H	H	H	H



Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	F	H	F	H	H
Me	Me	F	H	H	F	H
Me	Me	H	F	F	H	H
Me	Me	F	H	H	H	F
Me	Me	Cl	H	Cl	H	H
Me	Me	Cl	H	H	Cl	H
Me	Me	H	Cl	Cl	H	H
Me	Me	Cl	H	H	H	Cl
Me	Me	F	H	Cl	H	H
Me	Me	Cl	H	F	H	H
Me	Me	F	H	Br	H	H
Me	Me	Br	H	F	H	H
Me	Me	H	Cl	F	H	H
Me	Me	H	F	Cl	H	H
Me	Me	F	H	Me	H	H
Me	Me	Cl	H	Me	H	H
Me	Me	Me	H	F	H	H
Me	Me	Me	H	Cl	H	H
Me	Me	H	Me	F	H	H
Me	Me	H	Me	Cl	H	H
Me	Me	H	F	Me	H	H
Me	Me	H	Cl	Me	H	H
Me	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
Me	CH=CH ₂	H	H	F	H	H
Me	CH=CH ₂	H	F	H	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	H	H	H
Me	CH=CH ₂	H	H	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Cl	H	H	H
Me	CH=CH ₂	Cl	H	H	H	H
Me	CH=CH ₂	H	H	Br	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Br	H	H	H
Me	CH=CH ₂	Br	H	H	H	H
Me	CH=CH ₂	H	H	Me	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Me	H	H	H
Me	CH=CH ₂	Me	H	H	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	F	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	H	F	H
Me	CH=CH ₂	H	F	F	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	H	H	F
Me	CH=CH ₂	Cl	H	Cl	H	H



Me	CH=CH ₂	Cl	H	H	Cl	H
Me	CH=CH ₂	H	Cl	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	Cl	H	H	H	Cl
Me	CH=CH ₂	F	H	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	Cl	H	F	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	Br	H	H
Me	CH=CH ₂	Br	H	F	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Cl	F	H	H
Me	CH=CH ₂	H	F	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	F	H	Me	H	H
Me	CH=CH ₂	Cl	H	Me	H	H
Me	CH=CH ₂	Me	H	F	H	H
Me	CH=CH ₂	Me	H	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Me	F	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Me	Cl	H	H
Me	CH=CH ₂	H	F	Me	H	H
Me	CH=CH ₂	H	Cl	Me	H	H
Me	Et	H	H	H	H	H
Me	Et	H	H	F	H	H
Me	Et	H	F	H	H	H
Me	Et	F	H	H	H	H
Me	Et	H	H	Cl	H	H
Me	Et	H	Cl	H	H	H
Me	Et	Cl	H	H	H	H
Me	Et	H	H	Br	H	H
Me	Et	H	Br	H	H	H
Me	Et	Br	H	H	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	H	H	H
Me	Et	F	H	F	H	H
Me	Et	F	H	H	F	H
Me	Et	H	F	F	H	H
Me	Et	F	H	H	H	F
Me	Et	Cl	H	Cl	H	H
Me	Et	Cl	H	H	Cl	H
Me	Et	H	Cl	Cl	H	H
Me	Et	Cl	H	H	H	Cl
Me	Et	F	H	Cl	H	H
Me	Et	Cl	H	F	H	H
Me	Et	F	H	Br	H	H
Me	Et	Br	H	F	H	H
Me	Et	H	Cl	F	H	H



Me	Et	H	F	Cl	H	H
Me	Et	F	H	Me	H	H
Me	Et	Cl	H	Me	H	H
Me	Et	Me	H	F	H	H
Me	Et	Me	H	Cl	H	H
Me	Et	H	Me	F	H	H
Me	Et	H	Me	Cl	H	H
Me	Et	H	F	Me	H	H
Me	Et	H	Cl	Me	H	H
Me	C≡CH	H	H	H	H	H
Me	C≡CH	H	H	F	H	H
Me	C≡CH	H	F	H	H	H
Me	C≡CH	F	H	H	H	H
Me	C≡CH	H	H	Cl	H	H
Me	C≡CH	H	Cl	H	H	H
Me	C≡CH	Cl	H	H	H	H
Me	C≡CH	H	H	Br	H	H
Me	C≡CH	H	Br	H	H	H
Me	C≡CH	Br	H	H	H	H
Me	C≡CH	H	H	Me	H	H
Me	C≡CH	H	Me	H	H	H
Me	C≡CH	Me	H	H	H	H
Me	C≡CH	F	H	F	H	H
Me	C≡CH	F	H	H	F	H
Me	C≡CH	H	F	F	H	H
Me	C≡CH	F	H	H	H	F
Me	C≡CH	Cl	H	Cl	H	H
Me	C≡CH	Cl	H	H	Cl	H
Me	C≡CH	H	Cl	Cl	H	H
Me	C≡CH	Cl	H	H	H	Cl
Me	C≡CH	F	H	Cl	H	H
Me	C≡CH	Cl	H	F	H	H
Me	C≡CH	F	H	Br	H	H
Me	C≡CH	Br	H	F	H	H
Me	C≡CH	H	Cl	F	H	H
Me	C≡CH	H	F	Cl	H	H
Me	C≡CH	F	H	Me	H	H
Me	C≡CH	Cl	H	Me	H	H
Me	C≡CH	Me	H	F	H	H
Me	C≡CH	Me	H	Cl	H	H
Me	C≡CH	H	Me	F	H	H
Me	C≡CH	H	Me	Cl	H	H



Me	C≡CH	H	F	Me	H	H
Me	C≡CH	H	Cl	Me	H	H
Et	Me	H	H	H	H	H
Et	Me	H	H	F	H	H
Et	Me	H	F	H	H	H
Et	Me	F	H	H	H	H
Et	Me	H	H	Cl	H	H
Et	Me	H	Cl	H	H	H
Et	Me	Cl	H	H	H	H
Et	Me	H	H	Br	H	H
Et	Me	H	Br	H	H	H
Et	Me	Br	H	H	H	H
Et	Me	H	H	Me	H	H
Et	Me	H	Me	H	H	H
Et	Me	Me	H	H	H	H
Et	Me	F	H	F	H	H
Et	Me	F	H	H	F	H
Et	Me	H	F	F	H	H
Et	Me	F	H	H	H	F
Et	Me	Cl	H	Cl	H	H
Et	Me	Cl	H	H	Cl	H
Et	Me	H	Cl	Cl	H	H
Et	Me	Cl	H	H	H	Cl
Et	Me	F	H	Cl	H	H
Et	Me	Cl	H	F	H	H
Et	Me	F	H	Br	H	H
Et	Me	Br	H	F	H	H
Et	Me	H	Cl	F	H	H
Et	Me	H	F	Cl	H	H
Et	Me	F	H	Me	H	H
Et	Me	Cl	H	Me	H	H
Et	Me	Me	H	F	H	H
Et	Me	Me	H	Cl	H	H
Et	Me	H	Me	F	H	H
Et	Me	H	Me	Cl	H	H
Et	Me	H	F	Me	H	H
Et	Me	H	Cl	Me	H	H
Pr	Et	H	H	H	H	H
Pr	Et	H	H	F	H	H
Pr	Et	H	F	H	H	H
Pr	Et	F	H	H	H	H
Pr	Et	H	H	Cl	H	H
Pr	Et	H	Cl	H	H	H



Pr	Et	Cl	H	H	H	H
Pr	Et	H	H	Br	H	H
Pr	Et	H	Br	H	H	H
Pr	Et	Br	H	H	H	H
Pr	Et	H	H	Me	H	H
Pr	Et	H	Me	H	H	H
Pr	Et	Me	H	H	H	H
Pr	Et	F	H	F	H	H
Pr	Et	F	H	H	F	H
Pr	Et	H	F	F	H	H
Pr	Et	F	H	H	H	F
Pr	Et	Cl	H	Cl	H	H
Pr	Et	Cl	H	H	Cl	H
Pr	Et	H	Cl	Cl	H	H
Pr	Et	Cl	H	H	H	Cl
Pr	Et	F	H	Cl	H	H
Pr	Et	Cl	H	F	H	H
Pr	Et	F	H	Br	H	H
Pr	Et	Br	H	F	H	H
Pr	Et	H	Cl	F	H	H
Pr	Et	H	F	Cl	H	H
Pr	Et	F	H	Me	H	H
Pr	Et	Cl	H	Me	H	H
Pr	Et	Me	H	F	H	H
Pr	Et	Me	H	Cl	H	H
Pr	Et	H	Me	F	H	H
Pr	Et	H	Me	Cl	H	H
Pr	Et	H	F	Me	H	H
Pr	Et	H	Cl	Me	H	H
CH ₂ OH	H	H	H	H	H	H
CH ₂ OH	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OH	H	H	F	H	H	H
CH ₂ OH	H	F	H	H	H	H
CH ₂ OH	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	H	Cl	H	H	H
CH ₂ OH	H	Cl	H	H	H	H
CH ₂ OH	H	H	H	Br	H	H
CH ₂ OH	H	H	Br	H	H	H
CH ₂ OH	H	Br	H	H	H	H
CH ₂ OH	H	H	H	Me	H	H
CH ₂ OH	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ OH	H	Me	H	H	H	H
CH ₂ OH	H	F	H	F	H	H

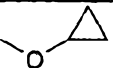
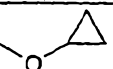
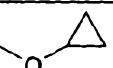
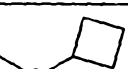
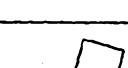
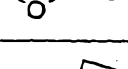
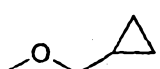
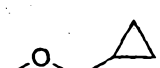



CH ₂ OH	H	F	H	H	F	H
CH ₂ OH	H	H	F	F	H	H
CH ₂ OH	H	F	H	H	H	F
CH ₂ OH	H	Cl	H	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	Cl	H	H	Cl	H
CH ₂ OH	H	H	Cl	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	Cl	H	H	H	Cl
CH ₂ OH	H	F	H	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	Cl	H	F	H	H
CH ₂ OH	H	F	H	Br	H	H
CH ₂ OH	H	Br	H	F	H	H
CH ₂ OH	H	H	Cl	F	H	H
CH ₂ OH	H	H	F	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	F	H	Me	H	H
CH ₂ OH	H	Cl	H	Me	H	H
CH ₂ OH	H	Me	H	F	H	H
CH ₂ OH	H	Me	H	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	H	Me	F	H	H
CH ₂ OH	H	H	Me	Cl	H	H
CH ₂ OH	H	H	F	Me	H	H
CH ₂ OH	H	H	Cl	Me	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Cl	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	H	Br	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Br	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	H	Me	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Me	H	H	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	H	F	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	F	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	H	H	F
CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	H	Cl	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Cl	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	H	H	Cl
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	Cl	H	H



CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	Br	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Cl	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	F	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	F	H	Me	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Cl	H	Me	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Me	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	Me	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Me	F	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Me	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	F	Me	H	H
CH ₂ OCH ₃	H	H	Cl	Me	H	H
CF ₂ H	H	H	H	H	H	H
CF ₂ H	H	H	H	F	H	H
CF ₂ H	H	H	F	H	H	H
CF ₂ H	H	F	H	H	H	H
CF ₂ H	H	H	H	Cl	H	H
CF ₂ H	H	H	Cl	H	H	H
CF ₂ H	H	Cl	H	H	H	H
CF ₂ H	H	H	H	Br	H	H
CF ₂ H	H	H	Br	H	H	H
CF ₂ H	H	Br	H	H	H	H
CF ₂ H	H	H	H	Me	H	H
CF ₂ H	H	H	Me	H	H	H
CF ₂ H	H	Me	H	H	H	H
CF ₂ H	H	F	H	F	H	H
CF ₂ H	H	F	H	H	F	H
CF ₂ H	H	H	F	F	H	H
CF ₂ H	H	F	H	H	H	F
CF ₂ H	H	Cl	H	Cl	H	H
CF ₂ H	H	Cl	H	H	Cl	H
CF ₂ H	H	H	Cl	Cl	H	H
CF ₂ H	H	Cl	H	H	H	Cl
CF ₂ H	H	F	H	Cl	H	H
CF ₂ H	H	Cl	H	F	H	H
CF ₂ H	H	F	H	Br	H	H
CF ₂ H	H	Br	H	F	H	H
CF ₂ H	H	H	Cl	F	H	H
CF ₂ H	H	H	F	Cl	H	H
CF ₂ H	H	F	H	Me	H	H
CF ₂ H	H	Cl	H	Me	H	H
CF ₂ H	H	Me	H	F	H	H
CF ₂ H	H	Me	H	Cl	H	H

