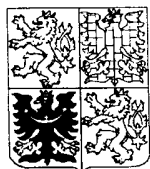


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/044485**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/07677**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47890**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3673

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 311/58 A 61 K 31/382
C 07 D 335/06 A 61 K 31/47
C 07 D 215/54 A 61 P 29/00
C 07 D 311/92
C 07 D 491/052
C 07 D 493/04
C 07 D 409/04
A 61 K 31/352

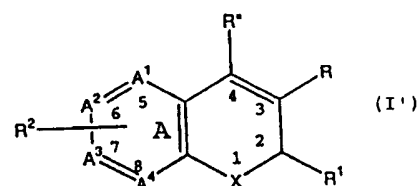
(71) Přihlašovatel:

G. D. SEARLE & CO., Skokie, IL, US;

mají specifický význam.

(72) Původce:

Carter Jeffrey S., Chesterfield, MO, US;
Obukowicz Mark G., Kirkwood, MO, US;
Devadas Balekudru, Chesterfield, MO, US;
Talley John J., Brentwood, MO, US;
Brown David L., Chesterfield, MO, US;
Graneto Matthew J., Chesterfield, MO, US;
Bertenshaw Stephen R., Cheshire, CT, US;
Rogier Donald J. Jr., Chesterfield, MO, US;
Nagarajan Srinivasan R., Chesterfield, MO, US;
Hanau Canhleen E., St. Louis, MO, US;
Hartmann Susan J., Kirkwood, MO, US;
Ludwig Cindy L., St. Louis, MO, US;
Metz Suzanne, Chesterfield, MO, US;



Substituované benzopyranové deriváty pro léčení zánětu

Oblast techniky

Tento vynález patří do oblasti protizánětlivých farmaceutických prostředků a zejména se týká sloučenin, prostředků a způsobů pro léčení poruch zprostředkovaných cyklooxygenasou-2, jako je zánět a poruchy vztahující se k zánětu.

Dosavadní stav techniky

Prostaglandiny hrají důležitou úlohu při zánětlivém procesu a inhibice prostaglandinů, zejména inhibice tvorby PGG_2 , PGH_2 a PGE_2 , je společným cílem při objevování protizánětlivých léků. Avšak běžné nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), které jsou účinné při snižování bolesti indukované prostaglandiny a otoků spojených se zánětlivým procesem, jsou též účinné při ovlivňování jiných procesů regulovaných prostaglandiny, které nesouvisí se zánětlivým procesem. Proto může použití vysokých dávek nejběžnějších NSAID vést k závažným vedlejším účinkům včetně vředů ohrožujících život, které omezují jejich terapeutické možnosti. Alternativou léčby NSAID je užívání steroidů, které mají ještě drastičtější vedlejší účinky, zejména při dlouhodobém léčení.

Dříve známé NSAID brání tvorbě prostaglandinů inhibicí enzymů v lidském organismu při metabolické cestě kyselina arachidonová/prostaglandin včetně enzymu cyklooxygenasy (COX). Nedávný objev indukovatelného enzymu zvaného cyklooxygenasa-2 (COX-2) nebo "prostaglandin G/H synthasa II" poskytuje reálný cíl inhibice, která účinněji snižuje

zánět a vede k menšímu počtu drastických vedlejších účinků a k jejich zmenšení.

Odkazy poskytnuté níže, které popisují protizánětlivou účinnost, ukazují na pokračující snahy o nalezení účinného protizánětlivého prostředku. Nové benzopyranové, dihydrochinolinové, benzothiopyranové a dihydronaftalenové deriváty, které se zde popisují, jsou takovými bezpečnými a účinnými protizánětlivými prostředky, které dále podporují tyto snahy. Substituované benzopyranové, dihydrochinolinové, benzothiopyranové a dihydronaftalenové deriváty popisované zde přednostně selektivně inhibují cyklooxygenasu-2 více než cyklooxygenasu-1.

U.S. patent č. 5 618 843 Fishera a kol. popisuje genericky kyselé substituované bicycklické zbytky jako antagonisty IIb/IIIA. Publikace WO 94/13659 z 23. června 1994 popisuje kondenzované benzosloučeniny pro léčení poruch CNS. Manrao a kol. [J. Indian. Counc. Chem., 12, 38-41 (1996)] popisuje karboxykumarinimidové deriváty a jejich antitumorigenní účinnost. U.S. patent č. 5 348 976 Shibaty a kol. popisuje amidové substituované benzopyrany jako antitumorigenní.

Publikace W096/40110 z 19. prosince 1996 popisuje benzopyranové deriváty jako tyrosinkinase modulatory. Loiodice a kol. [Tetrahedron, 6, 1001-11 (1995)] popisují přípravu 6-chlor-2,3-dihydro-4H-1-benzopyrankarboxylových kyselin.

Clemence a kol. [J. Med. Chem., 31, 1453-62 (1988)] popisují 4-hydroxy-3-chinolinkarboxylové kyseliny jako výchozí látky pro přípravu protizánětlivých prostředků. Lazer a kol. [J. Med. Chem., 40, 980-89 (1997)] popisují

benzothiopyranové karboxylaty jako výchozí látky pro přípravu protizánětlivých prostředků.

Byly popsány benzopyran-3-karboxylové kyseliny. Gupta a kol. [Indian J. Chem., 21B, 344-347 (1982)] popisuje kyselinu chromen-3-karboxylovou jako meziprodukt při přípravě centrálně působících svalových relaxačních prostředků. René a Royer [Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 10, 72-78 (1975)] popisují přípravu kyseliny chromen-3-karboxylové. U.S. patent č. 4 665 202 Rimbaulta a kol. popisuje 2-fenyl-substituované flaveny a thioflaveny jako inhibitory 5-lipoxygenasy. U.S. patent č. 5 250 547 Locheada a kol. popisuje benzopyranové deriváty jako inhibitory 5-lipoxygenasy. Satoh a kol. [J. Med. Chem., 36, 3580-94 (1993)] popisují substituované chromeny jako inhibitory 5-lipoxygenasy a konkrétněji kyselinu 6-benzyloxy-2H-benzopyran-3-karboxylovou jako meziprodukt.

Dosud však nebyly popsány sloučeniny podle tohoto vynálezu jako inhibitory cyklooxygenasy.

Podstata vynálezu

Skupina sloučenin použitelných při léčení poruch zprostředkovaných cyklooxygenasou-2 se definuje obecným vzorcem I'

R'' se volí z případů atom vodíku, fenyllová skupina, thienyllová skupina, C₂-C₆ alkynyllová skupina a C₂-C₆ alkenyllová skupina,

R¹ se volí z případů C₁-C₃ perfluoralkyllová skupina, atom chloru, C₁-C₆ alkylthioskupina, C₁-C₆ alkoxykupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano-(C₁-C₃ alkyllová skupina),

R² je jedna či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C₁-C₆ alkyllová skupina, C₂-C₆ alkenyllová skupina, C₂-C₆ alkynyllová skupina, halo-(C₂-C₆ alkynyllová skupina), aryl-(C₁-C₃ alkyllová skupina), aryl-(C₂-C₆ alkynyllová skupina), aryl-(C₂-C₆ alkenyllová skupina, C₁-C₆ alkoxykupina, methylenedioxykupina, C₁-C₆ alkylthioskupina, C₁-C₆ alkylsulfinyllová skupina, skupina -O(CF₂)₂O-, aryloxykupina, arylthioskupina, arylsulfinyllová skupina, heteroaryloxykupina, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyllová skupina), aryl-(C₁-C₆ aryloxykupina), heteroaryl-(C₁-C₆ aryloxykupina), aryl-(C₁-C₆ alkoxy)-(C₁-C₆ alkyllová skupina), C₁-C₆ haloalkyllová skupina, C₁-C₆ haloalkoxykupina, C₁-C₆ haloalkylthioskupina, C₁-C₆ haloalkylsulfinyllová skupina, C₁-C₆ haloalkylsulfonylová skupina, (C₁-C₃ haloalkyl)-(C₁-C₃ hydroxyalkyllová skupina), C₁-C₆ hydroxyalkyllová skupina, hydroxyimino-(C₁-C₆ alkyllová skupina), C₁-C₆ alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aryl-(C₁-C₆ alkylaminoskupina), heteroarylamino-



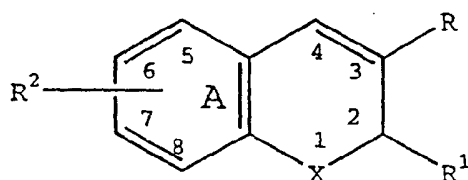
na, heteroaryl-(C₁-C₆ alkylaminoskupina), nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylaminosulfonylová skupina, arylaminosulfonylová skupina, heteroarylaminosulfonylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylaminosulfonylová skupina), heteroaryl-(C₁-C₆ alkylaminosulfonylová skupina), heterocyklylsulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina), případně substituovaná aryllová skupina, případně substituovaná heteroaryllová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroaryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroarylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina, formylová skupina, C₁-C₆ haloalkylkarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina a atomy kruhu A,

A¹, A², A³ a A⁴ se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 2 z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku nebo

R² spolu s kruhem A tvoří skupinu zvolenou z případů naftylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, chinolizinylová skupina, chinoxalinylová skupina a dibenzofurylová skupina

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.

Příbuzná skupina sloučenin použitelných při léčení poruch zprostředkovaných cyklooxygenasou-2 se definuje obecným vzorcem I



(I)

ve kterém

- X se volí z případů atomu síry či kyslíku a skupina NR^a ,
- R^a je alkylová skupina,
- R se volí z případů karboxylová skupina, aminokarbonylová skupina, alkylsulfonaminokarbonylová skupina a alkoxykarbonylová skupina,
- R^1 se volí z případů haloalkylová skupina, alkylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina a arylová skupina případně substituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů alkylthioskupina, nitroskupina a alkylsulfonylová skupina a
- R^2 značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, aralkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aralkyloxyskupina heteroaralkyloxyskupina,



haloalkylová skupina, haloalkoxyskupina, alkylamino-
skupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, hete-
roarylaminoskupina, heteroarylalkylaminoskupina, nit-
roskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina,
alkylaminosulfonylová skupina, arylaminosulfonylová
skupina, heteroarylaminosulfonylová skupina, aralkyl-
aminosulfonylová skupina, heteroaralkylaminosulfony-
lová skupina, heterocyklosulfonylová skupina, alkyl-
sulfonylová skupina, případně substituovaná arylová
skupina, případně substituovaná heteroarylová skupi-
na, aralkylkarbonylová skupina, heteroarylkarbonylová
skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová
skupina a alkylkarbonylová skupina nebo R^2 spolu
s kruhem A tvoří naftylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.

Sloučenina podle tohoto vynálezu může být použitelná,
avšak bez omezení na tyto případy, při léčení zánětu některé
osoby nebo při léčení jiné poruchy zprostředkované
cyklooxygenasou-2, jako je analgetické použití při léčení
bolesti anebo bolestí hlavy nebo při léčení horečky. Napří-
klad lze sloučeninu podle tohoto vynálezu použít při léčení
artritidy včetně, avšak bez omezení na tyto typy, revmatické
artritidy, spondyloartropatií, dnavé artritidy, osteoartri-
tidy, systémového lupus erythematosus a juvenilní artritidy.
Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze použít při léčení ast-
matu, bronchitidy, menstruačních křečí, při počátku předčas-
ného porodu, při tendinitidě, bursitidě, chorobách jater
včetně hepatitidy, při stavech kůže, jako je psoriasa,
ekzem, popáleniny a dermatitida, a při pooperačních zánětech
včetně případů po očních operacích, jako jsou operace kata-
rakty a refrakčních vad. Sloučeninu podle tohoto vynálezu

lze též použít pro léčení gastrointestinálních stavů, jako je zánětlivé střevní onemocnění, Crohnova choroba, gastritida, dráždivý střevní syndrom a ulcerativní kolitida. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze použít při léčení zánětu při takových onemocněních, jako jsou migrénové bolesti hlavy, periarteritis nodosa, thyroditida, aplastická anemie, Hodgkinova choroba, skleroeedém, revmatická horečka, diabetes typu I, onemocnění nervosvalového spojení včetně myasthenia gravis, onemocnění bílé hmoty mozkové včetně sclerosis multiplex, sarcoidosa, nefrotický syndrom, Behcetův syndrom, polymyositida, gingivitida, nefritida, reakce z přecitlivělosti, otoky po poraněních včetně edému mozku, ischemie myokardu a podobně. Tuto sloučeninu lze též použít při léčení očních onemocnění, jako je retinitida, konjunktivitida, retinopatie, uveitida, oční fotofobie a při akutním poranění oční tkáně. Tuto sloučeninu lze též použít při léčení zánětů, jako jsou záněty doprovázející virové infekce a cystickou fibrózu. Tuto sloučeninu lze použít při léčení určitých poruch centrální nervové soustavy, jako jsou kortikální demence včetně Alzheimerovy choroby, a poškození centrální nervové soustavy následkem mrtvice, ischemie a poranění. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze použít jako protizánětlivý prostředek, jako je tomu při léčbě artritidy, s další prospěšnou skutečností významně nižších škodlivých vedlejších účinků. Tuto sloučeninu lze též použít při léčbě alergické rýmy, syndromu dýchacích obtíží, endotoxinového šokového syndromu, a při onemocnění jater. Sloučeninu lze též použít při léčení bolesti, avšak bez omezení na pooperační bolesti, bolesti zubů, svalů a bolesti spojené s nádorovým onemocněním. Tuto sloučeninu lze též použít při léčení demencí. Pojem "léčení" zahrnuje částečnou či úplnou inhibici demence, včetně Alzheimerovy choroby, vaskulární demence, multiinfarktové demence, pre-senilní demence, alkoholové de-



mence a senilní demence.

Způsob popsaný výše lze použít, bez omezení na vyjmenované případy, při léčení a prevenci kardiovaskulárních poruch určité osoby souvisejících se zánětem. Tento způsob lze použít při léčení a prevenci vaskulárních chorob, při onemocnění věnčitých tepen, při aneurysmatu, arteriosklerose, aterosklerose včetně kardiologického léčení aterosklerosy, infarktu myokardu, embolie, mrtvice, trombózy, včetně venózní trombózy, anginy pectoris včetně nestabilní anginy pectoris, zánětu koronárního plátu, bakteriálně indukovaného zánětu, včetně indukce Chlamydiemi, viry a včetně zánětu spojeného s chirurgickými zákroky, jako je vaskulární implantace včetně chirurgického zavedení koronárního bypasu, revaskularizačních způsobů včetně angioplastiky, zavedení stentu, endarterektomie, či dalších invazivních zákroků prováděných na tepnách, žilách a kapilárách.