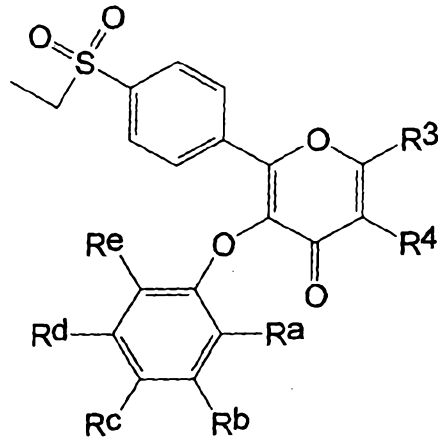


CF ₂ H	H	H	Me	F	H	H
CF ₂ H	H	H	Me	Cl	H	H
CF ₂ H	H	H	F	Me	H	H
CF ₂ H	H	H	Cl	Me	H	H
CF ₂ H	Br	F	H	F	H	H
CF ₂ H	Me	F	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	H	F	H	F	H	H
	H	H	H	F	H	H
	H	H	H	Cl	H	H
	H	F	H	F	H	H
	H	H	H	F	H	H
	H	H	H	Cl	H	H
	H	F	H	F	H	H
	H	H	H	F	H	H
	H	H	H	Cl	H	H
	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	F	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	H	H	H

CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	Cl	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	Cl	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Cl	H	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	Br	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	Br	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Br	H	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Me	H	H	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	H	F	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	F	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	H	H	F
CH ₂ OCOCH ₃	H	Cl	H	Cl	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Cl	H	H	Cl	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	Cl	Cl	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Cl	H	H	H	Cl
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	Cl	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Cl	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	F	H	Br	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Br	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	Cl	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	F	Cl	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Me	H	F	H	H
CH ₂ OCOCH ₃	H	Me	H	Cl	H	H
COOH	H	H	H	H	H	H
COOH	H	H	H	F	H	H
COOH	H	H	F	H	H	H
COOH	H	F	H	H	H	H
COOH	H	H	H	Cl	H	H
COOH	H	H	Cl	H	H	H
COOH	H	Cl	H	H	H	H
COOH	H	H	H	Br	H	H
COOH	H	H	Br	H	H	H
COOH	H	Br	H	H	H	H
COOH	H	Me	H	H	H	H
COOH	H	F	H	F	H	H
COOH	H	F	H	H	F	H
COOH	H	H	F	F	H	H
COOH	H	F	H	H	H	F
COOH	H	Cl	H	Cl	H	H
COOH	H	Cl	H	H	Cl	H
COOH	H	H	Cl	Cl	H	H
COOH	H	Cl	H	H	H	Cl
COOH	H	F	H	Cl	H	H



COOH	H	Cl	H	F	H	H
COOH	H	F	H	Br	H	H
COOH	H	Br	H	F	H	H
COOH	H	H	Cl	F	H	H
COOH	H	H	F	Cl	H	H
COOH	H	Me	H	F	H	H
COOH	H	Me	H	Cl	H	H



R ³	R ⁴	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
Me	H	F	H	F	H	H

és gyógyászatilag elfogadható sóik

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

3-(4-fluor-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-(4-klór-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-(2-klór-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-(2-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-(3-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-(4-bróm-2-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;



3-(4-bróm-2-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;

3-(2,4-dibróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metilpirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-etánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(2-metil-fenoxi)-pirán-4-on;

2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(3-metil-fenoxi)-pirán-4-on;

3-(2-fluor-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-5-metil-
-pirán-4-on;

3-klór-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-
-metil-pirán-4-on;

3-klór-5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-
-pirán-4-on;

3-klór-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-
-pirán-4-on;

3-bróm-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-
-metil-pirán-4-on;

3-bróm-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-
-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-5,6-dimetil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-
-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-5-
-vinil-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-5-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-
-metil-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on;

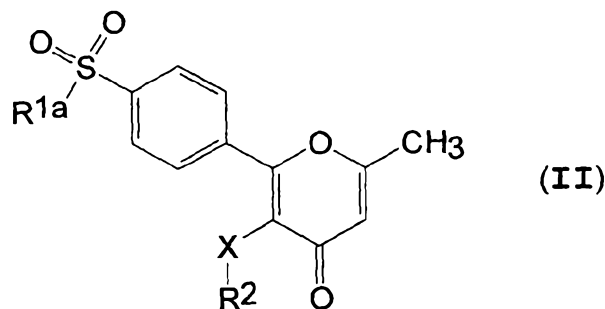
- 3-(4-fluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-
-pirán-4-on;
- 3-(4-klór-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-
-pirán-4-on;
- 3-(2-fluor-4-bróm-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on;
- 3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-
-metil)-pirán-4-on;
- 3-(4-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-
-pirán-4-on;
- 3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-
-pirán-4-on;
- [5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-
-pirán-2-il]-metil-acetát;
- [5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-
-2-il]-metil-acetát;
- [5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-
-il]-metil-acetát;
- 5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-
-pirán-2-karbonsav;
- 5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-
-karbonsav;
- 6-(1,1-difluor-metil)-3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on;
- 6-(1,1-difluor-metil)-3-(4-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on;
- 6-(1,1-difluor-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-3-(4-metil-
-fenoxi)-pirán-4-on;

3-bróm-2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metán-szulfonil-fenil)-piran-4-on;

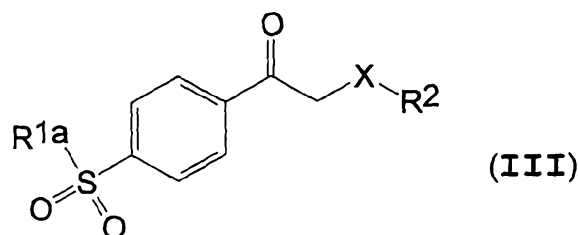
2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-3-metil-piran-4-on;

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

A találmány további tárgyát képezik olyan eljárások (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek R^3 és R^4 jelentésétől függenek. Ha R^3 jelentése alkilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, akkor az (I) általános képletű vegyületeket az R^1 definíciója szerinti módon állítjuk elő. Például az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, és R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport – például egy



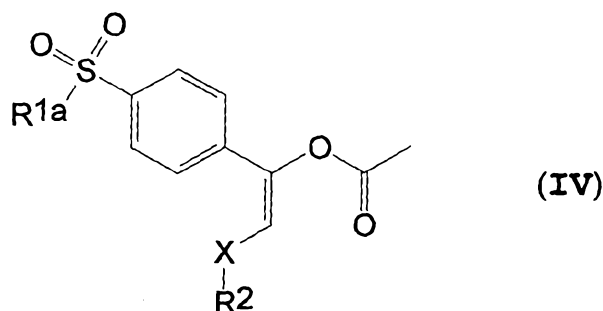
általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékot, amelyben R^{1a} jelentése alkilcsoport vagy $-NR^{5a}R^{6a}$ általános képletű csoport, amelyben R^{5a} és R^{6a} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, és R^2 és X jelentése a fenti – úgy állítjuk elő, hogy egy



általános képletű karbonilszármazékot – amelyben R^{1a} , R^2 és X je-

lentése a fenti -90°C és 150°C közötti hőmérsékleten fölös mennyiségű vízmentes ecetsavval vagy ecetsavanhidriddel reagáltatunk.

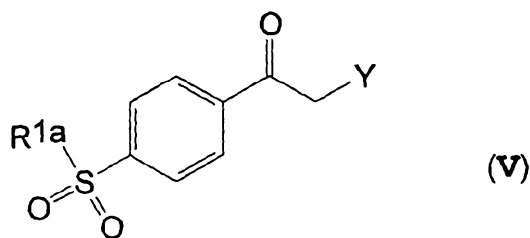
A (II) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy



általános képletű vinilszármazékot – amelyben R^{1a} , R^2 és X jelentése a fenti -80°C és 120°C közötti hőmérsékleten – fölös mennyiségű ecetsavanhidriddel és polifoszforsavval reagáltatunk.

A (IV) általános képletű vegyület előállítására egy (III) általános képletű karbonilszármazékot 50°C és 100°C közötti hőmérsékleten ecetsavanhidriddel és metánszulfonsavval reagáltatunk.

A (III) általános képletű karbonilszármazékot az irodalomból (például az EP-A-714883 számú európai szabadalmi leírásból; a WO 96/06840 vagy WO 96/31509 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésből valamint a DE-2064520 számú német szabadalmi leírásból) ismert módszerekkel állíthatjuk elő, vagy ha X jelentése oxigén- vagy kénatom, akkor úgy, hogy egy



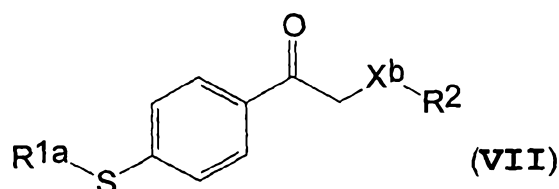
általános képletű fenacilszármazékot - amelyben R^{1a} jelentése a fenti, és Y jelentése klór- vagy brómatom - egy



általános képletű hidroxil- vagy merkaptoszármazékkal - amelyben R^2 jelentése a fenti, és X jelentése oxigén- vagy kénatom - reagáltatunk

Az (V) általános képletű fenacilszármazék és a (VI) általános képletű alkohol vagy tiol közötti reakció végrehajtásához a két kiindulási anyag keverékét adott esetben szerves oldószerek, például metilén-diklorid, benzol vagy toluol és víz keverékében és egy fázistranszfer-katalizátor, például benzil-trietyl-ammónium-klorid jelenlétében -15°C és 30°C közötti hőmérsékletre melegítjük.

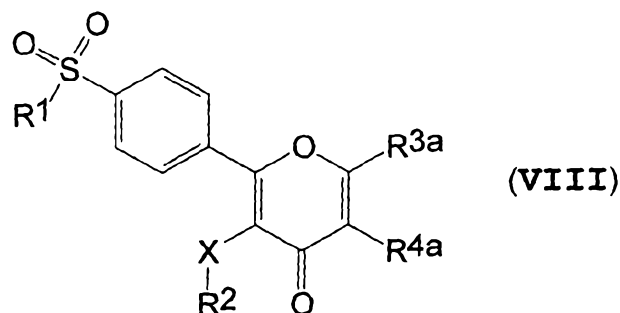
Az olyan (III) általános képletű karbonilszármazékot, amelyben X jelentése kénatomtól eltérő, úgy is előállíthatjuk, hogy egy



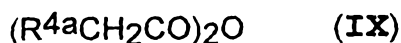
általános képletű tiovegyületet - amelyben R^{1a} és R^2 jelentése a fenti, és X^b jelentése egyes kötés, oxigénatom vagy metilén-csoport - egy oxidálószerrel, előnyösen magnézium-monoperoxi-ftaláttal vagy 3-klór-peroxi-benzoészavval reagáltatunk. A reakciót előnyösen valamilyen szerves oldószerben, például metilén-diklorid és metanol vagy etanol elegyében, 10°C és 40°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány további tárgya egy eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 és R^4 jelentése alkilcsoport, és R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-\text{NR}^5\text{R}^6$ általános

képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése alkilcsoport – mint például a



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok, amelyekben R^{4a} jelentése alkilcsoport, R^{3a} jelentése $-CH_2-R^{4a}$ általános képletű csoport, és R^{1a} , R^2 és X jelentése a fenti – amely eljárás abból áll, hogy egy (III) általános képletű karbonilszármazékot 90 és 150°C közötti hőmérsékleten egy

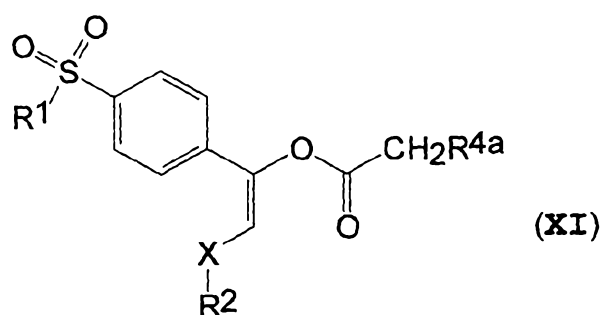


általános képletű anhidrid vagy egy



általános képletű karbonsav feleslegével reagáltatunk.

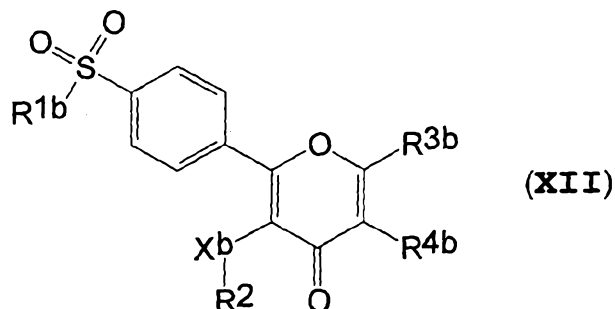
A (VIII) általános képletű vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy egy



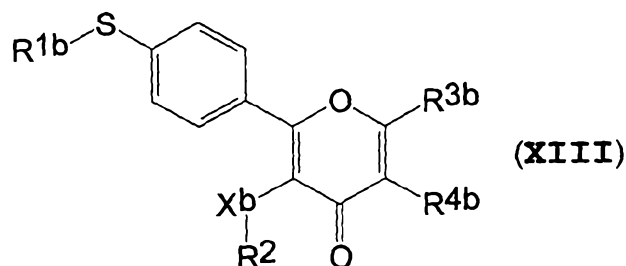
általános képletű vinilszármazékot – amelyben R^{1a} , R^2 és X jelentése a fenti – 90 és 150°C közötti hőmérsékleten egy (IX) általános képletű anhidrid és polifoszforsav fölös mennyiségével reagáltatunk. A (XI) általános képletű vinilszármazékot úgy is előállíthatjuk, hogy egy (III) általános képletű karbonilszármazékot

zékot 50 és 100°C közötti hőmérsékleten egy (IX) általános képletű anhidriddel és metánszulfonsavval reagáltatunk.

A találmány további tárgya egy eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R^1 jelentése alkilcsoport, és X jelentése kénatomtól eltérő, mint például a



általános képletű fenil-pirán-4-on-származék - amelyben R^{1b} jelentése alkilcsoport, R^{3b} jelentése metilcsoport vagy egy R^{4b} -CH₂- általános képletű csoport, R^{4b} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^2 és X^b jelentése a fenti -, amely eljárás abból áll, hogy egy

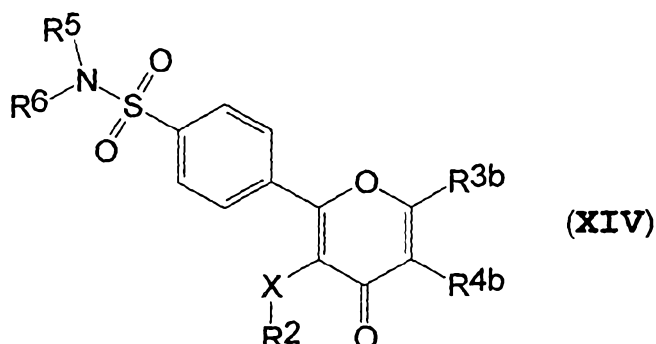


általános képletű merkaptovegyületet - amelyben R^{1b} , R^{3b} , R^2 és X jelentése a fenti - egy oxidálószerrel, előnyösen általános képletű tiovegyületet - amelyben R^{1a} és R^2 jelentése a fenti, és X^b jelentése egyes kötés, oxigénatom vagy metiléncsoport - egy oxidálószerrel, előnyösen magnézium-monoperoxi-ftaláttal vagy 3-klórperoxi-benzoosavval reagáltatunk.

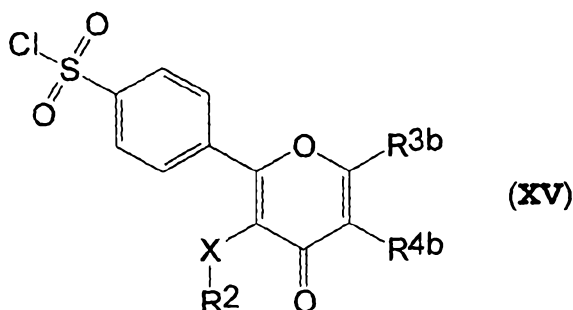
A (XIII) általános képletű merkaptovegyület és az oxidálószer reakcióját előnyösen - amint a (VII) általános képletű ve-

gyületnél leírtuk – valamilyen szerves oldószerben, például metilén-diklorid és metanol vagy etanol elegyében, 10°C és 40°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány további tárgya egy eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, R^3 jelentése alkilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, mint például a



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származék – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} , R^5 és R^6 jelentése fenti, – amely eljárás abból áll, hogy egy



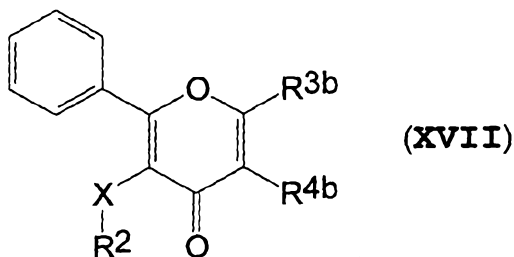
általános képletű klór-szulfonil-származékot – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése fenti – egy



általános képletű aminnal reagáltatunk, amelyben R^5 és R^6 jelentése fenti.

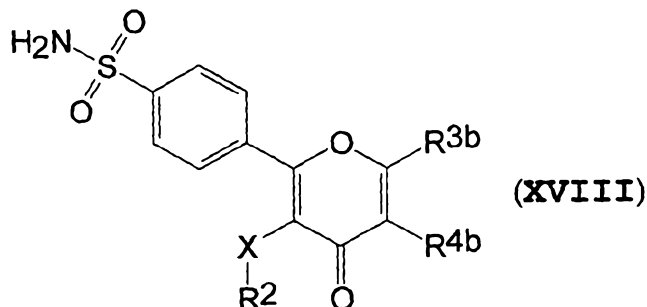
Ezt a reakciót előnyösen 10°C és 40°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (XV) általános képletű klór-szulfonil-származékot például úgy állíthatjuk elő, hogy egy

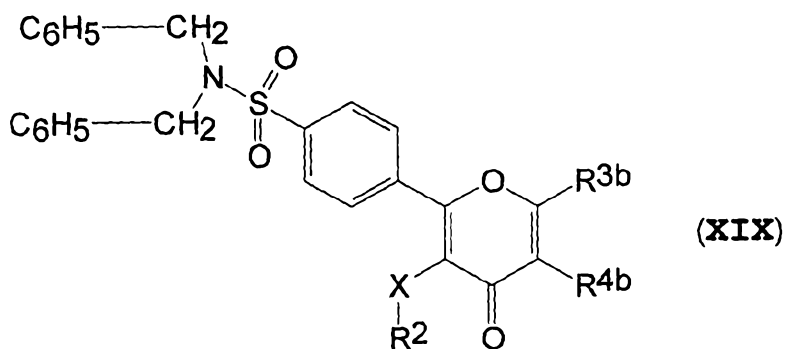


általános képletű vegyületet – amelyben R^{1b} , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése fenti – klór-szulfonsavval reagáltatunk, előnyösen 80°C és 120°C közötti hőmérsékleten.

A találmány további tárgya egy eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^1 jelentése $-\text{NR}^5\text{R}^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, mint például a



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származék – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése fenti – amely eljárás abból áll, hogy a megfelelő



általános képletű N,N-dibenzil-származékból – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése fenti – a benzilcsoportokat eltávolítjuk.

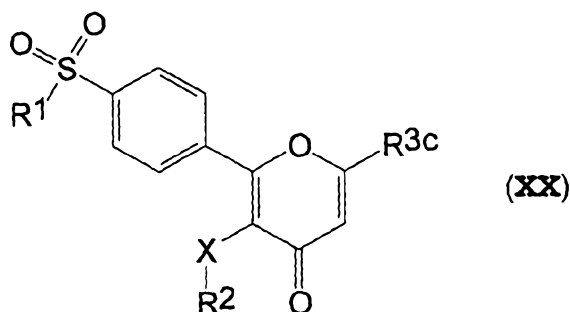
A benzilcsoportok eltávolítását előnyösen trifluor-ecetsav, kénsav és metánszulfonsav feleslegével, 0 és 120°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (XIX) általános képletű intermediert a fenti eljárásban olyan alkalmas kiindulási anyagokból állítjuk elő, amelyekben R^5 és R^6 (illetve R^{5a} és R^{6a}) jelentése benzilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazott (V) és (VII) általános képletű intermediereket az irodalomból ismert módszerekkel, például az M.F. Saettone [J. Org. Chem. 31, p. 1959 (1966)] által vagy a WO 96/06840 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt módon állítjuk elő.

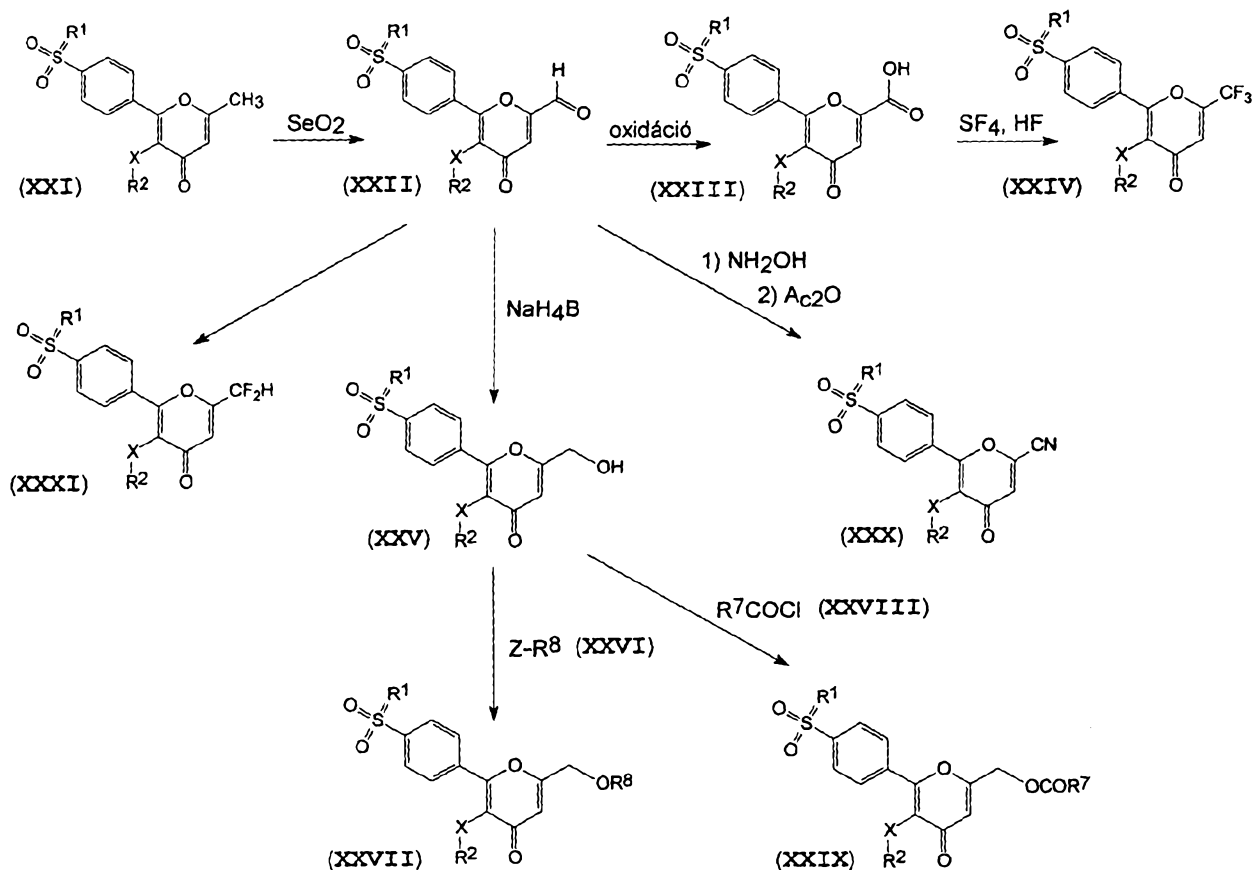
A (XIII) és (XVII) általános képletű intermediereket a (II) and (VIII) általános képletű vegyületekre leírt módon, a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával állítjuk elő.

Az olyan (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékokat, amelyekben R^3 jelentése alkilcsoporttól eltérő, és R^4 jelentése hidrogénatom, például a



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékokat – amelyekben R^{3c} jelentése hidroximetil-, alkoximetil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxi)-metil-, alkenil-metoximetil-, (3-7 szénatomos ciklo-

alkil)-metoxi-metil-, benzil-oxi-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil-, difluor-metil-csoport vagy egy $-\text{CH}_2\text{OCOR}^7$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport, és R^1 , X és R^2 jelentése a fenti - az alábbi reakcióvázlat szerinti módon állítjuk elő:



Amint a reakcióvázlaton látható, a (XX) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékokat a fent leírt módszerekkel állítjuk elő olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben R^3 jelentése metilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom, például egy (XXI) általános képletű vegyületből. A (XXI) általános képletű vegyületet egy nyomásálló edényben, 100°C és 190°C közötti hőmérsékleten valamilyen szerves oldószerben, például tetrahydrofuranban vagy dioxánban először egy oxidálószerrel, például szelén-dioxiddal reagáltatjuk. Ily módon a megfelelő (XXII) általános



nos képletű aldehidet kapjuk, amit azután kiindulási anyagként alkalmazunk a (XX) általános képletű vegyületek előállításához.