Tuto sloučeninu lze též použít, avšak bez omezení na tyto případy, při léčení poruch souvisejících s angiogenesou u určité osoby. Podle tohoto vynálezu se sloučenina podává osobě, která potřebuje inhibici angiogenesy. Tento způsob lze použít pro léčení neoplasií včetně metastáz, oftalmologických stavů, jako je odmítnutí rohovkového štěpu, oční neovaskularizace, retinální neovaskularizace včetně neovaskularizace po poranění či infekci, diabetické retinopatie, makulární degenerace, retrolentální fibroplazie a neovaskulárního glaukomu, ulcerativních chorob, jako je žaludeční vřed, patologických avšak nemaligních stavů, jako je hemangiom včetně infatilních hemangiomů, angiofibromu nosohltanu a vaskulární nekrózy kostí a poruch ženské reprodukční soustavy, jako je endometriosy.

antibiotika, alkylační prostředky, antimetabolity, hormonální prostředky, imunologické prostředky, prostředky typu interferonu a do kategorie různých prostředků. Alternativně lze použít jiné antineoplastické prostředky, jako jsou metalomatricové proteasy (MMP), SOD-mimika či inhibitory $\alpha_v\beta_3$.

První skupina antineoplastických prostředků použitelných v kombinaci se sloučeninou podle tohoto vynálezu zahrnuje antimetabolitové antineoplastické prostředky. Vhodné antimetabolitové antineoplastické prostředky lze zvolit ze skupiny zahrnující 5-FU-fibrinogen, kyselinu acanthilistovou, aminothiadiazol, brequinar sodný, karmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyklopentylcytosin, cytarabinfosfat-stearat, cytarabinové konjugáty, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanin, dideoxycytidin, dideoxyguanosid, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridin, Wellcome EHNA, Merck et Co. EX-015, fazarabin, floxuridin, fludarabinfosfat, 5-fluoruracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluoruracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropylpyrrolizin, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexat, Wellcome MZPES, norspermidin, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plikamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanin, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexat, tyrosinkinasové inhibitory, tyrosinproteinkinasové inhibitory, Taiho UFT a uricytin.

Další skupina antineoplastických prostředků použitelných v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu zahrnuje alkylační antineoplastické prostředky. Vhodné alkylační antineoplastické prostředky lze zvolit ze skupiny zahrnující Shionogi 254-S, aldofosfamidové analogy, altretamin, anaxiron, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane,

Wakunaga CA-102, carboplatin, karmustin, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyklofosfamid, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatat, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My)2, difenylspiromustin, diplatinové cytostatikum, distamycinové deriváty ErBa, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustin, Erbamont FCE-24517, estramustinfosfat sodný, fotemustin, Unimed G-6-M, Chinoin GYKT-17230, hepsul-fam, ifosfamid, iproplatin, lomustin, mafosfamid, mitolaktol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustin, Proter PTT-119, ranimustin, semustin, SmithKline SKetF-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromustin, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustin, temozolomid, teroxiron, tetraplatin a trimelamol.

Třetí skupina antineoplastických prostředků použitelných v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu zahrnuje antineoplastické prostředky typu antibiotik. Vhodné antineoplastické prostředky typu antibiotik lze zvolit ze skupiny zahrnující Taiho 4181-A, aklarubicin, aktinomycin D, aktinoplanon, Erbamont ADR-456, aeroplysininový derivát, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, anisomyciny, Nippon Soda, anthracyklin, azinomycin-A, bisukaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycinsulfat, bryostatin-1, Taiho C-1027, kalichemycin, chromoximycin, daktinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobak-

00-00000

tin, gregatin-A, grinkamycin, herbimycin, idarubicin, illudiny, kazusamycin, kesarirhodiny, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantron, SmithKline M-TAG, neoenktin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysin, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibamomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazin, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 a zorubicin.

Čtvrtá skupina antineoplastických prostředků použitelných v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu zahrnuje různé antineoplastické prostředky zvolené ze skupiny obsahující alfa-karoten, alfa-difluormethylarginin, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonin, amonafid, amfethinil, amsakrin, Angiostat, ankinomycin, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidikolinglycinat, asparaginasu, Avarol, bakcharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantren, Bristo-Myers BMY-40481, boron-10 Vestar, bromfosfamid, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, karacemid, karmethizolhydrochlorid, Ajinomoto CDAF, chlorsulfachinoxalon, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, klanfenur, klaviridenon, sloučeninu ICN 1259, slou-

čeninu ICN 4711, Kontrakan, Yakult Honsha CPT-11, krisnatol, kuraderm, cytochalasin B, cytarabin, cytocytin, Merz D-609, maleat DABIS, dakarbazin, datelliptinium, didemnin-B, dihematoporfyrinether, dihydrolenperon, dinalin, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptiniumacetat, Tsumura EPMTc, ergotamin, etoposid, etretinat, fenretinid, Fujisawa FR-57704, galliumnitrat, genkwadafnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylfosfocholin, Green Cross HO-221, homoharringtonin, hydroxymočovinu, BTG ICRF-187, ilmofozin, isoglutamin, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuka K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, lonidamin, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbaron, merokyaninové deriváty, methylanilinoakridin, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafid, mitochondon, mopidamol, motretinid, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)aminokyseliny, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylované dehydroalaniny, nafazatron, Taisho NCU-190, nocodazolové deriváty, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, oktreotid, Ono ONO-112, ochizanocin, Akzo Org-10172, pankrastatin, pazelliptin, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptid D, piroxantron, polyhematoporfyrin, kyselinu polypreovou, Efamolporfyrin, probiman, prokarbazin, proglumid, proteasu Invitron nexin I, Tobishi RA-700, razoxan, Sapporo Breweries RBS, restriktin-P, retelliptin, kyselinu retinovou, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SKetF-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyklopropanové deriváty, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinon, Stypoldion, Suntory SUN 0237,

Suntory SUN 2071, superoxiddismutasu, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposid, thaliblastin, Eastman Kodak TJB-29, tokotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastinsulfat, vinkristin, vindesin, vinestramid, vinorelbin, vintriptol, vinzolidin, withanolidy a Yamanouchi YM-534.

Příklady radioprotektivních prostředků použitelných v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou AD-5, adchnon, aminfostinové analogy, detox, dimesna, 1-102, MM-159, N-acylované dehydroalaniny, TGF- Genentech, tiprotimod, amifostin, WR-151327, FUT-187, transdermální ketoprofen, nabumeton, superoxiddismutasa (Chiron) a superoxiddismutasa Enzon.

Kromě použitelnosti v humánním léčení lze tyto sloučeniny též použít při veterinárním léčení zvířat chovaných v domácnosti, exotických zvířat a zemědělských zvířat, včetně savců, hlodavců a podobně. Preferovanějšími zvířaty jsou koně, psi a kočky.

Tyto sloučeniny lze též použít v souběžné terapii, částečně či úplně, místo jiných konvenčních protizánětlivých prostředků, například spolu se steroidy, NSAID, inhibitory iNOS, inhibitory 5-lipoxygenasy, antagonisty receptorů LTB_4 a inhibitory hydrolasy LTA_4 .

Vhodné inhibitory hydrolasy LTA_4 zahrnují RP-64966, benzylester kyseliny (S,S)-3-amino-4-(4-benzyloxyfenyl)-2-hydroxymásečné (Scripps Res. Inst.), N-[2(R)-(cyklohexylmethyl)-3-(hydroxykarbamoyl)-propionyl]-L-alanin (Searly), kyselinu 7-[4-(4-ureidobenzyl)fenyl]heptanovou (Rhone-

-Poulenc Rorer), a lithiovou sůl kyseliny 3-[3-(1E,3E-tetradekadienyl)-2-oxiranyl]benzoové (Searle).

Vhodní antagonisté receptorů LTB_4 zahrnují mimo jiné ebselen, linazolast, ontazolast, Bayer Bay-x-1005, sloučeninu Ciba Geigy CGS-25019C, sloučeninu Leo Denmark ETH-615, sloučeninu Merck MAFP, sloučeninu Terumo TMK-688, sloučeninu T-0757, sloučeniny Lilly LY-213024, LY-210073, LY-223982, LY-233469 a LY-255283, LY-293111, 264086 a 292728, sloučeniny ONO ONO-LB457, ONO-4057 a ONO-LB-448, sloučeninu Shionogi S-2474, kalcitrol, sloučeniny Lilly, sloučeniny Searle SC-53228, SC-41930, SC-50605 a SC-51146, sloučeninu Warner Lambert BPC 15, sloučeninu SmithKline Beecham SB-209247 a sloučeninu SKF-104493.. Přednostně se antagonistá receptorů LTB_4 volí ze skupiny zahrnující kalcitrol, ebselen, Bayer Bay-x-1005, sloučeninu Ciba Geigy CGS-25019C, sloučeninu Leo Denmark ETH-615, sloučeninu Lilly LY-293111, sloučeninu Ono ONO-4057 a sloučeninu TMK-688.

Vhodné inhibitory 5-LO zahrnují mimo jiné sloučeniny Abbott A-76745, 78773 a ABT761, Bayer Bay-x-1005, Cytomed CMI-392, Eisai E-3040, Scotia Pharmaceutica EF-40, Fujirebio F-1322, Merckle ML-3000, Purdue Frederick PF-5901, 3M Pharmaceuticals R-840, rilopirox, flobufen, linasolast, lonapollen, masoprokol, ontasolast, tenidap, zileuton, pranlukast, tepoxalin, rilopirox, flezelastinhydrochlorid, enazadremfosfat a bunaprolast.

Tyto sloučeniny se mohou též používat v kombinaci s opioidy a jinými analgetiky včetně mimo jiné narkotických analgetik, antagonistů receptorů Mu , antagonistů receptorů $Koppa$, nenarkotických (to jest nenávykových) analgetik, inhibitorů vychytávání monoaminů, prostředků regulujících ade-



nosin, derivátů kannabinoidu, antagonistů látky P, antagonistů receptorů neurokininu-1 a blokátorů sodíkových kanálů. Preferovanější jsou kombinace se sloučeninami zvolenými ze seznamu morfin, meperidin, kodein, pentazocin, buprenorfin, butorfanol, dezocin, meptazinol, hydrokodon, oxykodon, methadon, Tramadol [(+) enantiomer], DuP 747, Dynorfin A, Enadolin, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, acetaminofen (paracetamol), propoxyfen, nalbufin, E-4018, filenadol, mirfentanil, amitriptylin, DuP631, Tramadol [(-) enantiomer], GP-531, akadesin, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, tramadol racemat, Dynorfin A, E-2078, AXC3742, SNX-111, ADL2-1294, ICI-204448, CT-3, CP-99 994 a CP-99 994.

Tyto sloučeniny lze užít v kombinaci s 1 či více antihistaminiky, prostředky proti městnání, diuretiky, prostředky proti kašli či s jinými prostředky, které jsou podle předchozích znalostí účinné v kombinaci s protizánětlivými prostředky.

Pojem "prevence" zahrnuje buď bránění nástupu klinicky zřejmých kardiovaskulárních poruch vcelku nebo prevenci nástupu některého preklinicky zřejmého stadia kardiovaskulární poruchy u jednotlivých osob. To zahrnuje profylaktické ošetřování osob s rizikem rozvoje některé kardiovaskulární poruchy.

Pojem "terapeuticky účinné" slouží pro označení množství každého prostředku, které dosáhne cíle zlepšení závažnosti poruchy a frekvence výskytu v průběhu ošetřování každým jednotlivým prostředkem při předcházení nepříznivým vedlejším účinkům obvykle souvisejícím s alternativními způsoby léčení.

Tento vynález přednostně zahrnuje sloučeniny, které selektivně inhibují cyklooxygenasu-2 více než cyklooxygenasu-1. Přednostně vykazují tyto sloučeniny IC_{50} pro cyklooxygenasu-2 méně než zhruba $0,5 \mu M$ a mají též poměr selektivity pro inhibici cyklooxygenasy-2 a cyklooxygenasy-1 alespoň 50 a ještě lépe alespoň 100. Dokonce ještě preferovanější jsou sloučeniny s IC_{50} pro cyklooxygenasu-1 vyšší než zhruba $5 \mu M$. Taková preferovaná selektivita může ukazovat na schopnost snižovat výskyt běžných vedlejších účinků vyvolaných NSAID.

Preferovaná skupina sloučenin zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X je atom kyslíku či síry,

R se zvolí jako karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší aralkylová skupina a nižší alkoxykarbonylová skupina,

R^1 je nižší haloalkylová skupina, nižší cykloalkylová skupina a fenylová skupina a

R^2 značí jednu či více skupin zvolených jako atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, nižší haloalkylovou skupinu, nižší haloalkoxy skupinu, nižší alkylaminosulfonylovou skupinu, pětičlennou či šestičlennou heteroarylalkylaminosulfonylovou skupinu, nižší aralkylaminosulfonylovou skupinu, pětičlennou či šestičlennou nižší alkylsulfonylovou skupinu, případně substituovanou fenylovou skupinu, nižší aralkylkarbonylovou skupinu a nižší alkylkarbonylovou skupinu, nebo

R^3 spolu s kruhem A tvoří naftylovou skupinu

i

TC

20

五

pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, difluorethylová skupina, difluorpropylová skupina, dichlor-
ethylová skupina, dichlorpropylová skupina, difluormethylová
skupina a trifluormethylová skupina a

R^2 značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodí-
ku, atom chloru, atom fluoru, atom bromu, atom jodu, methy-
lová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina,
terc.butylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupi-
na, pentylová skupina, hexylová skupina, methoxyskupina,
ethoxyskupina, isopropylloxyskupina, terc.butyloxyskupina,
trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, tri-
fluormethoxyskupina, aminoskupina, N,N-dimethylaminoskupi-
na, N,N-diethylaminoskupina, N-fenylmethylaminosulfonylová
skupina, N-fenylethylaminosulfonylová skupina, N-(2-furyl-
methyl)aminosulfonylová skupina, nitroskupina, N,N-dime-
thylaminosulfonylová skupina, aminosulfonylová skupina,
N-methylaminosulfonylová skupina, N-ethylsulfonylová skupi-
na, 2,2-dimethylethylaminosulfonylová skupina, N,N-dime-
thylaminosulfonylová skupina, N-(2-methylpropyl)aminosulfo-
nylová skupina, N-morfolinosulfonylová skupina, methylsulfo-
nylová skupina, benzylkarbonylová skupina, 2,2-dimethyl-
propylkarbonylová skupina, fenylacetylová skupina a fenyllová
skupina, nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftyllovou skupinu

nebo jejich isomer či farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje slou-
čeniny obecného vzorce I, kde

R je karboxylová skupina,

R^1 je trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová sku-

pina,

R^2 značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, chloru, fluoru, bromu, jodu, methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, terc.butylová skupina, methoxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, N-fenylmethylaminosulfonylová skupina, N-fenylethylaminosulfonylová skupina, N-(2-furylmethyl)aminosulfonylová skupina, N,N-dimethylaminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonylová skupina, dimethylaminosulfonylová skupina, 2-methylpropylaminosulfonylová skupina, N-morfolinsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, benzylkarbonylová skupina a fenylová skupina nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftyllovou skupinu

nebo jejich isomer či farmaceuticky přijatelnou sůl.