Az olyan (XX) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{3c} jelentése hidroxil-karbonil-csoport, vagyis például a (XXIII) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő (XXII) általános képletű aldehidet szerves oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, etanolban vagy aceton/kénsav-elegyben -5 és 35°C közötti hőmérsékleten valamilyen oxidálószerrel, például piridinium-dikromáttal vagy króm(IV)-oxiddal reagáltatjuk. A kapott (XXIII) általános képletű vegyületet kiindulási anyagként használjuk olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben R^{3c} jelentése trifluor-metil-csoport, mint például a (XXIV) általános képletű vegyület.

A reakció végrehajtásához a (XXIII) általános képletű vegyületet egy nyomásálló edényben 20°C és 140°C közötti hőmérsékleten adott esetben egy szerves oldószer, például metilén-diklorid jelenlétében kén-tetrafluorid és hidrogén-fluorid elegyével reagáltatjuk.

Az olyan (XX) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^{3c} jelentése hidroxil-metil-csoport, mint például a (XXV) általános képletű vegyület, egy (XXII) általános képletű vegyületet valamilyen oldószerben, például metanolban vagy etanolban 10°C és 140°C közötti hőmérsékleten valamilyen bór- vagy alumínium-hidriddel, előnyösen nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal redukálunk. Ha a (XXV) általános képletű vegyületet tovább reagáltatjuk egy alkalmas



általános képletű halogeniddel, amelyben Z jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, és R^8 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, alkenil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metil- vagy benzilcsoport, akkor olyan (XX) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^{3c} jelentése alkoxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxi)-metil-, alkenil-metoxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxi-metil- vagy benzil-oxi-metil-csoport, mint például a (XXVII) általános képletű vegyületben. A reakciót szerves oldószerben, például acetonban, N,N-dimetil-formamidban vagy tetrahydrofuranban, nátrium- vagy kálium-hidrid vagy -amid jelenlétében, 20°C és 120°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Továbbá ha a (XXV) általános képletű vegyületet egy alkalmas



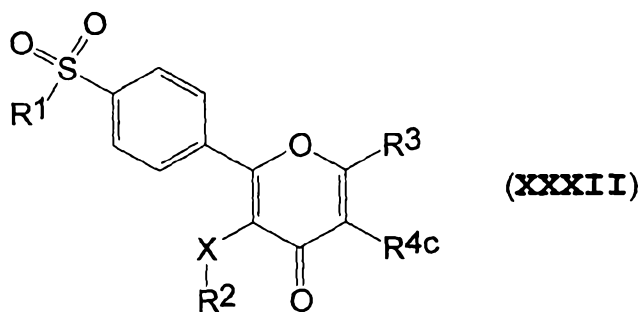
általános képletű halogeniddel reagáltatjuk, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport, akkor egy (XXIX) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciót valamilyen szerves oldószerben, például tetrahydrofuranban, metilén-dikloridban, kloroformban vagy dioxánban egy tercier amin, például trietil-amin jelenlétében, 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

(XXII) általános képletű aldehideket is alkalmazhatunk kiindulási anyagként olyan (XX) általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben R^{3c} jelentése nitrilcsoport, mint például a (XXX) általános képletű vegyületek. A reakció első lépésében a (XXII) általános képletű aldehidet 80°C és 120°C közötti hőmérsékleten hidroxil-amin-hidrokloriddal és hangyasavval reagáltatjuk. A kapott oxim-származékot izoláljuk, és ecetsavanhidrid fe-

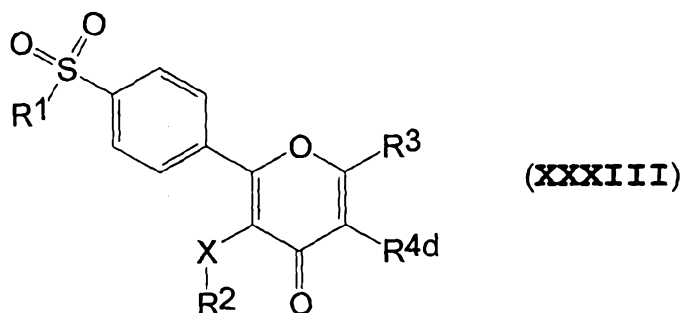
leslegével 100°C és 180°C közötti hőmérsékletre melegítjük.

Az olyan (XX) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{3c} jelentése difluor-metil-csoport, mint például a (XXXI) általános képletű vegyületekben, úgy állítjuk elő, hogy egy (XXII) általános képletű aldehidet adott esetben egy szerves oldószer, például metilén-diklorid, benzol vagy toluol jelenlétében 0°C és 130°C közötti hőmérsékleten valamilyen fluorozószerrel, például dietil-amino-kén-trifluoriddal vagy kén-tetrafluorid és hidrogén-fluorid elegyével reagáltatjuk.

A találmány további tárgya eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, előállítására, amelyekben R^4 jelentése hidrogén-atomtól eltérő, mint például a



általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok – amelyekben R^{4c} jelentése alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, és R^1 , R^2 , R^3 és X jelentése a fenti –, amely eljárás abból áll, hogy egy



általános képletű vegyületet – amelyben R^{4d} jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, és R^1 , R^2 , R^3 és X jelentése a fenti – egy



R^{4c} Sn (R⁹)₃ (XXXIV)

általános képletű ónvegyülettel – amelyben R^{4c} jelentése alkilcsoport – reagáltatunk. A reakciót valamilyen szerves oldószerben, például dimetil-formamidban, tetrahydrofuranban vagy dioxánban egy terciér amin, például trietil-amin jelenlétében, tri-*o*-tolil-foszfinnal és palládium(II)-acetáttal, 20°C és 150°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (XXXIII) általános képletű vegyület előállítására – amelyben R^{4d} jelentése előnyösen brómatom – egy (XX) vagy (XXI) általános képletű vegyületet egy nyomásálló edényben, valamilyen szerves oldószerben, például 1,1,2,2-tetraklór-etánban, metiléndikloridban vagy kloroformban 20°C és 180°C közötti hőmérsékleten brómmal vagy piridinium-tribromiddal reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékot, amelyben egy bázisos csoport van jelen, ismert módszerekkel gyógyászatilag elfogadható sóvá, előnyösen savaddíciós sóvá alakíthatjuk oly módon, hogy szerves vagy szervetlen savakkal, például fumársavval, borkősavval, borostyánkősavval vagy sósavval reagáltatjuk. Az olyan (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékot, amelyben R³ jelentése hidroxikarbonilcsoport, például egy alkálifém-hidroxiddal reagáltatva gyógyászatilag elfogadható alkálifém-, például nátrium- vagy káliumsóvá alakíthatjuk.

Az alábbi biológiai vizsgálatok eredményei a találmány részletesebb ismertetésére szolgálnak.

COX-1 és COX-2 aktivitás humán teljes vérben

Heparinózott kémcsövekbe (20 egység heparin/ml) friss vér-



mintákat vettünk önként jelentkező emberektől, akik a vérvétel előtt legalább 7 napon át semmiféle nem-szteroid gyulladásgátlót nem szedtek. A COX-1 aktivitás meghatározásához a vérből 500 µl-es aliquot részeket 5 µl hordozóanyaggal (dimetil-szulfoxid) vagy 5 µl vizsgált vegyülettel 1 órán át 37°C-on inkubáltunk. Az inkubálás vége előtt 20 perccel 25 µM Calcium ionophore A23187-et adtunk hozzá. A plazmát 10 percig 13000/perc fordulatszámon végzett centrifugálással elválasztottuk, és a TXB₂ szintek enzimes immunvizsgálattal (ELISA) végzett meghatározásáig -30°C-on tároltuk.

A vegyületek hatásának meghatározásához minden vegyület 5-6 különböző koncentrációjával inkubálást végeztünk három párhuzamos méréssel. Az IC₅₀ értékeket IBM számítógépen nem-lineáris regresszióval, InPlot, GraphPad szoftver alkalmazásával számítottuk.

A COX-2 aktivitás meghatározásához a vérből 500 µl-es aliquot részeket a COX-2-expresszió megindításához a Patriagnani és munkatársai [J. Pharm. Exper. Ther. 271; 1705-1712 (1994)] által leírt módon 10 µg/ml LPS jelenlétében 24 órán át 37°C-on inkubáltunk. A plazmát centrifugálással (10 perc, 13000 fordulat/perc) elválasztottuk 10 percig 13000/perc fordulatszámmal, és a PGE₂ szintek enzimes immunvizsgálattal (ELISA) végzett meghatározásáig -30°C-on tároltuk. Az inhibitorok hatásának vizsgálatához minden vegyületből 5 µl-es aliquot részeket 5-6 különböző koncentrációban, LPS jelenlétében 24 órán át inkubáltunk, és három párhuzamos mérést végeztünk. Az IC₅₀ értékeket IBM számítógépen nem-lineáris regresszióval, InPlot, GraphPad szoftver alkalmazásával számítottuk.



A biológiai vizsgálatok eredményei az alábbi 1. táblázaton láthatók.

1. táblázat: COX-1 és COX-2 inhibíciója

Példa	COX-1 IC ₅₀ (μM)	COX-2 IC ₅₀ (μM)	COX-1/COX-2 arány
1	21,2	0,18	118
2	38,5	0,13	296
3	16,3	0,24	68
6	40,2	0,15	268
7	33,4	0,21	159
8	57,5	1,13	51
10	19,9	0,086	231
11	14,2	0,30	47
16	26,0	0,53	74
17	20,0	0,78	27
18	76,7	0,82	93
19	14,6	0,082	178
20	31,2	1,43	22
21	35,6	0,58	62
22	53,0	0,19	279
23	2% 100 μM-nál	1,44	>70
24	13% 100 μM-nál	0,60	>150
26	21,1	0,17	124
27	86,3	0,32	270
28	91,9	0,44	209
30	50,3	0,14	359
31	17% 100 μM-nál	1,10	>90
32	450	0,42	1070
36	28,5	0,097	294
Indomethacin	0,19	0,22	0,86

Indomethacin = 1-(4-klór-benzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsav.

Amint az 1. táblázaton látható, az (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok a COX-2 hatásos és szelektív inhibitorai, míg az indomethacin referencia-vegyület COX-2 és COX-1



inhibitoroként azonos hatású. Tehát a találmány szerinti vegyületek előnyösen az emlős COX-2, például humán COX-2 szelektív inhibitorai.

Továbbá a találmány szerinti vegyületek előnyösen csak kis mértékben inhibiálják az emlősök, például az ember COX-1 enzimét.

Az inhibitor aktivitását rendszerint *in vitro* határozzák meg, például az alább leírt vizsgálatokkal.

A találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke a COX-2-re előnyösen kisebb mint $5 \mu M$, még előnyösebben kisebb mint $3 \mu M$, a legelőnyösebben kisebb mint $2,5 \mu M$. Továbbá a találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke a COX-1-re előnyösen nagyobb mint $10 \mu M$, még előnyösebben nagyobb mint $20 \mu M$. A COX-1 és COX-2 IC_{50} értékének aránya, mint a COX-2-inhibíció COX-1-gyel szembeni szelektivitásának egyik jellemzője előnyösen nagyobb mint 20, 30 vagy 50, még előnyösebben nagyobb mint 60, 100 vagy 200.

A találmány további tárgya egy (I) általános képletű vegyület alkalmazása az állati vagy emberi test kezelésére szolgáló eljárásban, különösen fájdalom, láz vagy gyulladás kezelésére, prosztanoid-indukált (prostaglandin által előidézett) simaizomösszehúzódás megelőzésére, vagy vastagbél-végbélrák vagy neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-kór megelőzésére vagy kezelésére.

A találmány további tárgya (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a fájdalom, láz vagy gyulladás kezelésére, prosztanoid-indukált simaizomösszehúzódás megelőzésére, vagy vastagbél-végbélrák vagy kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény elő-

állítására.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók fájdalom és sokféle olyan gyulladásos állapot enyhítésére, mint például a reumás láz, az influenzával, más vírusfertőzéssel vagy közönséges meghűléssel járó tünetek, kisebb hát- és nyakfájás, menstruációs zavarok, fejfájás, fogfájás, rándulások és húzódások, izomgyulladás, neuralgia (idegfájdalom), synovitis, bursitis (nyálkatömlőgyulladás), íngyulladás, sebészeti és fogászati eljárások következtében fellépő sérülések, ízületi gyulladás, beleértve az arthritist, osteoarthritist és köszvényt, spondyloarthropathiák (csigolyaizületi bántalmak), szisztémás lupus erythematosus és fiatalkori ízületi gyulladás. A vegyületek felhasználhatók továbbá a bőr gyulladásos betegségei, például psoriasis, ekcéma, égések és dermatitis kezelésére. Ezen kívül az ilyen vegyületek alkalmazhatók vastagbél-végbélrák vagy neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-kór megelőzésére vagy kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek a prosztanoid-indukált simaizom-összehúzódást is gátolják, ezért felhasználhatók a menstruációs zavarok, koraszülés, asztma és bronchitis kezelésében.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók a hagyományos nem-szteroid gyulladásgátlók alternatíváiként, különösen, ahol a nem-szteroid gyulladásgátlók ellenjavalltak, például gyomorbetegségekben – mint emésztéses fekély, gyomorhurut, regionális enteritis, fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn-féle betegség, gyulladásos bél szindróma és irritábilis bél szindróma, gyomor-bél-rendszeri vérzéses és koagulációs rendellenességek, vesebaj (például elégtelen veseműködés) – szenvedő pacienseknél, műtét



előtt álló vagy antikoagulánsokat szedő valamint olyan paciensek esetén, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által előidézett asztmára hajlamosak.

A vegyületek alkalmazhatók továbbá gyulladás kezelésére olyan betegségekben, mint például az érbetegségek, migrénes fejfájás, periarteritis nodosa (a kis artériák autoimmun betegsége), pajzsmirigy-gyulladás, aplasztikus anémia, Hodgkin-kór, scleroderma, I. típusú diabetes, myasthenia gravis, sarcoidosis, nephrosisos szindróma, Behcet-szindróma, polymyositis (több izom egyidejű gyulladása), hiperszenzitivitás, kötőhártya-gyulladás, fogínygyulladás és szívizom-ischaemia.

A találmány szerinti vegyület a ciklooxygenáz-2 enzim inhibitorai, ezért alkalmazhatók a ciklooxygenáz-2 által mediált, fent felsorolt betegségek kezelésére.

Tehát az (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik valamint a vegyületeket és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények felhasználhatók az emberi test rendellenességeinek kezelésére szolgáló eljárásokban, melyek abból állnak, hogy az ilyen kezelésre rászoruló paciensek egy (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékból vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójából hatásos mennyiséget adunk be.

A találmány további tárgyát képezik olyan gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű 2-fenil-pirán-4-on-származékot vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák valamilyen gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, például hordozóanyaggal vagy hígítószerrel együtt. A ható-

anyag a készítmény típusától és a felhasználást megelőző esetleges további hígítástól függően a készítmény 0,001 - 99 tömeg%-át, előnyösen 0,01 - 90 % tömeg%-át képezheti.

A készítményeket előnyösen orális, helyi, nazális, inhalációs, rektális, perkután vagy injekciós beadásra alkalmas formában állítjuk elő.

A találmány szerinti készítmények előállításánál során a hatóanyaggal vagy gyógyászatilag elfogadható sójával összekevert, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok ismertek, és az, hogy az adott esetben milyen hordozóanyagot alkalmazunk, többek között a készítmény beadásának tervezett módszerétől függ.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen injektálható vagy orális beadásra alkalmas formában állítjuk elő. Az orális beadásra szolgáló készítmények lehetnek a találmány szerinti vegyületet tartalmazó tabletták, retard (késleltetett hatóanyagleadású) tabletták, szublingvális (nyelv alá helyezendő) tabletták, kapszulák vagy folyékony készítmények, például keverékek, elixírek, szirupok vagy szuszpenziók; mindezeket ismert módszerekkel állítjuk elő.

A készítmények előállításához hígítószerként használhatunk a hatóanyaggal kompatibilis folyékony vagy szilárd anyagokat, továbbá kívánt esetben színezékeket és ízanyagokat. A tabletták és kapszulák célszerűen 2 - 500 mg hatóanyagot vagy azzal egyenértékű só-t tartalmaznak.

Az orálisan beadható készítmény lehet oldat vagy szuszpenzió. Az oldat lehet a hatóanyag egy oldható sójának vagy más származékának vizes oldata például szacharózzal összekeverve,

hogy szirupot képezzen. A szuszpenzió tartalmazhat egy találmány szerinti oldhatatlan hatóanyagot vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját, valamilyen szuszpendálószerrel vagy ízanyaggal együtt.

Az injektálható készítményeket készíthetjük oldható sókból, melyek adott esetben lehetnek fagyasztva szárítottak, és amelyeket pirogénmentes vizes közegben vagy más alkalmas parenterális injekciós folyadékban oldunk.

A hatásos dózis általában napi 10 - 600 mg hatóanyag. A napi dózist beadhatjuk egyszerre, vagy több, előnyösen naponta 1-4 alkalommal.

Az alábbi példák a találmány részletesebb ismertetésére szolgálnak, annak oltalmi körét nem korlátozzák.

1. előkészítő példa

2-(2,4-Difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

a) 3,71 g (29 mmol) 2,4-difluor-fenolt és 7,00 g (29 mmol) 2-bróm-1-(4-metil-szulfanil-fenil)-etanont 50 ml metilén-dikloridban oldunk, és hozzáadunk 5,91 g (43 mmol) kálium-karbonátot és 0,48 g (1,4 mmol) tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfátot 20 ml vízben oldva. A keveréket szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd 100 ml vizet adunk hozzá, a szerves fázist dekantáljuk, és a lúgos fázist kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot dietil-éterrel atmossuk, így 6,60 g (76 %) 2-(2,4-difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanont kapunk törtfehér



szilárd anyag alakjában.

b) A fenti 6,60 g (22 mmol) vegyületet 100 ml metilén-dikloridban oldjuk, és hozzáadunk 15,26 g (25 mmol) 80 %-os magnézium-monoperoxi-ftalát-hexahidrátot 20 ml vízben oldva. A keveréket szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és háromszor 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Ily módon 4,97 g (89 %) 2-(2,4-difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (DMSO): 3,31 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 7,15-7,36 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

2. előkészítő példa

2-(4-Fluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 4-fluor-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 72 %.

δ (DMSO): 3,32 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

3. előkészítő példa

2-(4-Klór-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

Az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk 2-bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 4-klór-fenolból törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 89 %.

δ (DMSO): 3,30 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

4. előkészítő példa

2-(4-Fluor-2-metil-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

Az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk 2-bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 4-fluor-2-metil-fenolból törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 75 %.

δ (DMSO): 2,22 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,89-7,06 (m, 3H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

5. előkészítő példa

2-(4-Fluor-2-metil-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

Az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk 2-bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 4-fluor-2-metil-fenolból törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 75 %.

δ (DMSO): 2,23 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

6. előkészítő példa

2-(4-Klór-4-metil-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 2-klór-4-metil-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 84 %.

δ (DMSO): 2,23 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,02-7,04

(m, 2H), 7,24 (s, H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

7. előkészítő példa

2-(4-Bróm-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 2-bróm-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 72 %.

δ (CDCl₃): 3,07 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,80-6,94 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

8. előkészítő példa

2-(3-Bróm-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 3-bróm-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 57 %.

δ (DMSO): 3,33 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 2H).

9. előkészítő példa

2-(4-Bróm-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 4-bróm-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 81 %.

δ (CDCl₃): 3,33 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H),

7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

10. előkészítő példa

2-(4-Bróm-2-fluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 4-bróm-2-fluor-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 78 %.

δ (DMSO): 3,32 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

11. előkészítő példa

2-(4-Bróm-2-klór-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 4-bróm-2-klór-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 68 %.

δ (CDCl₃): 3,13 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

12. előkészítő példa

2-(2,4-Dibróm-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-bróm-1-(4-metánszulfanil-fenil)-etanonból és 2,4-dibróm-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 85 %.

δ (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H),

7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

13. előkészítő példa

2-(2,4-Difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanon

2-Bróm-1-(4-metánszulfonil-fenil)-etanonból és 2,4-difluor-fenolból az 1. előkészítő példa szerinti módon kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában; teljes kihozatal: 69 %.

δ (CDCl_3): 1,31 (t, $J = 9,0$ Hz, 3H), 3,15 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,70-7,03 (m, 3H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

14. előkészítő példa

3-(4-Fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on

7,5 g polifoszforsavat 11 ml ecetsavban szuszpendálva 95-100°C-ra előmelegítünk, és hozzáadunk 0,75 g-ot (2,43 mmol) a 2. előkészítő példa címében megadott vegyületből. A keveréket 4 órán át 140°C-on melegítjük. Lehűlés után reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékként kapott olajat szilikagél oszlopkromatográfiával tisztítjuk eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Ily módon 0,26 g (11 %) 3-(4-fluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (DMSO): 2,40 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 8,04 (s, 4H).

15. előkészítő példa**3-(4-Bróm-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on**

A 9. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecetsavból a 14. előkészítő példa szerinti módon 19 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (CDCl₃): 2,44 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 6,36 (s, 1H) 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

16. előkészítő példa**Ecetsav-2-(2,4-difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-vinil-észter**

Az 1. előkészítő példa címében megadott vegyület 10,0 g-ját (30,7 mmol) 20,0 g (0,196 mol) ecetsavanhidriddel keverjük, a keveréket 80°C-ra előmelegítjük, és 7,41 g (77 mmol) metánszulfonsavat adunk hozzá. 2 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük, lassan hozzáadunk 50 ml vizet, miközben a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 30 percig keverjük. Az így kapott szilárd anyagot vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson, 45°C-on szárítjuk, ily módon 10,2 g (90 %) 2-(2,4-difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-vinil-acetátot kapunk fehér szilárd anyag alakjában.

δ (DMSO): 2,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,40-7,57 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H).



17. előkészítő példa

Ecetsav-3-(4-klór-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)-vinil-észter

A 3. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecetsavból a 16. előkészítő példa szerinti módon 49 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 7,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H).

18. előkészítő példa

Propionsav-2-(2,4-difluor-fenoxi)-1-(4-metánszulfonil-fenil)- -vinil-észter

Az 1. előkészítő példa címében megadott vegyületből és propionsavanhidridből a 16. előkészítő példa szerinti módon 55 % kihozattal kapjuk fehér szilárd anyag alakjában.

δ (CDCl₃): 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,69 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

19. előkészítő példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

75 g polifoszorsavat 10,0 g (98 mmol) ecetsavanhidridben oldjuk, az oldatot 95-100°C-ra előmelegítjük, és hozzáadunk 10,0 g (27 mmol), a 16. előkészítő példa címében megadott vegyületet. 40 perc múlva a reakcióelegyet 40-50°C-ra hűtjük, és 113 ml 1:2 arányú metanol:víz elegyet adunk hozzá, miközben a



hőmérsékletet 80°C alatt tartjuk, majd a reakcióelegyet 16 órán át keverjük. Az így kapott szilárd anyagot leszűrjük, majd 45 ml metanollal 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a szilárd anyagot leszűrjük, és metil-etil-ketonból átkristályosítjuk, így 3,86 g (36 %) 3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (DMSO): 2,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 8,09 (s, 4H).

20. előkészítő példa

3-(4-Klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on

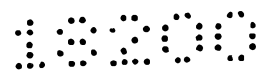
A 17. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecetsavanhidridből a 19. előkészítő példa szerinti módon állítjuk elő. A vegyületet szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 3:2 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 32 %-os kihozattal, törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont.

δ (DMSO): 2,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,06 (s, 4H).

21. előkészítő példa

5-(2,4-Difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbaldehid

A 19. előkészítő példa címében szereplő vegyületből 5,0 g-ot (12,7 mmol) 55 ml dioxánban oldunk, 7,0 g (63 mmol) szelén-di-



oxidot adunk hozzá, és a keveréket lezárt kémcsőben 60 percig 180°C-on hevítjük. Lehűlés után a nyers terméket Celite®-en leszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Ily módon 2,93 g (57 %) 5-(2,4-Difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbaldehidet kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

δ (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 6,72-6,83 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,80 (s, 1H).

22. előkészítő példa

5-(4-Fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán- -2-karbaldehid

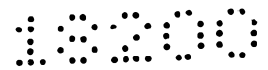
A 14. előkészítő példa címében megadott vegyületből a 21. előkészítő példa szerinti módon 70 % tisztaságú barna olaj alakjában kapjuk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

δ (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 6,90-6,98 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,82 (s, 1H).

23. előkészítő példa

5-(4-Klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán- -2-karbaldehid

A 20. előkészítő példa címében megadott vegyületből a 21. előkészítő példa szerinti módon 70 % tisztaságú barna olaj alak-



jában kapjuk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

δ (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,83 (s, 1H).

24. előkészítő példa

5-(4-Bróm-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbaldehid

A 15. előkészítő példa címében megadott vegyületből a 21. előkészítő példa szerinti módon 80 % tisztaságú barna olaj alakjában kapjuk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

δ (CDCl₃): 3,71 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,80 (s, 1H).

25. előkészítő példa

5-(2-Fluor-4-bróm-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbaldehid

A 6. előkészítő példa címében megadott vegyületből a 21. előkészítő példa szerinti módon 65 % tisztaságú barna olaj alakjában kapjuk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

δ (CDCl₃): 3,09 (s, 3H), 6,80 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 7,08-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,80 (s, 1H).