Jedna preferovaná skupina sloučenin zahrnuje takové sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CR^cR^d nebo NR^a ,

R^a se zvolí jako atom vodíku, C_1-C_3 alkylová skupina (případně substituovaná fenyl)-(C_1-C_3 alkylová skupina), acylová skupina a karboxy-(C_1-C_6 alkylová skupina),

R^b a R^c se nezávisle zvolí jako atom vodíku, C_1-C_3 alkylová skupina, fenyl-(C_1-C_3 alkylová skupina), C_1-C_3 perfluoralkylová skupina, atom chloru, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkokyskupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano-(C_1-C_3 alkylová skupina),

R se zvolí jako karboxylová skupina, aminokarbonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonaminokarbonylová skupina a C_1-C_6 alkoxykarbonylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku, fenylová skupina, thienylová skupina a C_2-C_6 alkenylová skupina,

R¹ se zvolí jako C_1-C_3 perfluoroalkylová skupina, atom chlóru, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkoxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano- (C_1-C_3 alkylová skupina),

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina, C_2-C_6 alkinylová skupina, halo- (C_2-C_6 alkinylová skupina), C_1-C_6 alkoxyskupina, methylendioxyskupina, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkylsulfinylová skupina, aryloxyskupina, arylthioskupina, arylsulfinylová skupina, heteroaryloxyskupina, (C_1-C_6 alkoxy)- (C_1-C_6 alkylová skupina), aryl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), heteroaryl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), aryl- (C_1-C_6 alkoxy)- (C_1-C_6 alkylová skupina), C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxyskupina, C_1-C_6 haloalkylthioskupina, C_1-C_6 haloalkylsulfinylová skupina, C_1-C_6 haloalkylsulfonylová skupina, (C_1-C_3 haloalkyl)- (C_1-C_3 hydroxyalkylová skupina), C_1-C_6 hydroxyalkylová skupina, hydroxyimino- (C_1-C_6 alkylová skupina), C_1-C_6 alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aryl- (C_1-C_6 alkylaminoskupina), heteroarylaminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylaminosulfonylová skupina, arylaminosulfonylová skupina, heteroarylaminosulfonylová skupina, aryl- (C_1-C_6 alkylaminosulfonylová skupina), heteroaryl- (C_1-C_6 alkylaminosulfonylová skupina), heterocyklylsulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, aryl- (C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina), případně substituovaná aryllová skupina, případně

substituovaná heteroarylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroaryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroarylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina, formylová skupina, C₁-C₆ haloalkylkarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina a atomy kruhu A,

A¹, A² a A⁴ se nezávisle zvolí z atomu uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku nebo R² spolu s kruhem A tvoří naftylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu

nebo jejich isomer či farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje takové sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém se

X zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a, ve které

R^a se zvolí z případů atom vodíku, C₁-C₃ alkylová skupina a (případně substituovaná fenyl)methylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a C₂-C₆ alkenylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R¹ se zvolí jako C₁-C₃ perfluoralkylová skupina,

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C₁-C₆ alkylová skupina, C₂-C₆ alkenylová skupina, C₂-C₆ alkinylová skupina, halo-(C₂-C₆

alkynylová skupina), fenyl-(C_1-C_6 alkylová skupina, fenyl-(C_2-C_6 alkenylová skupina, fenyl-(C_2-C_6 alkenylová skupina, C_1-C_3 alkoxy skupina, methylenedioxy skupina, (C_1-C_3 alkoxy)-(C_1-C_3 alkylová skupina, C_1-C_3 alkylthio skupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, fenylthio skupina, fenylsulfinylová skupina, (C_1-C_3 haloalkyl)-(C_1-C_3 hydroxyalkylová skupina, fenyl-(C_1-C_3 alkyloxy)-(C_1-C_3 alkylová skupina), C_1-C_3 haloalkylová skupina, C_1-C_3 haloalkoxy skupina, C_1-C_3 haloalkylthio skupina, C_1-C_3 hydroxylalkylová skupina, (C_1-C_3 alkoxy)-(C_1-C_3 alkylová) skupina, hydroxyimino-(C_1-C_3 alkylová skupina), C_1-C_6 alkylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylaminosulfonylová skupina, N-heteroarylaminosulfonylová skupina, N-(fenyl- C_1-C_6 alkyl)aminosulfonylová skupina, N-(heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)aminosulfonylová skupina, fenyl-(C_1-C_3 alkylsulfonylová skupina, 5- až 8-členná heterocyklylsulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná 5- až 9-členná heteroarylová skupina, fenyl-(C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina), fenylkarbonylová skupina, 4-chlorfenylkarbonylová skupina, 4-hydroxyfenylkarbonylová skupina, 4-trifluormethylfenylkarbonylová skupina, 4-methoxyfenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 atomy z A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo R^2 spolu s kruhem tvoří naftylovou skupinu, benzofurylfenylovou skupinu, chinolylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelnou sůl těchto slouče-

nin.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

X se volí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a , kde R^a se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina, (4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová skupina, (4-kyano)benzylová skupina a (4-nitro)benzylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R' se volí jako atom vodíku nebo ethenylová skupina,

R^1 se volí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R^2 značí 1 či více skupin zvolených nezávisle z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, tri-

fluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, nitro-skupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)-aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1 či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, fluoru, bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná fenylkarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, formylovou skupinou a methylkarbonylovou skupinou, atomy kruhu A

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelnou sůl těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I' existuje podskupina chromenových sloučenin, ve kterých

X je atom kyslíku, kde

R je karboxylová skupina,

R' se volí jako atom vodíku a C_2-C_6 alkenylová skupina,

R¹ je C_1-C_3 perfluoralkylová skupina,

R² značí 1 či více skupin nezávisle volených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkylová skupina), fenyl- (C_2-C_6 alkenylová skupina), fenyl- (C_2-C_6 alkenylová skupina), C_1-C_6 alkoxy skupina, fenyl-oxyskupina, 5- či 6-členná heteroaryloxyskupina, fenyl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), 5- či 6-členná heteroaryl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxy skupina, N- (C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, N,N-di- (C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, N-fenylaminoskupina, N- (fenyl- C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, N-heteroarylaminoskupina, N- (heteroaryl- C_1-C_6 alkylaminoskupina), nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N- (C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, N,N-di- (C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, N-arylamino sulfonylová skupina, N-heteroarylaminosulfonylová skupina, N- (fenyl- C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, N- (heteroaryl- C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, 5- až 8-členná heterocyklyl-sulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná 5- či 6-členná heteroarylová skupina, fenyl- C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A¹, A², A³ a A⁴ se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce I', ve kterých

X je atom kyslíku,

R je karboxylová skupina,

R' se volí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R¹ se volí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, chloru, bromu, fluoru, jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenylethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)ami-

noskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1 či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolyllová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina a jeden z atomů kruhu A

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 je atom dusíku a další 3 jsou atomy uhlíku, včetně isomeru či farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Další ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I', ve kterých

X je atom kyslíku,

R je karboxylová skupina,

R'' se volí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R^1 se volí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R^2 značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfonylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfonylová skupina, pyridinoxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluormethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1 či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina, a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová

skupina a methylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru či farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I' existuje další podskupina benzothiopyranových sloučenin, ve kterých

X je atom síry,

R je karboxylová skupina,

R¹ je C₁-C₃ perfluoralkylová skupina,

R² značí 1 či více skupin nezávisle volených z případů atom vodíku, atom halogenu, C₁-C₆ alkylová skupina, fenyl-(C₁-C₆ alkylová skupina), fenyl-(C₂-C₆ alkinylová skupina), fenyl-(C₂-C₆ alkenylová skupina), C₁-C₆ alkoxyskupina, fenyloxyskupina, 5- či 6-členná heteroaryloxyskupina, fenyl-(C₁-C₆ alkyloxyskupina), 5- či 6-členná heteroaryl-(C₁-C₆ alkyloxyskupina), C₁-C₆ haloalkylová skupina, C₁-C₆ haloalkoxyskupina, C₁-C₆ alkylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(fenyl-C₁-C₆ alkyl)aminoskupina, N-heteroarylaminoskupina, N-(heteroaryl-C₁-C₆ alkylaminoskupina), nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylamino-sulfonylová skupina, N-heteroarylamino-sulfonylová skupina, N-(fenyl-C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, N-(heteroaryl-C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, 5- až 8-členná heterocyklylsulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná

5- či 6-členná heteroarylová skupina, fenyl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A¹, A², A³ a A⁴ se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru či farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém

X je atom síry,

R je karboxylová skupina,

R'' je trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí 1 či více skupin, které se nezávisle volí z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenylethinylová skupina, 4-chlorfenylethinylová skupina, 4-methoxyfenylethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxy-

skupina, methylenedioxy skupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxytrifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenylová skupina, fenyllová skupina substituovaná 1 či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I' existuje třetí podskupina dihydrochinolinových sloučenin, ve kterých

X je skupina NR^a,

R^a se volí z případů atom vodíku, C_1-C_3 alkylová skupina, fenyl- (C_1-C_3 alkylová skupina), acylová skupina a karboxy- (C_1-C_3 alkylová skupina),

R je karboxylová skupina,

R^1 je C_1-C_3 perfluoralkylová skupina,

R^2 značí 1 či více skupin nezávisle zvolených z příkladů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkylová) skupina, fenyl- (C_2-C_6 alkenylová) skupina, fenyl- (C_2-C_6 alkenylová) skupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, fenyl- (C_2-C_6 alkenylová) skupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), 5- či 6-členná heteroaryloxyskupina, fenyl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), 5- či 6-členná heteroaryl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxy skupina, C_1-C_6 alkylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N- (fenyl- C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, N-heteroarylaminoskupina, N- (heteroaryl- C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylamino sulfonylová skupina, N-heteroarylamino sulfonylová skupina, N- (fenyl- C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, N- (heteroaryl- C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, 5- až 8-členná heterocyklyl-sulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná 5- či 6-členná heteroarylová skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina), heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém

X je skupina NR^a ,

R^a se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina, (4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová skupina, (4-kyano)benzylová skupina a (4-nitro)benzylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R'' se volí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R^1 se volí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R^2 značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenylethinylová skupina, 4-chlorfenylethinylová skupina, 4-methoxyfenylethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxy-

skupina, methylenedioxy skupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxy skupina, trifluormethylthio skupina, hydroxymethylová skupina, hydroxytrifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylamino-sulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenyllová skupina, fenyllová skupina substituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxy skupina, methylthio skupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy kruhu A

A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I' existuje čtvrtá podskupina sloučenin, ve kterých

X se volí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a,

R^a se volí z případů atom vodíku, C_1 - C_3 alkylová skupina, fenyl- C_1 - C_3 alkylová skupina, acylová skupina a karboxy-(C_1 - C_3 alkylová) skupina,

R je karboxylová skupina,

R^1 je C_1 - C_3 perfluoralkylová skupina, atomy kruhu A

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 atomy A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku a

R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou či chinolylovou skupinu

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ještě preferovanější skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce I', ve kterých

X se volí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a ,

R^a se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina, (4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová skupina a (4-kyano)benzylová skupina, (4-nitro)benzylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R' se volí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 3 z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

The diagram shows a biphenyl system with two fused benzene rings. The left ring is labeled with positions 5, 6, 7, and 8. The right ring is labeled with positions 1, 2, 3, and 4. Substituents include R¹ at position 1, R² at position 2, R³ at position 5, R⁴ at position 6, R⁵ at position 7, R⁶ at position 8, X at position 1, and CO₂H at position 4. A bold letter 'A' is placed between the two rings.

(II)

ve kterém

X se volí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a ,

- R^2 je nižší haloalkylová skupina,
- R^3 se volí z případů atom vodíku a atom halogenu,
- R^4 se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší haloalkoxyskupina, nižší alkoxyskupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, a 5- či 6-členný dusíkatý heterocyklosulfonylový kruh,
- R^5 se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina a arylová skupina,
- R^6 se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkoxyskupina a arylová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Zvláště zajímavá skupina sloučenin zahrnuje takové sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých

R^2 je trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina,

R^3 se volí z atomů vodíku, chloru a fluoru,

R^4 se volí z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu,

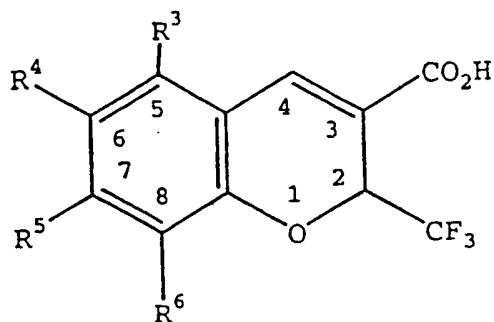
atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, trifluormethoxyskupina, methoxyskupina, benzylkarbonylová skupina, dimethylaminosulfonylová skupina, isopropylaminosulfonylová skupina, methylaminosulfonylová skupina, benzylaminosulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, methylpropylaminosulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina a morfolinosulfonylová skupina,

R⁵ se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru, methoxyskupina, diethylaminoskupina a fenylová skupina a

R⁶ se volí z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, methylová skupina, ethylová skupina, terc.butylová skupina, methoxyskupina a fenylová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I též existuje podskupina vysoce zajímavých sloučenin znázorněných obecným vzorcem IIa



(IIa)

ve kterém

R^3 se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkoxykupina a atom halogenu,

R^4 se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkylthioskupina, nižší haloalkylová skupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, formylová skupina, kyano skupina, nižší haloalkylthioskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina, nižší haloalkoxykupina, nižší alkoxykupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, 5- či 6-členná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina a 5- či 6-členná dusí-

katá heterocyklosulfonylová skupina,

R⁵ se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxy skupina a fenylová skupina a

R⁶ se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyano skupina, hydroxyiminomethylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkinylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, formylová skupina a fenylová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

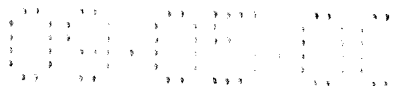
Zvláště zajímavá skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce IIa, ve kterém

R³ se volí z případů atom vodíku a atom chloru,

R⁴ se volí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

R⁵ se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru, a

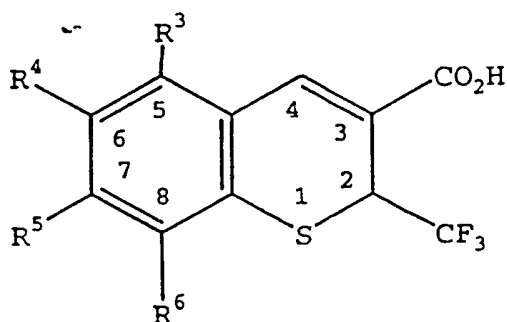
R⁶ se volí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, substituovaná či ne-



substituovaná fenylethinylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I existuje vysoce zajímavá podskupina sloučenin znázorněná obecným vzorcem IIb



(IIb)

ve kterém

R^3 se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkoxykupina a atom halogenu,

R^4 se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, alkylthioskupina, nižší haloalkylová skupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, formylová skupina, kyanoskupina, nižší haloalkylthioskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina, nižší haloalkoxykupina, nižší alkoxykupina, nižší

aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, 5- či 6-členná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, případně substituovaná fenylová skupina a 5- či 6-členná dusíkatá heterocyklosulfonylová skupina,

R⁵ se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxy skupina a fenylová skupina a

R⁶ se volí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyano skupina, hydroxyiminomethylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkinylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, formylová skupina a fenylová skupina

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Zvláště zajímavá skupina zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce IIb, ve kterém

R³ se volí z případů atom vodíku a atom chloru,

R⁴ se volí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

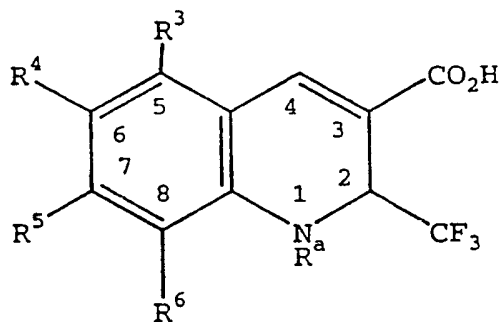


R^5 se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru a

R^6 se volí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, substituovaná či ne-substituovaná fenylethinylová skupina a substituovaná či ne-substituovaná fenylová skupina

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V rámci obecného vzorce I existuje podskupina vysoce zajímavých sloučenin znázorněných obecným vzorcem IIc



(IIc)

ve kterém

R^a se volí z případů atom vodíku a nižší aralkylová skupina,

R^3 se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkoxykup-

na a atom halogenu,

- R^4 se volí z případů atom vodíku, halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkylthioskupina, nižší haloalkylová skupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, formylová skupina, kyano- skupina, nižší haloalkylthioskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina, nižší haloalkoxyskupina, nižší alkoxyskupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, 5- či 6-členná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina a 5- či 6-členná dusíkatá heterocyklosulfonylová skupina,
- R^5 se volí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxyskupina a fenyllová skupina a
- R^6 se volí z případů atom vodíku, halogenu, kyanoskupina, hydroxyiminomethylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkinylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy- skupina, formylová skupina a fenyllová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Zvláště zajímavá skupina sloučenin zahrnuje ty slou-



čeniny obecného vzorce IIc, ve kterých

R^3 se volí z atomů vodíku a chloru,

R^4 se volí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

R^5 se volí z případů atom vodíku, methylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru a

R^6 se volí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylethinylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

včetně isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Zvláště zajímavá skupina sloučenin v rámci obecného vzorce I zahrnuje následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli:

6-chlor-2-trifluormethyl-2-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

7-ethyl-2-trifluormethyl-2-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová



kyselina,
7-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-ethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
5,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-isopropyloxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová



kyselina,
7,8-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-bis(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
7-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dimethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-nitro-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
ethylester 6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylové kyseliny,



-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(2-methylpropyl) aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-6-[[(fenylmethyl) amino] sulfonyl]-2-trifluormethyl-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-N,N-diethylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-(2,2-dimethylpropylkarbonyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-[[(2-furanylmethyl) amino] sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(fenylmethyl) sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-[[(fenylethyl) amino] sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,

6-brom-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
 -benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 5,6-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 6-hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 6,7,8-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 6-(methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 5,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina,
 6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 6-chlor-2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 5-methoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 6-benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová



kyselina,
6-(4-chlorbenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kysleina,
6-(4-hydroxybenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(3-chlor-4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(hydroxyimino)methyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(hydroxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-(pentafluorethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(methoxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(benzyloxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-8-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-ethinyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(2-furanyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(5-chlor-1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(3,3-dimethyl-1-butylnyl)-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-chlorfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methoxyfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methylthio)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-brom-8-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-

-karboxylová kyselina,
6-(4-fluorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-chlor-6-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,8-dijod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-(5-chlor-2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-bromfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina,
6-(ethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-(4-methoxyfenyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-ethenyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-4-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,

6,8-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothio-
pyran-3-karboxylová kyselina,
7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-
-3-karboxylová kyselina,
7-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzo-
thiopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová
kyselina,
6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarbo-
xylová kyselina,
6,7-difluor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarbo-
xylová kyselina,
6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová
kyselina,
6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová
kyselina,
1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-

000000

-chinolinkarboxylová kysleina,
6-(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1-[(4-chlorfenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(methoxy)fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1-[(4-kyanofenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-[(4-nitrofenyl)methyl]-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]naftyridin-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-2H-nafto[1,2-b]pyran-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-2H-nafto[2,3-b]pyran-3-karboxylová kyselina,
5-(hydroxymethyl)-8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-pyrano-[2,3-c]pyridin-3-karboxylová kyselina,
6-(trifluormethyl)-6H-1,3-dioxolo[4,5-g][1]benzopyran-7-karboxylová kyselina,
3-(trifluormethyl)-3H-benzofuro[3,2-f][1]benzopyran-2-karboxylová kyselina.

Preferovaná skupina konkrétních zvláště zajímavých sloučenin v rámci obecných vzorců I a I' zahrnuje následující sloučeniny:

- (S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-7-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-8-ethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-6-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
- (S)-8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

(S)-6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-5,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-isopropoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7,8-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-bis(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina
(S)-7-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

-karboxylová kyselina,
 (S)-6,8-dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6,8-dimethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-nitro-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 (S)-6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 (S)-ethylester 6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-chlor-8-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-8-chlor-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-8-chlor-6-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6,8-difluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-brom-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-8-brom-6-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-8-brom-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-8-brom-5-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-chlor-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-brom-8-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-7-(N,N-diethylamino)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,

000000

(S)-6-[[fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-aminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
(S)-6-(methylamino)sulfonyl-2-trifluormethyl-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
(S)-8-chlor-6-[[fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluor-
methyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-N,N-diethylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
(S)-6-(2,2-dimethylpropylkarbonyl)-2-trifluormethyl-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(2-furanylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[fenylmethyl)sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-[(fenylethyl)amino]sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-

-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 (S)-6-jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 (S)-6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 (S)-8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 (S)-6-brom-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-
 -1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 (S)-5,6-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 (S)-6-hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 (S)-2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina,
 (S)-5,6,7-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6,7,8-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,
 (S)-6-(methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
 -3-karboxylová kyselina,
 (S)-5,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina,



(S)-6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-chlorbenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-hydroxybenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(3-chlor-4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-chlor-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[hydroxyimino)methyl]-2-(trifluormethyl)-

-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(hydroxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(pentafluorethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(methoxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(benzyloxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-ethinyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(2-furanyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(5-chlor-1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(3,3-dimethyl-1-butynyl)-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[(4-chlorfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[(4-methoxyfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,

(S)-6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[(4-methylthio)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-brom-8-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-fluorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-chlor-6-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dijod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(5-chlor-2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(4-bromfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(ethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-(4-methoxyfenyl)-2-trifluormethyl-2H-1-

-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-ethenyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-4-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,7-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-7-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,7-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,

(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina,
(S)-6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina,
(S)-6,7-difluor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina,
(S)-6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarbo-
xylová kyselina,
(S)-6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina,
(S)-1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-
-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-
-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-
-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(trifluor-
methyl)fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1-[(4-chlorfenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-
-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(methoxy)-
fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1-[(4-kyanofenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-
-trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-1-[4-nitrofenyl)methyl]-2-(tri-
fluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-1-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-
-chinolinkarboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]nafthyri-
din-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-trifluormethyl-2H-nafto[1,2-b]pyran-3-karboxylová

kyselina,

(S)-2-trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová
kyselina,

(S)-2-trifluormethyl-2H-nafto[2,3-b]pyran-3-karboxylová
kyselina,

(S)-5-(hydroxymethyl)-8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-
-pyrano[2,3-c]pyridin-3-karboxylová kyselina,

Pojem "hydrido" označuje jednotlivý atom vodíku (H). Tato skupina hydrido může být například připojena k atomu kyslíku s vytvořením hydroxylové skupiny nebo mohou být dvě skupiny hydrido připojené k atomu uhlíku s vytvořením methylenové skupiny ($-\text{CH}_2-$). Pojem "alkylová skupina" použitý buď samotný nebo spolu s jinými pojmy, jako je "haloalkylová skupina" a "alkylsulfonylová skupina", zahrnuje přímé či rozvětvené skupiny mající jeden až zhruba dvacet atomů uhlíku nebo přednostně jeden až zhruba dvanáct atomů uhlíku. Preferovanějšími alkylovými skupinami jsou "nižší alkylové skupiny" mající jeden až zhruba šest atomů uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isoamylovou skupinu, hexylovou skupinu a podobně. Nejpreferovanější jsou nižší alkylové skupiny o jednom až třech atomech uhlíku. Pojem alkenylová skupina zahrnuje přímé či rozvětvené skupiny mající alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku o dvou až zhruba dvaceti atomech uhlíku nebo přednostně o dvou až zhruba dvanácti atomech uhlíku. Preferovanějšími alkenylovými skupinami jsou "nižší alkenylové skupiny" mající dva až zhruba šest atomů uhlíku. Příklady alkenylových skupin zahrnují ethenylovou, propenylovou skupinu, allylovou skupinu, propenylovou skupinu, butenylovou skupinu

a 4-methylbutenylovou skupinu. Pojem "alkinylová skupina" označuje lineární či rozvětvené skupiny mající dva až zhruba dvacet atomů uhlíku nebo přednostně dva až zhruba dvanáct atomů uhlíku. Preferovanějšími alkinylovými skupinami jsou "nižší alkinylové skupiny" mající dva až zhruba deset atomů uhlíku. Nejpreferovanější jsou nižší alkinylové skupiny mající dva až zhruba šest atomů uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují propargylovou skupinu, butinylovou skupinu a podobně. Pojmy "alkenylová skupina" a "nižší alkenylová skupina" zahrnují skupiny s orientací "cis" a "trans" nebo alternativně s orientací "E" a "Z". Pojem "atom halogenu" znamená atomy halogenu jako je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Pojem "haloalkylová skupina" zahrnuje skupiny, ve kterých je jeden nebo více atomů uhlíku substituovaných atomem halogenu, jak se definuje výše. Specificky se zahrnují monohaloalkylové skupiny, dihaloalkylové skupiny a polyhaloalkylové skupiny. Monohaloalkylová skupina, může například obsahovat jeden atom jodu, bromu, chloru nebo fluoru. Dihalo- a polyhaloalkylové skupiny mohou mít dva nebo více atomů halogenu nebo kombinaci různých atomů halogenu. "Nižší haloalkylové skupiny" zahrnují skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady haloalkylových skupin zahrnují fluormethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, chlormethylovou skupinu, dichlormethylovou skupinu, trichlormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, difluorchlormethylovou skupinu, dichlorfluormethylovou skupinu, difluorethylovou skupinu, difluorpropylovou skupinu, dichlorethylovou skupinu a dichlorpropylovou skupinu. "Perfluoralkylová skupina" znamená alkylové skupiny, ve kterých jsou všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru. Příklady zahrnují trifluormethylovou skupinu a pentafluorethylovou skupinu. Pojem "hydroxyalkylová skupina" zahrnuje přímé či rozvětvené alkylové skupiny

mající jeden až zhruba deset atomů uhlíku, z nichž kterýkoliv může být substituovaný jednou či více hydroxylovými skupinami. Preferovanější hydroxyalkylové skupiny jsou "nižší hydroxyalkylové skupiny" mající jeden až šest atomů uhlíku a jeden či více hydroxylových skupin. Příklady těchto skupin zahrnují hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, hydroxypropylovou skupinu, hydroxybutylovou skupinu a hydroxyhexylovou skupinu. Pojem "kyanoalkylové skupiny" zahrnuje přímé či rozvětvené alkylové skupiny o jednom až zhruba deseti atomech uhlíku, z nichž kterýkoliv může být substituovaný kyanoskupinami. Preferovanějšími kyanoalkylovými skupinami jsou "nižší kyanoalkylové skupiny" o jednom až šesti atomech uhlíku s jednou kyanoskupinou. Příklady těchto skupin zahrnují kyanomethylovou skupinu. Pojem "alkoxyskupina" zahrnuje přímé či rozvětvené skupiny obsahující atom kyslíku mající alkylové části o jednom až deseti atomech uhlíku. Preferovanější alkoxyskupiny jsou "nižší alkoxyskupiny" mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu a terc.butoxyskupinu. "Alkoxyskupiny" mohou být dále substituované jedním či více atomy halogenu, jako je atom fluoru, chloru či bromu, s obdržením "haloalkoxyskupin". Příklady těchto skupin zahrnují fluormethoxyskupinu, chlormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, trifluorethoxyskupinu, fluorethoxyskupinu a fluorpropoxyskupinu. Pojem "arylová skupina", samotný či v kombinaci, znamená karboxylový aromatický systém obsahující jeden či dva kruhy a tyto dva kruhy mohou být navzájem spojené vazbou nebo kondenzované. Pojem "arylová skupina" zahrnuje aromatické skupiny, jako je fenylová skupina, naftylová skupina, tetrahydronaftylová skupina, indanová skupina a bifenylová skupina. Tato "arylová skupina" může mít jeden až tři substituenty, jako je nižší alkylová skupina, hydroxyskupina, atom haloge-