1. példa

3-(4-Fluor-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-szulfonil- -fenil)-6-metil-pirán-4-on

115 g polifoszforsavat 48,7 g ecetsavanhidridben oldunk, és 95-100°C-ra előmelegített oldathoz hozzáadunk 11,15 g-ot (35 mmol) a 4. előkészítő példa címében megadott vegyületből. A keveréket ugyanezen a hőmérsékleten 1,5 órán át melegítjük, majd lehűlés után jeges vízbe öntjük, háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékként kapott olajat szilikagél oszlopkromatográfiával tisztítjuk eluensként etil-acetát és hexán 3:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Ily módon 2,29 g (17 %) 3-(4-fluor-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 146°C,

δ (DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 8,09 (s, 4H).

2. példa

3-(4-Klór-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

Az 5. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecetsavanhidridből az 1. példában leírt eljárással 15 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 198°C,

δ (DMSO): 2,31 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,08 (s, 4H).

3. példa

3-(2-Klór-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

A 6. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 28 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 159°C,

δ (DMSO): 2,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,07 (s, 4H).

4. példa

3-(2-Bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

A 7. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 32 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 197-199°C,

δ (CDCl₃): 2,46 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

5. példa**3-(3-Bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on**

A 8. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 15 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 159°C,

LRMS: m/z 434 (M+1)⁺

δ (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 3,09 (s, 3H) , 6,40 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

6. példa**3-(4-Bróm-2-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on**

A 10. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 31 % kihozattal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 215°C,

δ (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 6,74 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

7. példa**3-(4-Bróm-2-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on**

A 11. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-

savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 43 % kihozattalal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 214-215°C,

δ (CDCl₃): 2,47 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

8. példa

3-(2,4-Dibróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

A 12. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 17 % kihozattalal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 231°C,

δ (CDCl₃): 2,46 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,55- (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

9. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-2-(4-etánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

A 13. előkészítő példa címében megadott vegyületből és ecet-savanhidridből az 1. példában leírt eljárással 18 % kihozattalal kapjuk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 154-155°C,

δ (CDCl₃): 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,15 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

10. példa**2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(2-metil-fenoxi)-
-pirán-4-on**

A 4. példa címében megadott vegyületből 1,40 g-ot (3,21 mmol) 16 ml dimetil-formamidban oldunk, és hozzáadunk 2,40 ml (17,3 mmol) tetrametil-ónt, 0,23 g (0,77 mmol) tri-*o*-tolil-foszfint, 0,043 g (0,19 mmol) palládium-acetátot és 1,45 ml (10,3 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet 90 órán át 105°C-on melegítjük, majd lehűlés után a nyers terméket Celite®-en leszűrjük, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott olajat 50 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Az így kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 0,77 g (65 %) törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(2-metil-fenoxi)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 168°C,

δ (DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

11. példa**2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(3-metil-fenoxi)-
-pirán-4-on**

Az 5. példa címében megadott vegyületből kapjuk a 10. példá-



ban leírt eljárással. Etanol és víz 1:2 arányú elegyből végzett átkristályosítással 0,28 g (29 %) 2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(3-metil-fenoxi)-pirán-4-ont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 162°C

δ (DMSO): 2,25 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,73-6,85 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 8,07 (s, 4H).

12. példa

3-(2-Fluor-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil- -pirán-4-on

A 6. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 10. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 3:2 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 64 % kihozattal megkapjuk a 3-(2-fluor-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 171°C,

δ (DMSO): 2,24 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 4H).

13. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-6-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-5- -metil-pirán-4-on

A 18. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 19. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 1:2 ará-

nyú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 21 % kihozattalal megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-5-metil-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 200°C,

δ (DMSO): 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,81 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 8,10 (s, 4H).

14. példa

3-Klór-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on

A 19. előkészítő példa címében megadott vegyületből 0,5 g-ot (1,28 mmol) 10 ml vízmentes piridinben oldunk, cseppenként hozzáadunk 0,21 ml (2,56 mmol) szulfuril-kloridot, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyers reakcióterméket 75 ml jeges 1M sósav-oldatba öntjük, és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist kétszer 50 ml vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán (1:2) arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. Ily módon 0,22 g (40 %) 3-klór-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-ont kapunk törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 210°C,

δ (DMSO): 2,62 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 8,06-8,10 (m, 4H).

15. példa**3-Klór-5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-
-metil-pirán-4-on**

A 14. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 14. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként metilén-diklorid és etil-acetát 9:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 20 % kihozattal megkapjuk a 3-klór-5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 279°C,

δ (DMSO): 2,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,05-7,17 (m, 4H), 8,08 (s, 4H).

16. példa**3-Klór-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-
-metil-pirán-4-on**

A 20. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 14. példában leírt eljárással. Etanolból átkristályosítva 45 % kihozattal megkapjuk a 3-klór-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 274°C,

δ (DMSO): 2,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,09 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,07 (s, 4H).

17. példa**3-Bróm-5-(4,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-
-metil-pirán-4-on**



A 19. példa címében megadott vegyületből 5,0 g-ot (12,7 mmol) 100 ml kloroformban oldunk, és hozzáadunk 1,10 g (14,0 mmol) piridint és 10,0 g (28,0 mmol) piridinium-tribromidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 92 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A nyers reakcióelegyet 100 ml kloroformmal hígítjuk, kétszer 75 ml 2M sósav-oldattal és kétszer 75 ml vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 1,10 g (18 %) fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-bróm-5-(4,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 230°C,

δ (DMSO): 2,67 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 8,07 (s, 4H).

18. példa

3-Bróm-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2- -metil-pirán-4-on

A 20. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 17. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 10 % kihozattal megkapjuk a 3-bróm-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 251°C,

δ (DMSO): 2,67 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,07 (s, 4H).

19. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-5,6-dimetil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on

A 17. példa címében megadott vegyületből 0,50 g-ot (1,1 mmol) 10 ml dimetil-formamidban oldunk, és hozzáadunk 0,87 ml (6,3 mmol) tetrametil-ónt, 0,20 g (0,68 mmol) tri-o-tolil-foszfint, 0,038 g (0,17 mmol) palládium-acetátot és 0,30 ml (2,2 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet 120 órán át 100°C-on melegítjük, majd lehűlés után a nyers terméket Celite®-en leszűrjük, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott olajat 50 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml 2M sósav-oldattal és kétszer 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 0,25 g (58 %) törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-5,6-dimetil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 192°C,

δ (DMSO): 1,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 6,89-6,9-3 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 8,09 (s, 4H).

20. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-5-vinil-pirán-4-on

A 17. példa címében megadott vegyületből 0,50 g-ot (1,1 mmol) 10 ml dimetil-formamidban oldunk, és hozzáadunk 1,24 ml

(4,24 mmol) tributil-vinil-ónt, 0,10 g (0,34 mmol) tri-*o*-tolil-foszfint, 0,019 g (0,084 mmol) palládium-acetátot és 0,15 ml (1,1 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet egy éjszakán át 100°C-on melegítjük, majd lehűlés után a nyers terméket Celite®-en leszűrjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml 2M sósav-oldattal és kétszer 50 ml vízzel moszuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így 0,25 g (57 %) fehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-5-vinil-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 184°C,

δ (DMSO): 2,58 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,50 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 17,7$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 17,7$ Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 8,07-8,13 (m, 4H).

21. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-5-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on

A 20. példa címében megadott vegyületből 0,14 g-ot (0,33 mmol) 25 ml etil-acetát és 50 ml metanol elegyében oldunk, és hozzáadunk 14 mg 10 %-os palládiumozott szenet. A keveréket szobahőmérsékleten 207 kPa (30 psi) nyomáson 1 órán át hidrogénezük. A nyers terméket Celite®-en átszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 2:3 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 0,063 g (45 %) törtfehér

szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-5-
-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 173°C,

δ (CDCl₃): 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,49 (q, J =
7,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H),
8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

22. példa

3-(2,4-Difluor-fenoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metánszulfonil- -fenil)-6-metil-pirán-4-on

A 21. példa címében megadott vegyületből 1,36 g-ot (3,3
mmol) 20 ml metanolban oldunk, és 0°C-on lassan hozzáadunk 0,19
g (5,2 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot. Az így kapott ke-
veréket szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd bepároljuk,
és a maradékot etil-acetátban oldjuk. A szerves réteget vízzel
mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett
nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopkro-
matográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 2:1 arányú ele-
gyét alkalmazva tisztítjuk, így 0,65 g (48 %) fehér szilárd
anyag alakjában megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(hidroximetil)-
2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 205°C

δ (DMSO): 3,27 (s, 3H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,90 (t, J =
6,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,61-6,67 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H),
7,37-7,43 (m, 1H), 8,09 (s, 4H).

23. példa**3-(4-Fluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on**

A 22. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 22. példában leírt eljárással. A terméket etanolból átkristályosítva 30 % kihozattal kapjuk a 3-(4-fluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 206°C,

δ (DMSO): 3,27 (s, 3H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

24. példa**3-(4-Klór-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on**

A 23. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 22. példában leírt eljárással. A terméket etanolból átkristályosítva 49 % kihozattal kapjuk a 3-(4-klór-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont törtfehér szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 227°C,

δ (DMSO): 3,26 (s, 3H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,07 (s, 4H).

25. példa**3-(2-Fluor-4-bróm-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on**

A 24. előkészítő példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 22. példában leírt eljárással. A terméket szilikagél oszlop-kromatográfiával, eluensként etil-acetát alkalmazásával tisztítjuk, így 34 % kihozattalal törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(2-fluor-4-bróm-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 202-203°C,

δ (CDCl₃): 3,08 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,4 Hz, J = 10,5, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

26. példa**3-(2,4-Difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-on**

A 22. példa címében megadott vegyületből 0,64 g-ot (1,6 mmol) 30 ml metilén-diklorid és 20 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk, hozzáadunk 0,29 ml (4,7 mmol) metil-jodidot valamint 0,50 g (12,5 mmol) nátrium-hidroxid és 50 mg (12,5 mmol) tetrabutil-ammónium-klorid 1 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A szerves réteget 30 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A szilárd maradékot szilikagél oszlop-kromatográfiával,



eluensként metilén-diklorid, etil-acetát és ecetsav 78:10:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 0,09 g törtfehér szilárd anyag alakjában, 14 %-os kihozattal megkapjuk a 3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 124°C,

δ (DMSO): 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,70-6,94 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

27. példa

3-(4-Fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-on

A 23. példa címében megadott vegyületből 0,74 g-ot (0,9 mmol) 50 ml metanolban oldunk, hozzáadunk 0,36 ml (5,8 mmol) metil-jodidot és 1,75 g (7,59 mmol) frissen készített ezüst-oxidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A nyers terméket Celite®-en leszűrjük, és háromszor 25 ml metanolal mossuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml hígított vizes ammónium-hidroxid-oldattal és kétszer 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A szilárd maradékot szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként metilén-diklorid, etil-acetát és ecetsav 78:10:1 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, így 0,40 g fehér szilárd anyag alakjában, 52 %-os kihozattal megkapjuk a 3-(4-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 165°C,



δ (DMSO): 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,05-7,13 (m, 4H), 8,07 (s, 4H).

28. példa

3-(4-Klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)- -pirán-4-on

A 24. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 27. példában leírt eljárással. A terméket szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként metilén-diklorid, etanol és vizes ammónium-hidroxid 100:8:1 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 49 % kihozattal, törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 156°C,

δ (DMSO): 3,26 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

29. példa

Ecetsav-[5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4- -oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észter

A 22. példa címében megadott vegyületből 0,75 g-ot (1,8 mmol) 10 ml metilén-dikloridban oldunk, és hozzáadunk 0,28 ml (2,0 mmol) trietil-amint és 0,14 ml (2,02 mmol) acetyl-kloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A nyers terméket jégre öntjük, és 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml 4 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-



-oldattal és kétszer 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 0,39 fehér szilárd anyag alakjában 47 % kihozattal megkapjuk az ecetsav-[5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észtert.

Olvadáspont: 175°C

δ (DMSO): 2,17 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 8,06-8,12 (m, 4H).

30. példa

Ecetsav-[5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észter

A 23. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 29. példában leírt eljárással. A terméket szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 3:2 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 47 % kihozattal, törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk az ecetsav-[5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észtert.

Olvadáspont: 180°C,

δ (DMSO): 2,17 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 8,08 (s, 4H).

31. példa

Ecetsav-[5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észter



A 24. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 29. példában leírt eljárással. A terméket szilikagél oszlopkromatográfiával, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk, így 47 % kihozattal, törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk az ecetsav-[5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-észtert.

Olvadáspont: 115°C,

δ (DMSO): 2,17 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,07 (s, 4H).