nu, haloalkylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxyskupina a nižší alkylaminoskupina. Pojem "heterocyklylová skupina" zahrnuje nasycené, částečně nasycené a nenasycené kruhové skupiny obsahující heteroatom, kde tyto heteroatomy mohou být zvolené z atomů dusíku, síry a kyslíku. Příklady nasycených heterocyklických skupin zahrnují nasycené tříčlenné až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až čtyři atomy dusíku (jako je například pyrrolidinyllová skupina, imidazolidinyllová skupina, piperidinová skupina, piperazinyllová skupina), nasycené tříčlenné až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až dva atomy kyslíku a jeden až tři atomy dusíku (jako je morfolinyllová skupina), nasycené tříčlenné až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až dva atomy síry a jeden až tři atomy dusíku (jako je thiazolidinyllová skupina). Příklady částečně nasycených heterocyklických skupin zahrnují dihydrothiofenovou skupinu, dihydropyranovou skupinu, dihydrofuranovou skupinu a dihydrothiazolovou skupinu. Příklady nenasycených heterocyklických skupin též zvané "heteroarylové skupiny" zahrnují nenasycené pětičlenné až šestičlenné heteromonocyklylové skupiny obsahující jeden až čtyři atomy dusíku, například pyrrollylovou skupinu, pyrrolinyllovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazinyllovou skupinu, pyridazinyllovou skupinu, triazolylovou skupinu (například 4H-1,2,4-triazolylovou skupinu, 1H-1,2,3-triazolylovou skupinu, 2H-1,2,3-triazolylovou skupinu), nenasycené kondenzované heterocyklické skupiny obsahující jeden až pět atomů dusíku, například indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, indolizinylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, indazolylovou skupinu, benzotriazolylovou skupinu, tetrazolopyridazinyllo-

vou skupinu (například tetrazolo[1,5-b]pyridazinylovou skupinu), nenasycenou tříčlennou až šestičlennou heteromonocyklickou skupinu obsahující atom kyslíku, například pyransylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, atd., nenasycenou pětičlennou až šestičlennou heteromonocyklickou skupinu obsahující atom síry, například 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, atd., nenasycenou pětičlennou až šestičlennou heteromonocyklickou skupinu obsahující jeden až dva atomy kyslíku a jeden až tři atomy dusíku, například oxazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu (například 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,3,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,5-oxadiazolylovou skupinu), nenasycenou kondenzovanou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až dva atomy kyslíku a jeden až tři atomy dusíku (například benzoxazolylovou skupinu, benzoxadiazolylovou skupinu), nenasycenou pětičlennou až šestičlennou heteromonocyklickou skupinu obsahující jeden až dva atomy síry a jeden až tři atomy dusíku, například thiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu (například 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazolylovou skupinu, 1,2,5-thiadiazolylovou skupinu), nenasycenou kondenzovanou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až dva atomy síry a jeden až tři atomy dusíku (například benzothiazolylovou skupinu, benzothiadiazolylovou skupinu) a podobně. Tento pojem též zahrnuje skupiny, ve kterých jsou heterocyklické skupiny kondenzované s arylovými skupinami. Příklady těchto kondenzovaných bicyklických skupin zahrnují benzofuranovou skupinu, benzothiofenovou skupinu a podobně. Tato "heterocyklylová skupina" může mít jeden až tři substituenty, jako je nižší alkylová skupina, hydroxyskupina, oxoskupina, aminoskupina a nižší alkylaminoskupina. Preferované heterocyklylové skupiny zahrnují pětičlenné až šestičlenné kondenzované či nekondenzované skupiny. Preferovanější příklady he-

teroarylových skupin zahrnují benzofurylovou skupinu, 2,3-dihydrobenzofurylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, indolylovou skupinu, dihydroindolylovou skupinu, chromanylovou skupinu, benzopyranovou skupinu, thiochromanylovou skupinu, benzothiopyranovou skupinu, benzodioxolylovou skupinu, benzodioxanylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, furylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu. Pojem "sulfonylová skupina", použitý samotný nebo ve spojení s jinými pojmy, jako je alkylsulfonylová skupina, značí příslušné bivalentní skupiny $-SO_2-$. Pojem "alkylsulfonylová skupina" zahrnuje alkylové skupiny připojené k sulfonylové skupině, kde alkylová skupina je podle definice popsané výše. Preferovanějšími alkylsulfonylovými skupinami jsou "nižší alkylsulfonylové skupiny" o jednom až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto nižších alkylsulfonylových skupin zahrnují methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu a propylsulfonylovou skupinu. Pojem "haloalkylsulfonylová skupina" zahrnuje haloalkylové skupiny připojené k sulfonylové skupině, ve kterých pojem haloalkylová skupina odpovídá výše popsané definici. Preferovanější haloalkylsulfonylové skupiny jsou "nižší haloalkylsulfonylové skupiny" mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady těchto haloalkylsulfonylových skupin zahrnují trifluormethylsulfonylovou skupinu. Pojem "arylalkylsulfonylová skupina" zahrnuje skupiny podle definice popsané výše připojené k alkylsulfonylové skupině. Příklady těchto skupin zahrnují benzylsulfonylovou skupinu a fenylethylsulfonylovou skupinu. Pojmy "sulfonylová skupina", "aminosulfonylová skupina" a "sulfonamidylová skupina" použité samotné či spolu s pojmy, jako je "N-alkylaminosulfonylová skupina", "N-arylaminosulfonylová skupina", "N,N-dialkylaminosulfonylová skupina" a "N-alkyl-N-arylaminosulfonylová skupina", značí sulfonylové skupiny substituované jednou aminoskupinou s tvorbou

sulfonamidu ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$). Pojem "alkylaminosulfonylová skupina" zahrnuje "N-alkylaminosulfonylovou skupinu" a "N,N-dialkylaminosulfonylovou skupinu", kde sulfonylové skupiny jsou substituované jednou alkylovou skupinou respektive dvěma alkylovými skupinami. Preferovanějšími alkylaminosulfonylovými skupinami jsou "nižší alkylaminosulfonylové skupiny" o jednom až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto nižších alkylaminosulfonylových skupin zahrnují N-methylaminosulfonylovou skupinu, N-ethylaminosulfonylovou skupinu a N-methyl-N-ethylaminosulfonylovou skupinu. Pojmy "N-arylamino-sulfonylová skupina" a "N-alkyl-N-arylamino-sulfonylová skupina" značí sulfonylové skupiny substituované jednou arylovou skupinou respektive jednou alkylovou skupinou a jednou arylovou skupinou. Preferovanější N-alkyl-N-arylamino-sulfonylové skupiny jsou "nižší N-alkyl-N-arylsulfonylové skupiny" mající alkylové skupiny o jednom až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto nižších N-alkyl-N-aryl-aminosulfonylových skupin zahrnují N-methyl-N-fenylaminosulfonylovou skupinu a N-ethyl-N-fenylaminosulfonylovou skupinu. Příklady těchto N-arylaminosulfonylových skupin zahrnují N-fenylaminosulfonylovou skupinu. Pojem "arylalkylaminosulfonylová skupina" zahrnuje aralkylové skupiny, jak se popisuje výše, připojené k aminosulfonylové skupině. Pojem "heterocyklylamino-sulfonylová skupina" zahrnuje heterocyklylové skupiny, jak se popisují výše, připojené k aminosulfonylové skupině. Pojem "karboxyskupina" nebo "karboxylová skupina", použitý samotný či ve spojení s ostatními pojmy, jako je "karboxyalkylová skupina", označuje skupinu $-\text{CO}_2\text{H}$. Pojem "karboxyalkylová skupina" zahrnuje skupiny mající karboxylovou skupinu, jak se popisuje výše, připojenou k alkylové skupině. Pojem "karbonylová skupina" použitý samotný či spolu s jinými pojmy, jako je "alkylkarbonylová skupina" označuje skupinu $-(\text{C}=\text{O})-$. Po-

jem "acyl" označuje skupinu obdrženou jako zbytek po odstranění hydroxylové skupiny z organické kyseliny. Příklady těchto acylových skupin zahrnují alkanoylové skupiny a aroylové skupiny. Příklady těchto alkanoylových skupin zahrnují formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, butyrylovou skupinu, isobutyrylovou skupinu, valerylovou skupinu, isovalerylovou skupinu, pivaloylovou skupinu, hexanoylovou skupinu, trifluoracetylovou skupinu. Pojem "aroylová skupina" zahrnuje arylové skupiny s karbonylovou skupinou, jak se popisuje výše. Příklady aroylových skupin zahrnují benzoylovou skupinu, naftoylovou skupinu a podobně a arylová skupina v této aroylové skupině může být navíc substituovaná. Pojem "alkylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou. Preferovanější alkylkarbonylové skupiny jsou "nižší alkylkarbonylové skupiny" mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují methylkarbonylovou skupinu a ethylkarbonylovou skupinu. Pojem "haloalkylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou haloalkylovou skupinou. Preferovanější haloalkylkarbonylové skupiny jsou "nižší haloalkylkarbonylové skupiny" mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují trifluormethylkarbonylovou skupinu. Pojem "arylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou. Preferovanější arylkarbonylové skupiny zahrnují fenylkarbonylovou skupinu. Pojem "heteroarylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou. Pojem "arylalkylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu substituovanou arylalkylovou skupinou. Preferovanější arylkarbonylové skupiny zahrnují benzylkarbonylovou skupinu. Pojem "heteroarylalkylkarbonylová skupina" zahrnuje skupiny mající karbonylovou skupinu

substituovanou heteroarylalkylovou skupinou. Pojem "alkoxykarbonylová skupina" znamená skupinu obsahující alkoxy skupinu, jak se definuje výše, připojenou prostřednictvím atomu kyslíku ke karbonylové skupině. Přednostně zahrnuje "nižší alkoxykarbonylová skupina" alkoxy skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku. Příklady těchto "nižších alkoxykarbonylových" esterových skupin zahrnují substituované či nesubstituované methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové, propoxykarbonylové, butoxykarbonylové a hexyloxykarbonylové skupiny. Pojem "aminokarbonylová skupina" používaný samotný či ve spojení s jinými pojmy, jako je "aminokarbonylalkylová skupina", "N-alkylaminokarbonylová skupina", "N-arylaminokarbonylová skupina", "N,N-dialkylaminokarbonylová skupina", "N-alkyl-N-arylaminokarbonylová skupina", "N-alkyl-N-hydroxyaminokarbonylová skupina" a "N-alkyl-N-hydroxyaminokarbonylalkylová skupina" označuje amidovou skupinu vzorce $-C(=O)NH_2$. Pojmy "N-alkylaminokarbonylová skupina" a "N,N-dialkylaminokarbonylová skupina" označují aminokarbonylové skupiny substituované jednou alkylovou skupinou respektive dvěma alkylovými skupinami. Preferovanější jsou "nižší alkylaminokarbonylové skupiny" mající nižší alkylové skupiny podle popisu výše připojené k aminokarbonylové skupině. Pojmy "N-arylaminokarbonylová skupina" a "N-alkyl-N-arylaminokarbonylová skupina" označují aminokarbonylové skupiny substituované jednou arylovou skupinou nebo jednou alkylovou skupinou a jednou arylovou skupinou. Pojem "N-cykloalkylaminokarbonylová skupina" označuje aminokarbonylové skupiny substituované alespoň jednou cykloalkylovou skupinou. Preferovanější jsou "nižší cykloalkylaminokarbonylové skupiny" mající nižší cykloalkylové skupiny o třech až sedmi atomech uhlíku připojené k aminokarbonylové skupině. Pojem "aminoalkylová skupina" zahrnuje alkylové skupiny substituované aminoskupinami. Pojem "alkylaminoalky-

lová skupina" zahrnuje aminoalkylové skupiny mající atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou. Pojem "heterocyklylalkylová skupina" zahrnuje alkylové skupiny substituované heterocyklylovou skupinou. Preferovanější heterocyklylalkylové skupiny jsou "pětičlenné či šestičlenné heteroarylalkylové skupiny" mající alkylové části o jednom až šesti atomech uhlíku a pětičlennou až šestičlennou heteroaryllovou skupinu. Příklady zahrnují takové skupiny, jako je pyridylmethylová skupina a thienylmethylová skupina. Pojem "aralkylová skupina" zahrnuje aryl-substituované alkylové skupiny. Preferované aralkylové skupiny jsou nižší aralkylové skupiny mající aryllové skupiny připojené k alkylovým skupinám o jednom až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují benzylovou skupinu, difenylmethylovou a fenylethylovou skupinu. Arylová skupina v této aralkylové skupině může být navíc substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, haloalkylovou skupinou a haloalkoxyskupinou. Pojem "arylalkenylová skupina" zahrnuje aryl-substituované alkenylové skupiny. Preferované arylalkenylové skupiny jsou "nižší arylalkenylové skupiny" mající aryllové skupiny připojené k alkenylovým skupinám o dvou až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují fenylethenylovou skupinu. Arylová skupina v této arylalkenylové skupině může být navíc substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, haloalkylovou skupinou a haloalkoxyskupinou. Pojem "arylalkinylová skupina" zahrnuje aryl-substituované alkinylové skupiny. Preferované arylalkinylové skupiny jsou "nižší arylalkinylové skupiny" mající aryllové skupiny připojené k alkinylovým skupinám o dvou až šesti atomech uhlíku. Příklady těchto skupin zahrnují fenylethinylovou skupinu. Arylová skupina v popsané aralkylové skupině může být navíc substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, haloalkylovou skupinou a haloalkoxyskupinou. Pojmy ben-

zylová skupina a fenylmethylová skupina se mohou navzájem zaměňovat. Pojem "alkylthioskupina" zahrnuje skupiny obsahující lineární či rozvětvenou alkylovou skupinu o jednom až deseti atomech uhlíku připojených k dvojvaznému atomu síry. Příkladem "alkylthioskupiny" je methylthioskupina, $(\text{CH}_3-\text{S}-)$. Pojem "haloalkylthioskupina" zahrnuje skupiny obsahující haloalkylovou skupinu o jednom až deseti atomech uhlíku připojenou k dvojvaznému atomu síry. Příkladem "haloalkylthioskupiny" je trifluormethylthioskupina. Pojem "alkylsulfinylová skupina" zahrnuje skupiny obsahující lineární či rozvětvenou alkylovou skupinu o jednom až deseti atomech uhlíku připojenou k dvojvazné skupině $-\text{S}(=\text{O})-$. Pojem "arylsulfinylová skupina" zahrnuje skupiny obsahující arylovou skupinu připojenou k dvojvazné skupině $-\text{S}(=\text{O})-$. Pojem "haloalkylsulfinylová skupina" zahrnuje skupiny obsahující haloalkylovou skupinu o jednom až deseti atomech uhlíku připojenou k dvojvazné skupině $-\text{S}(=\text{O})-$. Pojem "N-alkylaminoskupina" a "N,N-dialkylaminoskupina" označuje aminoskupiny, které byly substituované jednou alkylovou skupinou respektive dvěma alkylovými skupinami. Preferovanějšími alkylaminoskupinami jsou "nižší alkylaminoskupiny" mající jednu či dvě alkylové skupiny o jednom až šesti atomech uhlíku připojené k atomu dusíku. Vhodná alkylaminoskupina může být monoalkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, jako je N-methylaminoskupina, N-ethylaminoskupina, N,N-dimethylaminoskupina, N,N-diethylaminoskupina a podobně. Pojem "arylaminoskupina" označuje aminoskupinu substituovanou jednou či více arylovými skupinami, jako je N-fenylaminoskupina. "Arylaminoskupiny" mohou být dále substituované na své arylové části. Pojem "heteroarylaminoskupina" označuje aminoskupiny, které byly substituované jednou či dvěma heteroarylovými skupinami, jako je N-thienylaminoskupina. "Heteroarylaminoskupiny" mohou být

dále substituované na svém heteroarylovém kruhu. Pojem "aralkylaminoskupina" označuje aminoskupiny substituované jednou či více aralkylovými skupinami, jako je N-benzylaminoskupina. "Aralkylaminoskupiny" mohou být dále substituované na svém arylovém kruhu. Pojmy "N-alkyl-N-arylaminoskupina" a "N-aralkyl-N-alkylaminoskupina" označují aminoskupiny substituované jednou aralkylovou skupinou a jednou alkylovou skupinou nebo jednou arylovou skupinou a jednou alkylovou skupinou připojenou na aminoskupinu. Pojem "arylthioskupina" zahrnuje arylové skupiny o šesti až deseti atomech uhlíku připojené na dvojvazný atom síry. Příkladem "arylthioskupiny" je fenylthioskupina. Pojem "aralkylthioskupina" zahrnuje aralkylové skupiny, jak se popisuje výše, připojené k dvojvaznému atomu síry. Příkladem "aralkylthioskupiny" je benzylthioskupina. Pojem "aralkylsulfonylová skupina" zahrnuje aralkylové skupiny, jak se popisuje výše, připojené k dvojvazné sulfonylové skupině. Pojem "heterocyklylsulfonylová" skupina zahrnuje heterocyklylové skupiny, jak se popisuje výše, připojené k dvojvazné sulfonylové skupině. Pojem "aryloxyskupina" zahrnuje arylové skupiny, jak se popisuje výše, připojené k atomu kyslíku. Příklady těchto skupin zahrnují fenoxyskupinu. Pojem "aralkoxyskupina" zahrnuje aralkylové skupiny obsahující atom kyslíku připojené atomem kyslíku k jiným skupinám. Preferovanějšími aralkoxyskupinami jsou "nižší aralkoxyskupiny", které mají fenyllové skupiny připojené k nižší alkoxyskupině, jak se popisuje výše.

Tento vynález zahrnuje farmaceutický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I ve spojení s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, adjuvantním prostředkem či zředovacím prostředkem.

Tento vynález též zahrnuje způsob ošetřování poruch zprostředkovaných cyklooxygenasou-2, jako je zánět u určitého subjektu a týká se léčení subjektu, který má tuto poruchu nebo je vůči ní citlivý, terapeuticky účinným množstvím sloučeniny obecného vzorce I.

Do skupiny sloučenin obecného vzorce I patří též její stereoisomery. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou mít jeden či více asymetrických atomů uhlíku a jsou proto schopné existence ve formě optických isomerů stejně tak jako ve formě jejich racemických či neracemických směsí. V souladu s tím některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu mohou být přítomné v racemických směších, které se též zahrnují do tohoto vynálezu. Optické isomery lze obdržet rozdělením racemických směsí konvenčními způsoby, například vytvořením diastereoisomerních solí zpracováním opticky aktivní báze a poté separací směsí diastereoisomerů krystalizací s následným uvolněním opticky aktivních bází z těchto solí. Příklady příslušných bází jsou brucin, strychnin, dehydroabiethylamin, chinin, cinchonidin, efedrin, α -methylbenzylamin, amfetamin, deoxyefedrin, chloramfenikolový meziprodukt, 2-amino-1-butanol a 1-(1-naftyl)ethylamin. Jiný způsob oddělení optických isomerů zahrnuje užití chirální chromatografie na optimálně zvoleném sloupci pro maximalizaci rozdělení enantiomerů. Dalším dostupným způsobem je příprava kovalentních diastereoisomerních molekul. Syntetizované diastereoisomery lze oddělit konvenčními prostředky, jako je chromatografie, destilace, krystalizace či sublimace s následnou hydrolýzou pro obdržení enantiomerně čisté sloučeniny. Opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I lze též obdržet použitím opticky aktivních výchozích látek. Tyto isomery mohou být ve formě volné kyseliny, volné báze, esteru či soli.

Lze použít další způsoby pro rozdělení optických isomerů známé tomu, kdo má zkušenost v oboru, například způsoby diskutované J. Jaquesem a kol. v *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York (1981).

Skupina sloučenin obecného vzorce I a I' též zahrnuje kyseliny chráněné ve formě amidu. Tak lze provést reakci primárních a sekundárních aminů s chromen-3-karboxylovými kyselinami obecného vzorce I a I' s vytvořením amidů, které lze použít jako prekurzory léků. Preferovanými aminy jsou heterocyklické aminy včetně případně substituovaných amino-thiazolů, případně substituovaných aminoisoxazolů a případně substituovaných aminopyridinů, deriváty anilinu, sulfonamidy, aminokarboxylové kyseliny a podobně. Navíc se mohou 1-acyldihydrochinoliny chovat jako prekurzory 1H-dihydrochinolinů.

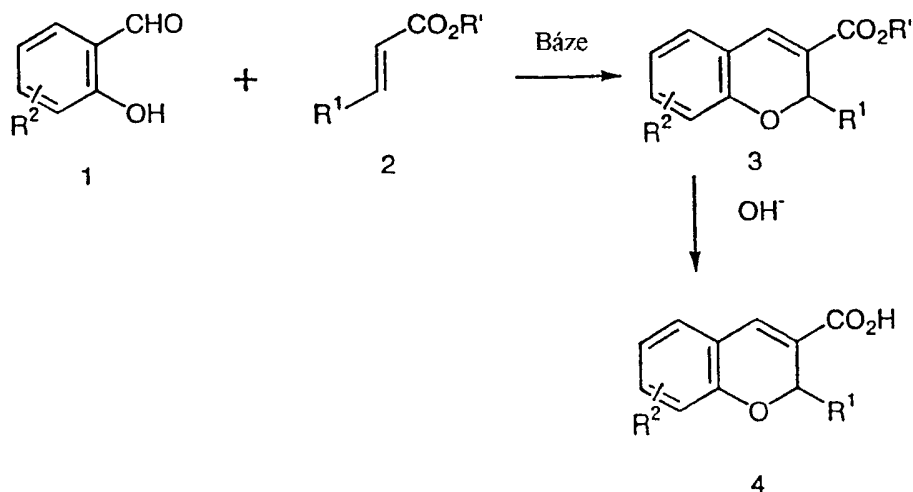
Skupina sloučenin obecného vzorce I a I' též zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli. Pojem "farmaceuticky přijatelné soli" zahrnuje soli obvykle užívané v formě solí alkalických kovů a adičních solí volných kyselin či volných bází. Povaha solí není kritická s podmínkou, že je tato sůl farmaceuticky přijatelnou. Vhodné farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit z anorganické kyseliny nebo z organické kyseliny. Příklady těchto anorganických kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná, kyselina uhličitá, kyselina sírová a kyselina fosforečná. Příslušné organické kyseliny se mohou zvolit z alifatických, cykloalifatických, aromatických, aralifatických, heterocyklických, karboxylových a sulfonových skupin organických kyselin, jejichž příklady jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, glukonová,

mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, glukuronová, maleinová, fumarová, pyrohroznová, aspartová, glutamová, benzoová, anthranilová, methansulfonová, salicylová, 4-hydroxybenzoová, fenylactová, mandlová, embonová, ethansulfonová, benzensulfonová, pantothenová, 2-hydroxyethansulfonová, toluensulfonová, sulfanilinová, cyklohexylaminosulfonová, stearová, alginová, β -hydroxymáselná, galaktarová a galakturonová. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými zásadními adičními solemi sloučenin obecného vzorce I nebo I' jsou kovové soli, jako jsou soli hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku a zinku nebo soli organických zásad včetně primárních, sekundárních a terciárních aminů, substituovaných aminů včetně cyklických aminů, jako je kofein, arginin, diethylamin, N-ethylpiperidin, histidin, glukamin, isopropylamin, lysin, morfolin, N-ethylmorfolin, piperazin, piperidin, triethylamin, trimethylamin. Všechny tyto soli se mohou připravit konvenčními způsoby z odpovídající sloučeniny podle tohoto vynálezu reakcí například příslušné kyseliny či báze se sloučeninou obecného vzorce I nebo I'.

Obecné syntetické způsoby

Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze připravit podle následujících způsobů schémat 1 až 16, ve kterých se substituenty R^1 až R^6 definují pro vzorce I a II výše, pokud se dále nedefinují jinak.

Schéma 1



Syntetické schéma 1 ilustruje obecný způsob přípravy širokého rozmezí substituovaných 2H-1-benzopyranových derivátů 3 a 4. V kroku 1 kondenzuje příslušný derivát ortho-hydroxybenzaldehydu (salicylaldehydu) s derivátem akrylatu 2 za přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný v rozpouštědle, jako je dimethylformamid, s obdržením požadovaného 2H-1-benzopyranového esteru 3. Alternativní kombinace báze a rozpouštědla pro tuto kombinaci zahrnuje organickou bázi, jako je triethylamin a rozpouštědlo, jako je dimethylsulfoxid. V kroku 2 se ester hydrolyzuje na odpovídající kyselinu, například zpracováním vodnou bází (hydroxidem sodným) ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, s obdržením po okyselení substituované 2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny 4.

Schéma 2

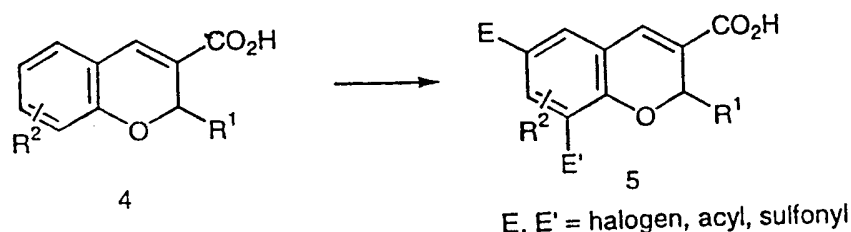


Schéma syntézy 2 ukazuje obecný způsob zavedení funkčních skupin zvolených 2H-1-benzopyranů. Zpracování 2H-1-benzopyrankarboxylové kyseliny 4 nebo esteru 3 elektrofilním činidlem poskytuje 2H-1-benzopyran substituovaný v poloze 6, 5. Široké rozmezí elektrofilních činidel reaguje selektivně s 2H-1-benzopyrany 4 v poloze 6 s poskytnutím nových analogů s vysokým výtěžkem. Elektrofilní činidla, jako je halogen (chrom nebo brom), poskytují 6-halogenové deriváty. Chlorsulfonová kyselina reaguje s obdržením sulfonylchloridu v poloze 6, který lze dále převést na sulfonamid či sulfon. Friedel-Craftsova acylace sloučeniny 4 poskytuje 2H-1-benzopyrany acylované v poloze 6 s dobrým až znamenitým výtěžkem. Lze použít řadu dalších elektrofilních činidel, které selektivně reagují s těmito 2H-1-benzopyrany podobným způsobem. 2H-1-Benzopyran substituovaný v poloze 6 může reagovat s elektrofilním činidlem v poloze 8 s použitím podobných chemických prostředků, jako se popisuje pro elektrofilní substituci polohy 6 a poskytuje 2H-1-benzopyran substituovaný v polohách 6 i 8.

Schéma 3

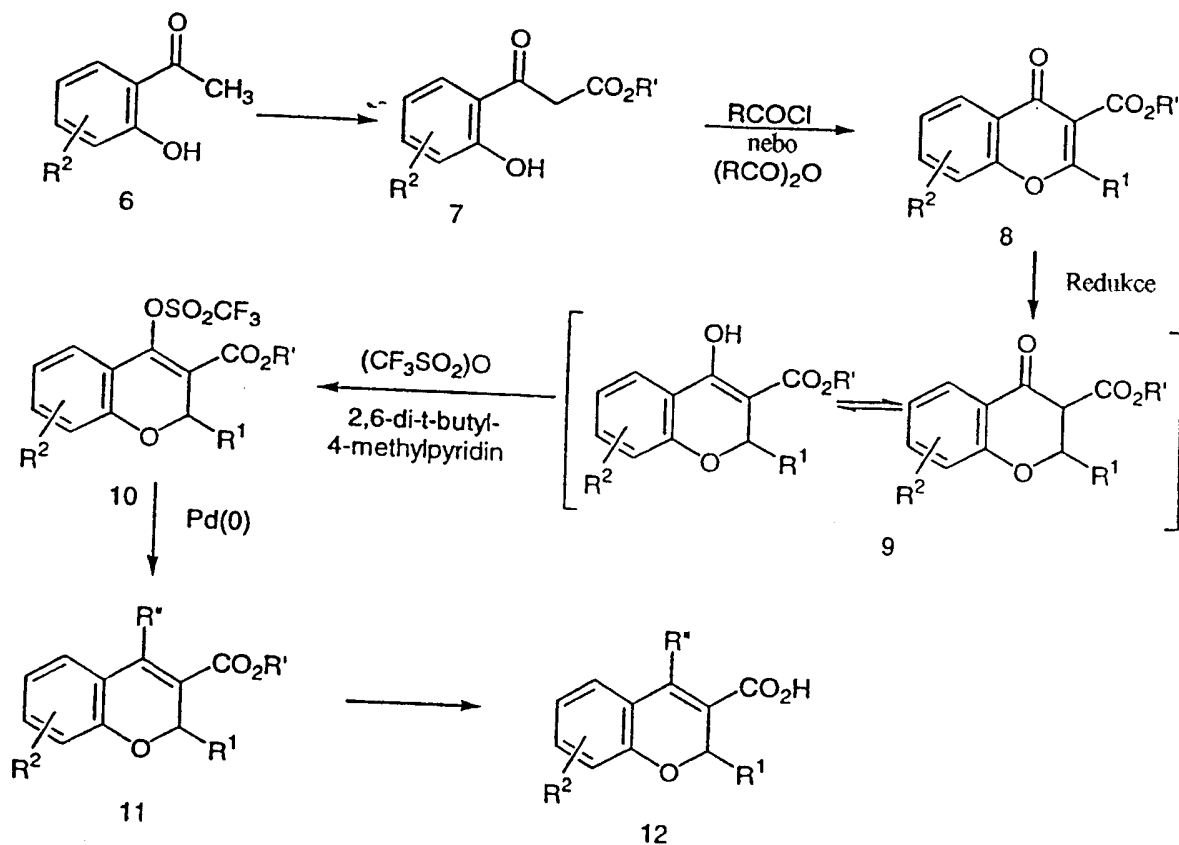


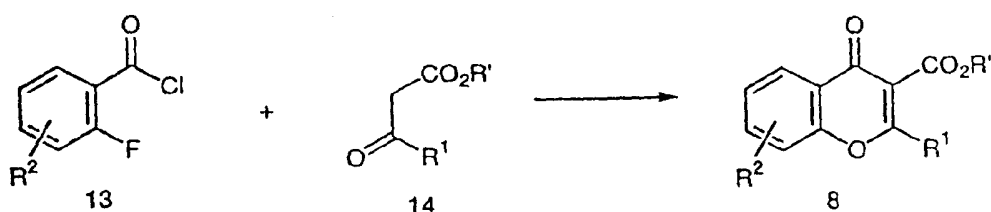
Schéma syntézy 3 znázorňuje druhou obecnou syntézu substituovaných 2H-1-benzopyran-3-karboxylových kyselin, která umožňuje substituci v poloze 4 2H-1-benzopyranu. V tomto případě se komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný orthohydroxyacetofenon 6 zpracuje jedním či více ekvivalenty silné báze, jako je lithum-bis(trimethylsilyl)amid v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran s následnou reakcí s diethylkarbonátem s obdržením beta-ketoesteru 7. Ester 7 kondenzuje s chloridem či anhydridem kyseliny za přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, v rozpouštědle, jako je toluen, za zahříváním s obdržením 4-oxo-4H-1-benzopyranu 8. Redukce olefinu se může uskutečnit