32. példa

5-(2,4-Difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo- -4H-pirán-2-karbonsav

A 21. példa címében megadott vegyületből 1,50 g-ot (3,69 mmol) 6 ml acetonban oldunk, és hozzáadjuk 0,41 g (4,0 mmol) króm(VI)-oxid és 3,5 ml kénsav 3 ml vízzel készített oldatát. A keveréket 1 órán át 0°C-on, majd 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves oldatot vízzel, majd kétszer 50 ml 2M nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A lúgos fázist 2M sósav-oldattal megsavanyítjuk, és kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kétszer 50 ml vízzel mossuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékként kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítva 0,20 g fehér szilárd anyag alakjában, 13 % kihozattal megkapjuk az 5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbonsavat.



Olvadáspont: 245°C.

δ (DMSO): 3,28 (s, 3H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J=8,5 Hz, 2H).

33. példa

5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbonsav

A 23. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 32. példában leírt eljárással. A terméket etil-acetátból átkristályosítva 25 % kihozattal, törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk az 5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbonsavat.

Olvadáspont: 263°C,

δ (DMSO): 3,27 (s, 3H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,05-8,10 (m, 4H).

34. példa

6-(1,1-Difluor-metil)-3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on

A 21. példa címében megadott vegyületből 1,0 g-ot (2,5 mmol) 15 ml metilén-dikloridban oldva lehütünk, és hozzáadunk 0,39 ml (2,9 mmol) (diethyl-amino)-kén-trifluoridot. A keveréket 1 órán át 0°C-on, majd 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. A szerves oldatot kétszer 50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilika-



gélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluensként etil-acetát és hexán 2:3 arányú elegyét alkalmazzuk, így 0,20 g (18 %) törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 6-(1,1-difluor-metil)-3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 156°C,

δ (DMSO): 3,28 (s, 3H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (t, $J_{F-H} = 54$ Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

35. példa

6-(1,1-Difluor-metil)-3-(4-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on

A 24. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 34. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk, így 0,58 g (48 %) törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 6-(1,1-difluor-metil)-3-(4-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont.

LRMS: m/z 471 (M+1)⁺.

δ (CDCl₃): 3,08 (s, 3H), 6,53 (t, $J_{F-H} = 78$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,00-8,11 (m, 4H).

36. példa

6-(1,1-Difluor-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-3-(4-metil-fenoxi)-pirán-4-on

A 35. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 10.



példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluensként etil-acetát és hexán 2:3 arányú elegyét alkalmazzuk, így 0,20 g (18 %) törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 6-(1,1-difluor-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-3-(4-metil-fenoxi)-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 160°C,

δ (DMSO): 2,23 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J_{F-H} = 54$ Hz, 1H), 8,04-8,11 (m, 4H).

37. példa

3-Bróm-2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on

A 34. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 17. példában leírt eljárással. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, ehhez eluensként etil-acetát és hexán 1:2 arányú elegyét alkalmazzuk, így törtfehér szilárd anyag alakjában megkapjuk a 3-bróm-2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-ont.

LRMS: $m/2$ 507 (M+1)⁺.

δ (DMSO): 3,13 (s, 3H), 6,71-7,13 (m, 4H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

38. példa

2-(1,1-Difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-3-metil-pirán-4-on

A 37. példa címében megadott vegyületből állítjuk elő a 19.

példában leírt eljárással. A terméket etanolból átkristályosítva törtfehér szilárd anyag alakjában, 86 % kihozattalal megkapjuk a 2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-3-metil-pirán-4-ont.

Olvadáspont: 187,8-188,6°C,

δ (CDCl₃): 2,14 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,56-6,93 (m, 4H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

A 39. és 40. példákban a találmány szerinti gyógyszerkészítményeket és előállításukat mutatjuk be.

39. példa

Kapszulák

25000 darab, egyenként 100 mg 3-(4-fluor-2-metil-fenoxi)-2-(3-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on hatóanyagot tartalmazó kapszulát állítunk elő a következőképpen:

hatóanyag	2,5 kg
laktóz-monohidrát	5 kg
kolloid eloszlású szilícium-dioxid	0,05 kg
kukoricakeményítő	0,5 kg
magnézium-sztearát	0,1 kg

Eljárás

A fenti komponenseket 0,180 mm lyukbőségű (60 mesh) szitán áteresztjük, egy alkalmas keverőbe töltjük, majd a keverékkel 25000 kapszulát megöltünk.

40. példa

Tabletták



100000 darab, egyenként 50 mg 3-(2,3-difluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on hatóanyagot tartalmazó tablettát állítunk elő a következőképpen:

hatóanyag	5 kg
permetezve szárított laktóz	19,9 kg
mikrokristályos cellulóz	3,9 kg
nátrium-sztearil-fumarát	0,2 kg
kolloid eloszlású szilícium-dioxid	0,2 kg
karboxi-metil-keményítő	0,8 kg

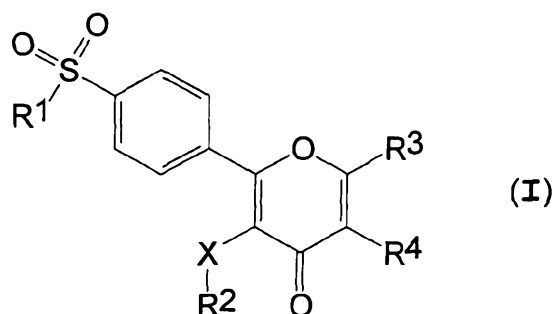
Eljárás

Minden poranyagot 0,6 mm lyukbőségű szitán áteresztünk, egy alkalmas keverőben 20 percig keverjük, majd a keverékből egy 9 mm-es körlapból és laposan leélezett felsőrészből álló szerzőszám alkalmazásával 300 tablettát sajtolunk. A tabletták szétesési ideje körülbelül 3 perc.



Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

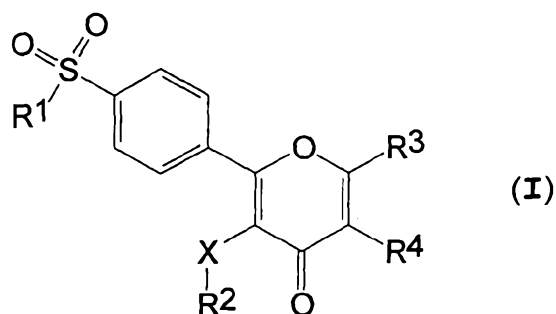
R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport vagy halogénatom; és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport –

és gyógyászatiilag elfogadható sóik.

2. Az



általános képletű vegyületek - amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

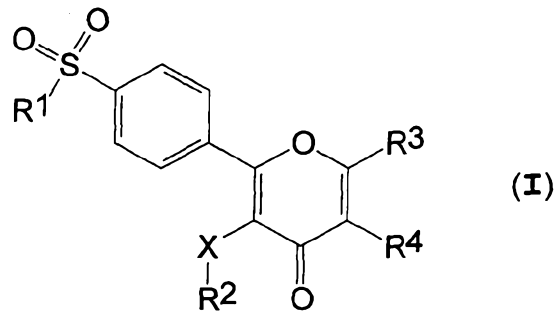
R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport vagy halogénatom; és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport,

azzal a feltétellel, hogy ha R^4 jelentése hidrogénatom, akkor R^3 jelentése alkenil-metoxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxi-metil-csoport, vagy egy R^7 -COO-CH₂- általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport – és gyógyászatilag elfogadható sóik.

3. Az



általános képletű vegyületek – amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

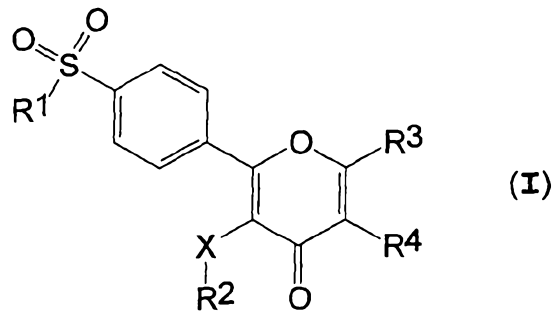
R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, alkenil-oxil-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkoxil)-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxil-metil-, benzil-oxil-metil-, hidroxil-karbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, vagy egy R^7 -COO-CH₂- általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport vagy halogénatom; és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport -

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

4. Az



általános képletű vegyületek - amelyekben

R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^2 jelentése alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, piridil-, tienil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, vagy fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

R^3 jelentése alkenil-oxi-metil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-metoxi-metil-csoport vagy egy $R^7-COO-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom; és

X jelentése egyes kötés, oxigén- vagy kénatom vagy metilén-csoport -



és gyógyászatilag elfogadható sóik.

5. A 2-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése szubsztituálatlan alkilcsoport vagy aminocsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metilcsoport.

7. A 2-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése oxigénatom.

8. A 2., 3., 5., 6. vagy 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése szubsztituálatlan 1-3 szénatomos alkil-, hidroximetil-, metoximetil-, etoximetil-, propoximetil-, izopropoximetil-, difluorometil-, propenil-oximetil-, hidroxikarbonil-, ciklopropoximetil-, ciklobutoximetil-, ciklopropilmetoximetil-, ciklobutilmetoximetil- vagy $CH_3-COO-CH_2-$ képletű csoport.

9. A 2-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek amelyekben R^3 jelentése propenil-oximetil-, ciklopropilmetoximetil-, ciklobutilmetoximetil- vagy $CH_3-COO-CH_2-$ képletű csoport.

10. A 2., 3., 5., 6., 7., 8. vagy 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^4 jelentése klór- vagy brómatom vagy metil-, etil-, etenil- vagy etinilcsoport.

11. A 2-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése elágazó láncú alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, naftil-, tetrahidronaftil- vagy indanilcsoport, szubsztituálatlan fenilcsoport, vagy egy vagy több halogénatommal, alkil- és/vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

12. A 2-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek,

amelyekben R^2 jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely a halogénatomok, metoxi- vagy metilcsoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel szubsztituált.

13. A 2-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése fenilcsoport, amely a halogénatomok és metilcsoport közül egymástól függetlenül választott 1 vagy 2 szubsztituenst hordoz.

14. A 2-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése 2,4-difluor-fenil-csoport.

15. A 2-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek a
3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-5-metil-pirán-4-on;

3-klór-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on;

3-klór-5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on;

3-klór-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on;

3-bróm-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on;

3-bróm-5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-2-metil-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-5,6-dimetil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-5-vinil-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-5-etil-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;

3-bróm-2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on;

2-(1,1-difluor-metil)-5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-3-metil-pirán-4-on;

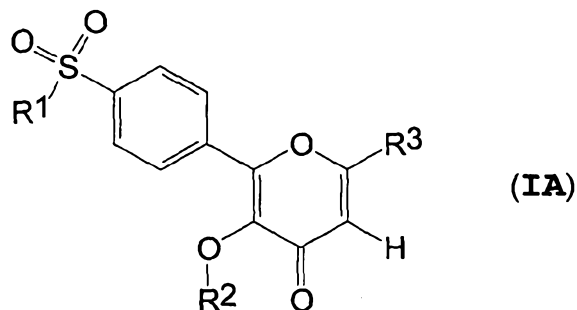
[5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-acetát;

[5-(4-fluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-acetát;

[5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-il]-metil-acetát;

vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói közül.

16. Az



általános képletű vegyületek – amelyekben

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport;

R^2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogénatommal, alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxil-karbonil-csoporttal szubsztituált;

R^3 jelentése alkil-, hidroxil-metil-, alkoxil-metil-, 3-7 szén-

atomos cikloalkoxi-metil-, benzil-oxi-metil-, hidroxikarbonil-, nitril-, trifluor-metil- vagy difluor-metil-csoport; azzal a feltétellel, hogy ha R^3 jelentése metilcsoport, akkor R^2 jelentése (a) fenilcsoport, amely legalább egy, a trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxil-, metil-tio-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, hidroxil-alkil- vagy hidroxikarbonil-csoportok közül választott szubsztituenszt hordoz, (b) monoszubsztituált fenilcsoport, melynek a 3-helyén egy halogénatom vagy egy alkilcsoport van, vagy a 2-helyén egy brómatom vagy egy alkilcsoport van, (c) két vagy több szubsztituenszt hordozó fenilcsoport, melynek legalább az egyik szubsztituense egy brómatom, vagy a 2- vagy 4-helyen egy alkilcsoport van jelen, vagy (d) 3-metil-4-fluor-fenil-csoport -
vagy gyógyászatilag elfogadható sóik.

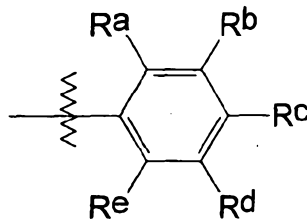
17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése etil-, propil-, hidroximetil-, metoximetil-, etoximetil-, propoximetil-, izopropoximetil-, difluor-metil-, hidroxikarbonil-, ciklopropoximetil- vagy ciklobutoximetil-csoport.