řadou činidel včetně natrium-borohydridu v rozpouštědlových směsích, jako je ethanol a tetrahydrofuran nebo použitím triethylsilanu v rozpouštědle, jako je kyselina trifluorocetová nebo katalytickou redukcí s použitím palladia na aktivním uhlí a plynného vodíku v rozpouštědle, jako je ethanol, s obdržením nového beta-ketoesteru 9 (jsou ukázané dvě tautomerní struktury). Acylace kyslíku ketonenolatu za přítomnosti báze, jako je 2,6-di-terc.butyl-4-methylpyridin, acylačního činidla, jako je anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové a použití rozpouštědla, jako je methylenchlorid, poskytuje enoltriflat 10. Triflat 10 lze redukovat činidly, jako je tri-n-butylstannumhydrid, chlorid lithný a palladiový katalyzátor, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, s obdržením 2H-1-benzopyranového esteru 11, kde R'' je atom vodíku. Ester 11 se může zmýdelnit bází, jako je 2,5 N roztok hydroxidu sodného ve směsném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1) s obdržením žádané substituované 2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny.

Pro inkorporaci uhlíkatého fragmentu R' lze zpracovat triflat 10 prostředky, o kterých je známo, že podléhají "křížovému spojování", jako je tributylethylenylstannum, chlorid lithný a palladiový katalyzátor, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, s obdržením 2H-1-benzopyranového esteru 11, kde R³ je vinylový zbytek. Ester 6 se může zmýdelnit bází, jako je 2,5 N roztok hydroxidu sodného, ve směsném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1), s obdržením žádané 4-vinyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (12, R' = CH₂CH-). Podobně se triflat 10 může převést za podobných podmínek s použitím sloučeniny tri-n-butylfenylstannum na 2H-1-benzopyran, kde R³ je feny-

lová skupina, a hydrolýzou esteru se obdrží karboxylová kyselina 12, kde R^3 je fenylová skupina. Podobným způsobem mohou být substituenty inkorporované jako R^3 substituované olefiny, substituované aromatické látky a substituované heteroarylové sloučeniny, acetyleny a substituované acetyleny.

Schéma 4



Syntetické schéma 4 ukazuje alternativní obecný způsob přípravy 4-oxo-4H-1-benzopyranu 8. Zpracováním ortho-fluorbenzoylchloridu příslušně substituovaným β -ketoesterem 14 báží, jako je uhličitan draselný, v rozpouštědle, jako je toluen, poskytuje 4-oxo-4H-1-benzopyran 8. 4-oxo-4H-1-benzopyran 8 lze převést na 2H-1-benzopyran 12, jak se popisuje ve schématu 3.

Schéma 5

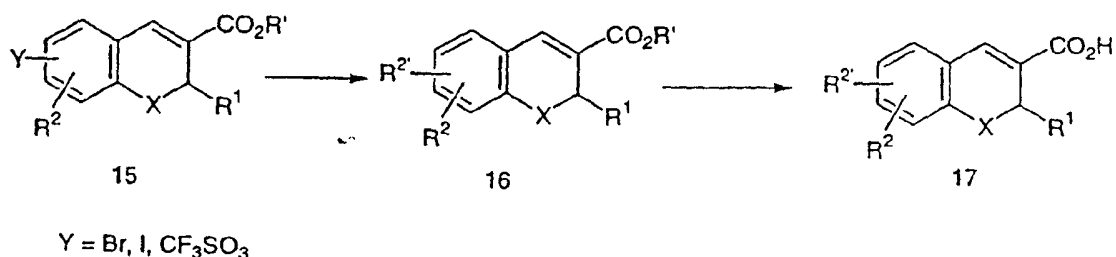


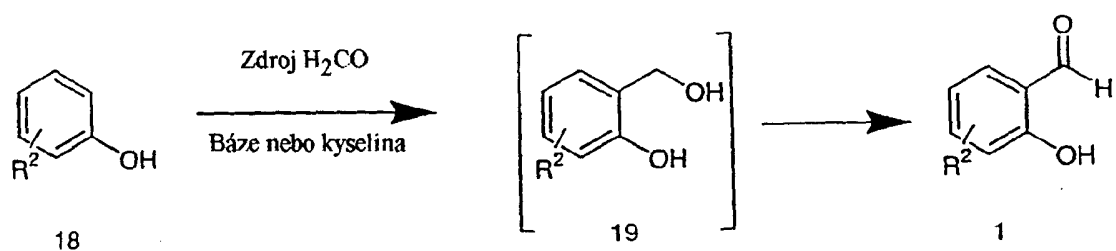
Schéma 5 ukazuje obecný způsob substituce aromatického kruhu 2H-1-benzopyranu. To lze provést "křížovým spojováním" zprostředkovaným organo-palladiem s použitím palladiového katalyzátoru pro připojení benzopyranu v poloze Y, kde Y je jodid, bromid nebo triflat s acetylenovým, olefinovým, nitrilovým či arylovým spojovacím prostředkem. Substituované acetyleny poskytnou jako spojovací prostředky odpovídající substituovaný acetylen. Substituované arylové zbytky lze inkorporovat s použitím arylboronových kyselin či esterů, nitrily lze inkorporovat s použitím kyanidu zinečnatého. Výsledným ester 16 lze převést na karboxylovou kyselinu 17, jak popisuje schéma 1.

Jiný přístup k substituci arylového zbytku benzopyranu 15 je převedení Y, kde Y je jodid nebo bromid, na perfluoralkylový zbytek. Příkladem této transformace je konverze 15 (Y = jodid) na 16 (R^{2'} = pentafluorethyl) s použitím pentafluorpropionátu draselného a jodidu měďného v hexametylfosforamidu. Výsledný ester 16 lze převést na karboxylovou kyselinu 17, jak popisuje schéma 1.

Podobný způsob přidává substituci aromatického kruhu v dihydrochinolin-3-karboxylatech. To lze uskutečnit organo-

palladiovým spojováním s aryljodidy, -bromidy či -triflaty a různými spojovacími prostředky (R. F. Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis, Academic Press 1985). Při použití vhodného palladiového katalyzátoru, jako je tetrakis-(trifenylfosfin)palladium, poskytují spojovací prostředky, jako jsou alkiny, disubstituované alkiny, fenyloboronové kyseliny, bifenylové sloučeniny a kyanidy arylkyanosloučeniny. Lze použít řadu dalších palladiových katalyzátorů a spojovacích prostředků pro selektivní reakci s příslušně substituovanými dihydrochinolin-3-karboxylaty podobným způsobem.

Schema 6



Syntetické schéma 6 ukazuje obecný syntetický způsob konverze komerčně či synteticky dostupného fenolu na substituovaný salicylaldehyd. Několik různých způsobů používajících formaldehyd nebo chemicky ekvivalentní činidlo se popisuje podrobně níže.

Reakce příslušně substituovaného fenolu 18 v zásaditém prostředí s formaldehydem (nebo chemicky ekvivalentní látkou) poskytne odpovídající salicylaldehyd 1. Meziprodukt, ortho-hydroxymethylfenol 19, se za vhodných podmínek oxiduje na salicylaldehyd 1 in situ. Reakce obvykle používá ethylmagnesiumbromid nebo magnesiummethoxid (jeden ekvivalent) jako bázi, toluen jako rozpouštědlo, paraformaldehyd (dva nebo více ekvivalentů) jako zdroj formaldehydu a hexamethylfosforamid nebo N,N,N',N'-tetramethylethylen-diamin. [(Viz G. Casiraghi a kol., J. C. S. Perkin I., 318-321 (1978))].

Alternativně může reagovat příslušně substituovaný fenol 18 s formaldehydem za vhodných zásaditých podmínek s vytvořením substituovaného ortho-hydroxybenzylalkoholu 19 [Viz: a) J. Leroy a C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 23-32 (1988), b) A. A. Moshfegh a kol., Helv. Chim. Acta, 65, 1229-1232 (1982)]. Běžně užívané báze zahrnují vodný roztok hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného. Formalin (38% roztok formaldehydu ve vodě) se běžně používá jako zdroj formaldehydu. Výsledný ortho-benzylalkohol 19 lze převést na salicylaldehyd 1 oxidačním činidlem, jako je oxid manganičitý, v rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo chloroform, [Viz R. G. Xie a kol., Synthetic Commun. 24, 53-58 (1994)].

Vhodně substituovaný fenol 18 se může zpracovat v kyselém prostředí hexamethylentetraminem pro přípravu salicyl-

aldehydu 1 [Duffova reakce, viz Y. Suzuki a H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751-1753 (1983)]. Tato reakce běžně používá kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina boritá, kyselina methansulfonová nebo kyselina trifluormethansulfonová. Běžně užívaným zdrojem formaldehydu je hexamethylen-tetramin.

Schéma 7

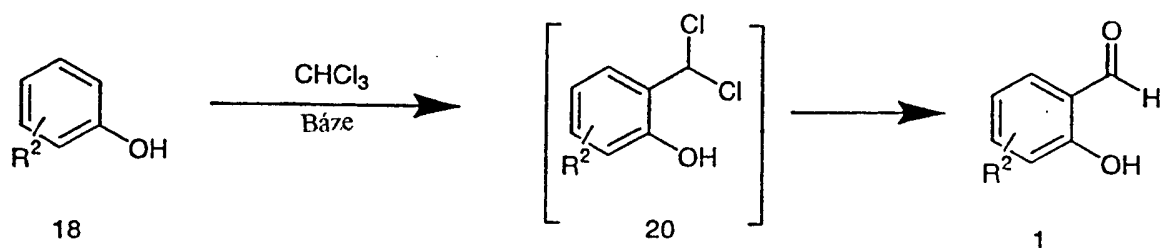


Schéma syntézy 7 ukazuje Reimerovu-Tiemannovu reakci, při které se komerčně nebo synteticky dostupný příslušně substituovaný fenol 18 podrobí za bážických podmínek reakci s chloroformem s poskytnutím substituovaného salicylaldehydu 1 (Viz E. J. Cragoe, E. M. Schultz, U.S. patent č. 3 794 734, 1974).

Schéma 8



Schéma 9

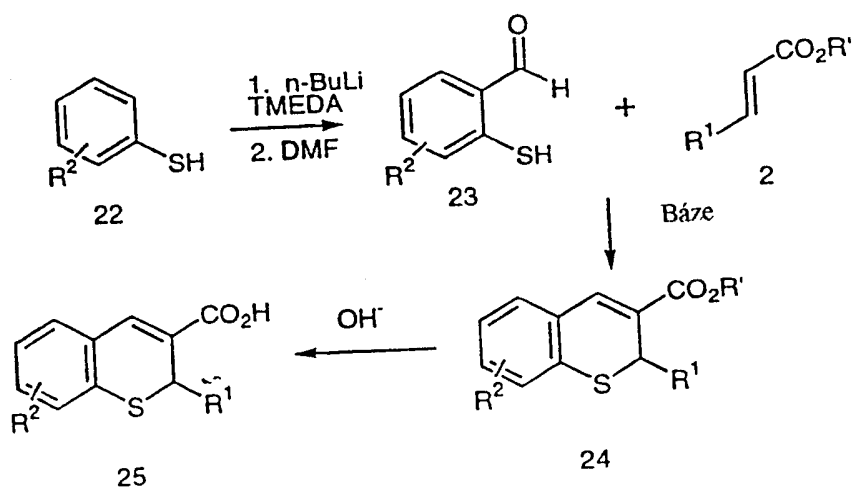


Schéma 9 znázorňuje obecný syntetický způsob pro přípravu širokého rozmezí substituovaných 2-(trifluor-methyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylových kyselin 25. V kroku 1 se příslušný komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný thiofenol 22 metaluje v poloze ortho bází, jako je n-butyllithium, s použitím TMEDA (N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu) s následným zpracováním dimethylformamidem s obdržením 2-merkaptobenzaldehydu 23. Kondenzace 2-merkaptobenzaldehydu 23 s akrylatem 2 za přítomnosti báze poskytuje ester 24, který se může zmýdelnit za přítomnosti vodné báze s obdržením substituovaných 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylových kyselin 25.