18. A 16. vagy 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidroximetil-, metoximetil-, vagy hidroxikarbonil-csoport.

19. A 17. vagy 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely a fluor-, klór- és brómatom közül választott egy halogénatommal, egy metilcsoporttal vagy két azonos vagy különböző halogénatommal - éspedig fluor-, klór- vagy brómatommal - szubsztituált.



20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése

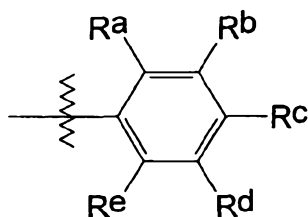


általános képletű csoport, amelyben R^a , R^b , R^c , R^d és R^e jelentése a következőkben megadott:

R^a	R^b	R^c	R^d	R^e
H	H	H	H	H
H	H	F	H	H
H	F	H	H	H
F	H	H	H	H
H	H	Cl	H	H
H	Cl	H	H	H
Cl	H	H	H	H
H	H	Br	H	H
H	Br	H	H	H
Br	H	H	H	H
H	H	Me	H	H
H	Me	H	H	H
Me	H	H	H	H
F	H	F	H	H
F	H	H	F	H
H	F	F	H	H
F	H	H	H	F
Cl	H	Cl	H	H
Cl	H	H	Cl	H
H	Cl	Cl	H	H
Cl	H	H	H	Cl
F	H	Cl	H	H
Cl	H	F	H	H
F	H	Br	H	H
Cl	H	Br	H	H
Br	H	Br	H	H

Br	H	F	H	H
H	Cl	F	H	H
H	F	Cl	H	H
F	H	Me	H	H
Cl	H	Me	H	H
Me	H	F	H	H
Me	H	Cl	H	H
H	Me	F	H	H
H	Me	Cl	H	H
H	F	Me	H	H
H	Cl	Me	H	H

21. A 16. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése metilcsoport, és R^2 jelentése



általános képletű csoport, amelyben R^a , R^b , R^c , R^d és R^e jelentése a következőkben megadott:

R^a	R^b	R^c	R^d	R^e
H	Br	H	H	H
Br	H	H	H	H
H	Me	H	H	H
Me	H	H	H	H
Me	H	F	H	H
Me	H	Cl	H	H
F	H	Me	H	H
Cl	H	Me	H	H
H	Me	F	H	H
H	F	Me	H	H
H	Cl	Me	H	H
F	H	Br	H	H
Cl	H	Br	H	H
Br	H	Br	H	H

22. A 16. igénypont szerinti vegyületek a

- 3-(4-fluor-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;
- 3-(4-klór-2-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pi-
rán-4-on;
- 3-(2-klór-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pi-
rán-4-on;
- 3-(2-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;
- 3-(3-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;
- 3-(4-bróm-2-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;
- 3-(4-bróm-2-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;
- 3-(2,4-dibróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;
- 3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-etánszulfonil-fenil)-6-metil-pirán-4-on;
- 2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(2-metil-fenoxi)-pirán-4-on;
- 2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-3-(3-metil-fenoxi)-pirán-4-on;
- 3-(2-fluor-4-metil-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-metil-
-pirán-4-on;
- 3-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fe-
nil)-pirán-4-on;
- 3-(4-fluor-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-
-pirán-4-on;
- 3-(4-klór-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-
-pirán-4-on;
- 3-(2-fluor-4-bróm-fenoxi)-6-(hidroxi-metil)-2-(4-metánszulfonil-
-fenil)-pirán-4-on;

3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-on;

3-(4-fluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-on;

3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-6-(metoxi-metil)-pirán-4-on;

5-(2,4-difluor-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbonsav;

5-(4-klór-fenoxi)-6-(4-metánszulfonil-fenil)-4-oxo-4H-pirán-2-karbonsav;

6-(1,1-difluor-metil)-3-(2,4-difluor-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on;

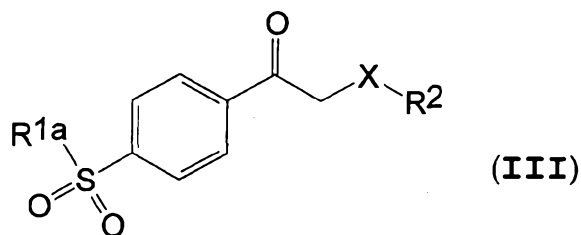
6-(1,1-difluor-metil)-3-(4-bróm-fenoxi)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-pirán-4-on;

6-(1,1-difluor-metil)-2-(4-metánszulfonil-fenil)-3-(4-metil-fenoxi)-pirán-4-on;

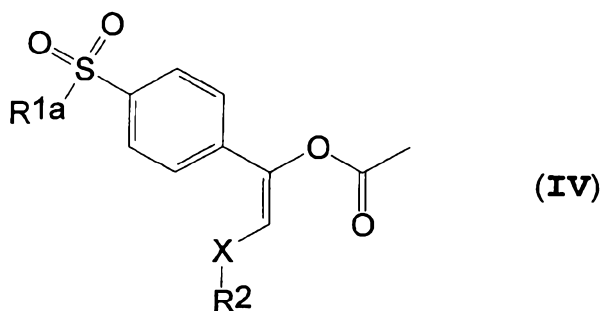
vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójuk.

23. Eljárás az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vagy a 16-22. igénypontok bármelyike szerinti (IA) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) ha R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, R^3 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, és R^2 és X jelentése a fenti igénypontokban megadott, akkor ai) egy



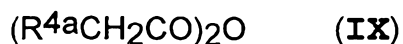
általános képletű karbonilszármazékot – amelyben R^{1a} jelentése alkilcsoport vagy $-NR^{5a}R^{6a}$ általános képletű csoport, amelyben R^{5a} és R^{6a} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, és R^2 és X jelentése a fenti igénypontokban megadott – 90 és 150°C közötti hőmérsékleten feleslegben jelenlévő vízmentes ecetsavval vagy ecetsavanhidriddel és polifoszforsavval reagáltatunk; vagy
 aii) egy



általános képletű vinilszármazékot – amelyben R^{1a} , R^2 és X jelentése a fenti – 80 és 120°C közötti hőmérsékleten ecetsavanhidrid feleslegével és polifoszforsavval reagáltatunk;

(b) ha R^1 jelentése alkilcsoport vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése alkilcsoport, R^4 jelentése alkilcsoport, R^3 jelentése egy $-CH_2-R^4$ általános képletű alkilcsoport, és R^2 és X jelentése a fenti igénypontokban megadott, akkor

bi) egy (III) általános képletű karbonilszármazékot 90 és 150°C közötti hőmérsékleten egy feleslegben jelenlévő

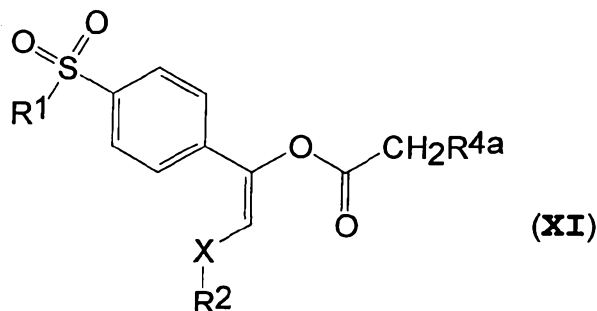


általános képletű anhidriddel vagy egy



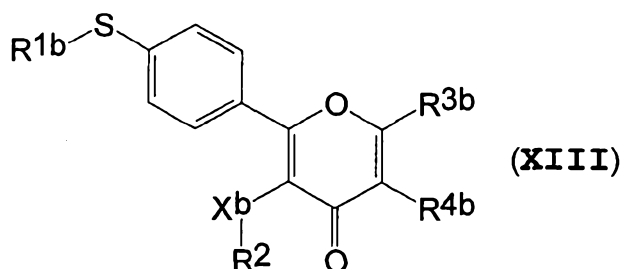
általános képletű karbonsavval és polifoszforsavval reagáltatunk; vagy

bii) egy



általános képletű vinilszármazékot – amelyben R^{1a} , R^2 , R^4 és X jelentése a fenti – 90 és 150°C közötti hőmérsékleten egy feleslegben jelenlévő (IX) általános képletű anhidriddel és polifoszforsavval reagáltatunk;

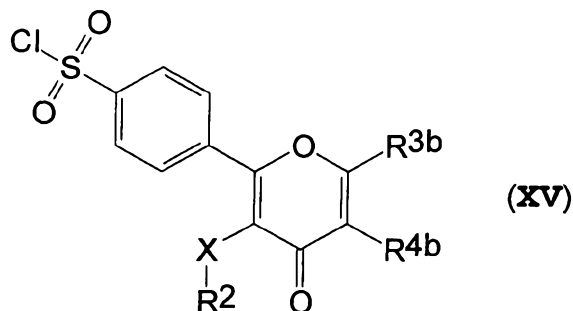
(c) ha R^1 jelentése alkilcsoport, R^3 jelentése alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, X jelentése az 1-22. igénypontok bármelyikében megadott, azzal a feltétellel, hogy kénatomtól eltérő, és R^2 jelentése az 1-22. igénypontok bármelyikében megadott, akkor egy



általános képletű merkaptovegyületet – amelyben R^{1b} jelentése alkilcsoport, R^{3b} jelentése metilcsoport vagy $R^{4b}-CH_2-$ általános képletű csoport, R^{4b} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, X^b jelentése azonos az 1-22. igénypontok bármelyikében X-re meg-

adottal, azzal a feltétellel, hogy kénatomtól eltérő, és R^2 jelentése a fenti – egy oxidálószerrel reagáltatunk;

(d) ha R^1 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, R^3 jelentése alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R^2 , R^5 , R^6 és X jelentése az 1-22. igénypontokban megadott, akkor egy

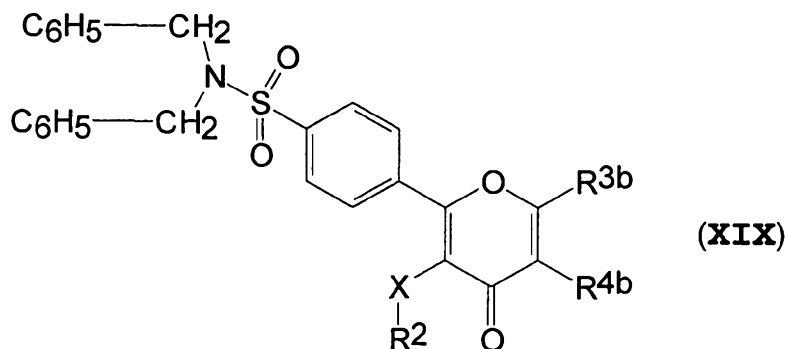


általános képletű klór-szulfonil-származékot – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése a fenti – egy



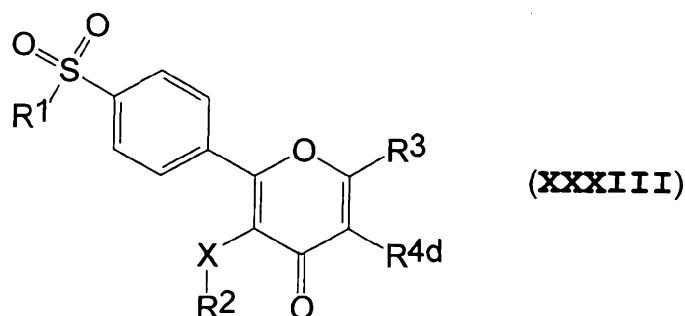
általános képletű aminnal – amelyben R^5 és R^6 jelentése a fenti – reagáltatunk;

(e) ha R^1 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése alkilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, akkor a megfelelő

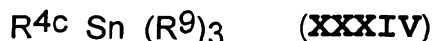


általános képletű N,N-dibenzil-származékból – amelyben R^2 , R^{3b} , R^{4b} és X jelentése a fenti – a benzilcsoportokat eltávolítjuk;

(f) ha R^4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor egy



általános képletű vegyületet – amelyben R^{4d} jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen brómatom, és R^1 , R^2 , R^3 és X jelentése az előző igénypontokban megadott, egy



általános képletű ónvegyülettel – amelyben R^{4c} jelentése alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, és R^9 jelentése alkilcsoport – reagáltatunk.

24. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel összekeverve.

25. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása állatok vagy emberek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

26. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása fájdalom, láz vagy gyulladás kezelésére, a prosztanoid-indukált simaizomösszehúzódások gátlására vagy a vastagbél-végbélrák vagy neurodegeneratív betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

noje z ne Ozeit

75.365/BE

A meghatalmazott:

Dr. György László
 Budapesti Orvosi Egyetem
 11362 Budapest, Árpád köz. 13.
 Telefon: 461 13 13