Schéma 10

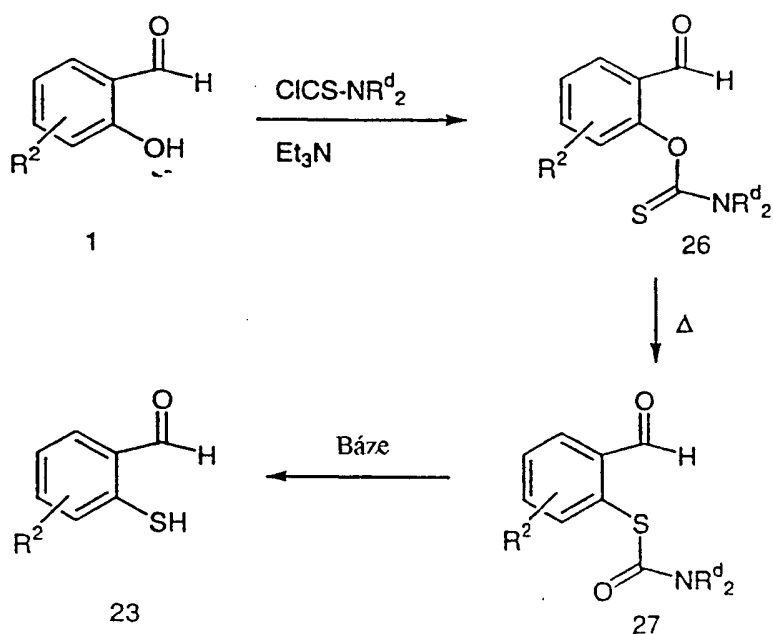


Schéma syntézy 10 ukazuje způsob přípravy substituo-
vaného 2-merkaptobenzaldehydu z příslušného komerčně či syn-
tetically dostupného substituo-
vaného salicylaldehydu. V kroku
1 se hydroxylová skupina salicylaldehydu 1 převede na odpo-
vídající O-arylthiokarbamat 26 acylací s příslušně substitu-
ovaným thiokarbamoylchloridem, jako je N,N-dimethylthio-
karbamoylchlorid v rozpouštědle, jako je dimethylformamid,
s použitím báze, jako je triethylamin. V kroku 2 se provede
přesmyk O-arylthiokarbamatu 26 na S-arylthiokarbamat 27 dos-
tatečným zahříváním na teplotu, jako je 200 °C, buď bez pou-
žití rozpouštědla nebo v rozpouštědle, jako je N,N-dimethyl-
anilin [viz A. Levai a P. Sebok, Synth. Commun., 22,
1735-1750 (1992)]. Hydrolýza S-arylthiokarbamatu 27 bází,
jako je 2,5 N roztok hydroxidu sodného ve směsi rozpouště-
del, jako je tetrahydrofuran a ethanol, poskytuje substituo-
vaný 2-merkaptobenzaldehyd 23, který se může převést na sub-
stituovanou 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylovou kyselinu
25, jak popisuje schéma 9.

Schéma 11

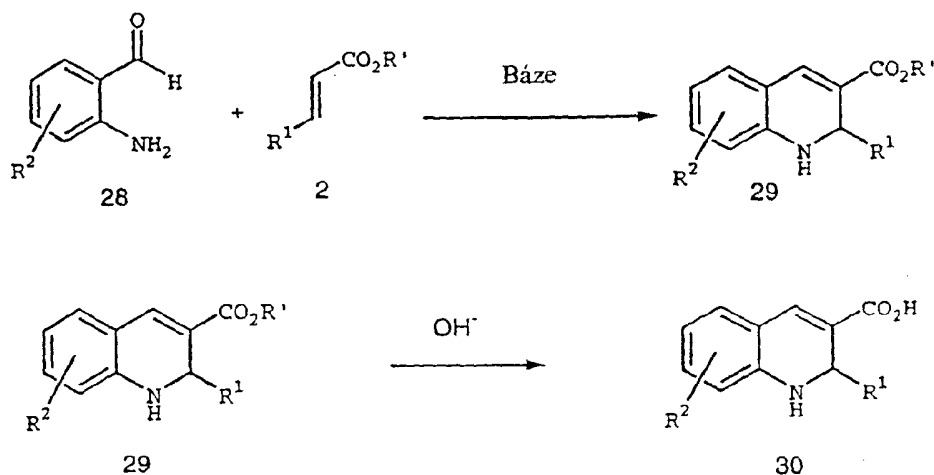


Schéma syntézy 11 znázorňuje obecný způsob přípravy širokého rozmezí derivátů dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30. R^2 představuje aromatickou substituci komerčně a synteticky dostupných 2-aminobenzaldehydů 28. 2-Aminobenzaldehydový derivát 28, kde R^2 představuje různé substituenty, se kondenzuje s akrylatovým derivátem 2 za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný, triethylamin nebo diazabicyklo[2.2.2]undec-7-en v rozpouštědlech, jako je dimethylformamid, s obdržením dihydrochinolin-3-karboxylových esterů 29. Ester se může zmýdelnit na odpovídající kyselinu, například zpracováním vodnou anorganickou bází, jako je 2,5 N roztok hydroxidu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, s obdržením po okyselení žádané dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30.

Schéma 12

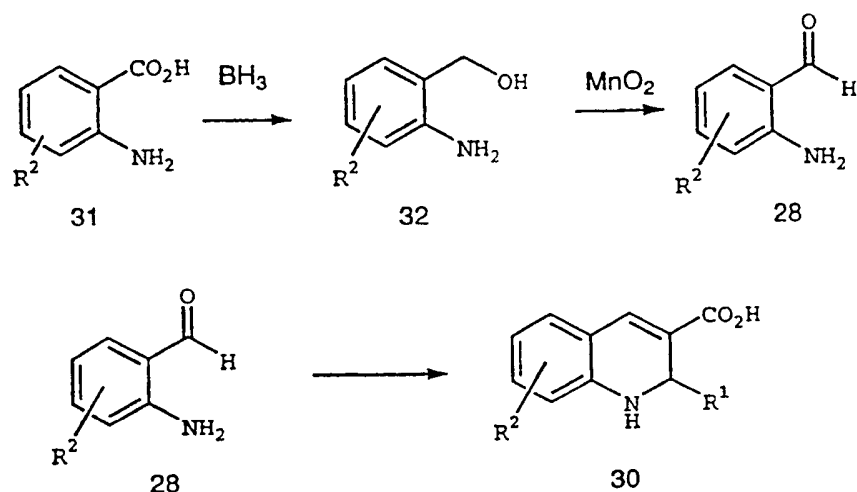


Schéma syntézy 12 znázorňuje přípravu dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny z 2-aminobenzoové kyseliny 31. R^2 představuje aromatický substituent komerčně a synteticky dostupné 2-aminobenzoové kyseliny 31. Redukce reprezentativní 2-aminobenzoové kyseliny 31 na požadovaný 2-aminobenzylalkohol 32 se uskuteční hydridovým redukčním činidlem, jako je boran, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran. Zpracování požadovaného 2-aminobenzylalkoholu 32 oxidačním činidlem, jako je oxid manganičitý, v rozpouštědle, jako je methylenchlorid, poskytuje reprezentativní 2-aminobenzaldehyd 28 [C. T. Alabaster, a kol., J. Med. Chem., 31, 2048-2056 (1988)]. 2-Aminobenzaldehyd se převádějí na žádanou dihydrochinolin-3-karboxylovou kyselinu 30, jak se popisuje ve Schématu 11.

Schéma 13

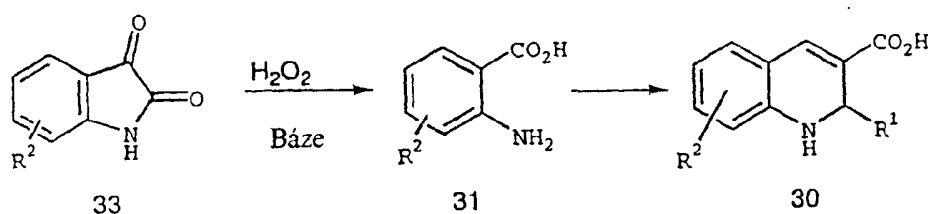


Schéma syntézy 13 znázorňuje obecný způsob přípravy širokého rozmezí derivátů dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny z isatinů 33. R^2 představuje aromatickou substituci komerčně a synteticky dostupných isatinů 33. Reprezentativní isatin 33 se zpracuje zásaditým peroxidem vytvořeným z peroxidu vodíku a báze, jako je hydroxid sodný, s obdržením žá-

daných reprezentativních 2-aminobenzoových kyselin 31 [M. S. Newman a M. W. Lougue, J. Org. Chem., 36, 1398-1401 (1971)]. 2-Aminobenzoové kyseliny 31 se následně převedou na požadované deriváty dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny, jak se popisuje v schématu syntézy 12.

Schéma 14

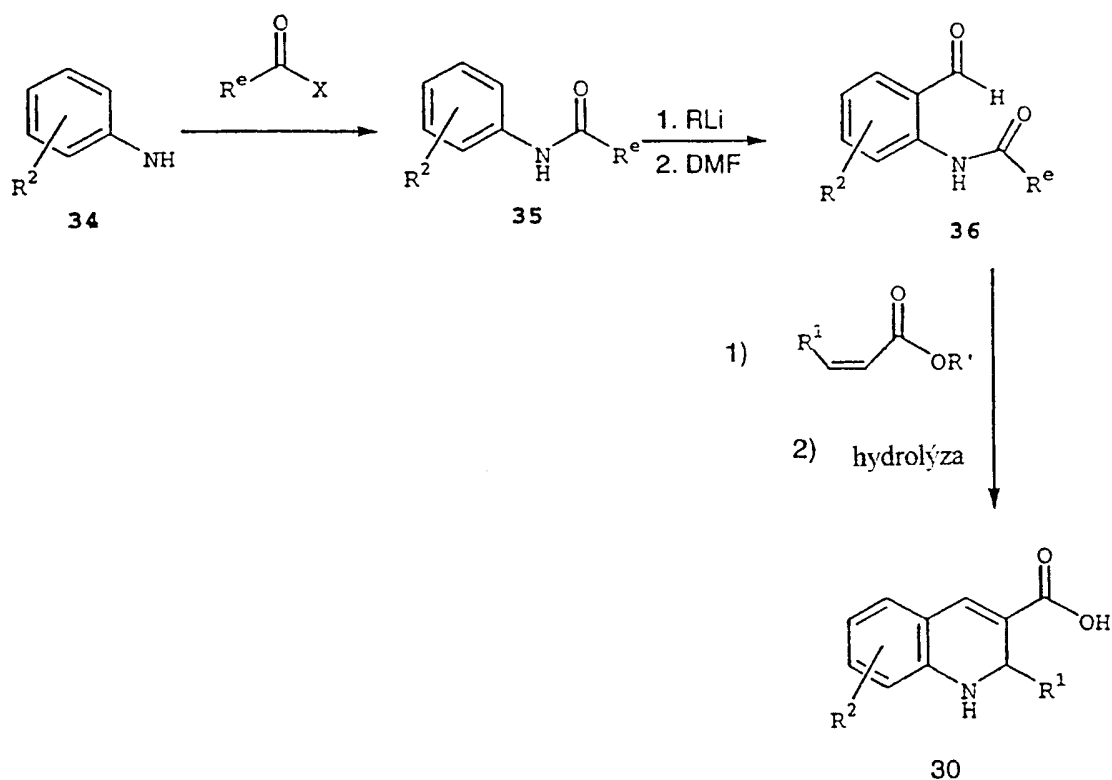


Schéma syntézy 14 je dalším obecným způsobem přípravy derivátů dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30. V kroku 1 lze komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný anilin 34 zpracovat acylačním činidlem, jako je pivaloylchlorid, s obdržením amidu 35. Ortho-dianion amidu 35 se připraví zpracováním amidu 35 organolithiovou bází, jako je n-butyllithium nebo terc.butyllithium v tetrahydrofuranu při

nízké teplotě. K dianiontu se přidá dimethylformamid pro získání acylovaných 2-amidobenzaldehydů 36. [J. Turner, J. Org. Chem., **48**, 3401-3408 (1983)]. Reakce těchto aldehydů za přítomnosti bází, jako je hydrid lithný, s akrylatem s následným zpracováním vodnými anorganickými bázemi a hydrolýzou, jako je zpracování vodnou bází (hydroxid sodný) ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, poskytuje po dalším okyselení dihydrochinolin-3-karboxylovou kyselinu 30.

Schéma 15

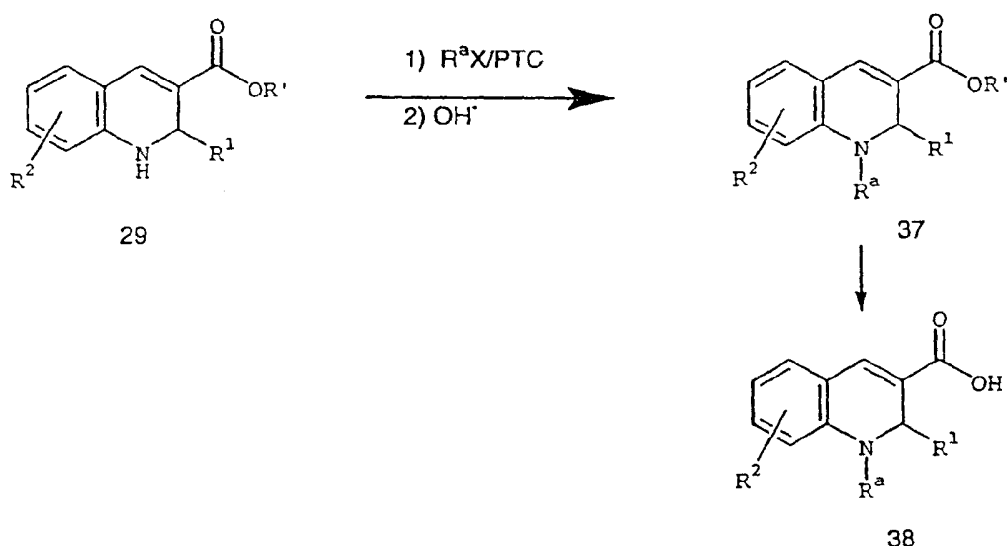


Schéma syntézy 15 ukazuje obecný způsob alkylatione dusíku dihydrochinolin-3-karboxylatesterových derivátů 29. Tento krok zahrnuje zpracování dihydrochinolin-3-karboxylatesterových derivátů 29 alkylhalidy, jako je jodethan, za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu, jako je tetrabutylamoniumjodid a báze, jako je louh (50% vodný roztok hydroxidu sodného) v rozpouštědle, jako je dichlormethan. Tyto podmínky poskytují N-alkylované dihydrochinolin-3-karboxy-

latové estery 37. Zmýdelnění 37 vodnou bází poskytuje deriváty N-alkylované dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 38.

Následující příklady obsahují podrobné popisy způsobů přípravy sloučenin obecných vzorců I a II. Tyto podrobné popisy spadají do rámce tohoto vynálezu a slouží jako příklady výše popsaných obecných syntetických způsobů, které tvoří součást tohoto vynálezu. Tyto podrobné popisy se uvádějí pouze pro znázornění a nezamýšlejí se jako omezení rozsahu tohoto vynálezu. Veškeré podíly jsou hmotnostní podíly a teploty jsou ve stupních Celsia, pokud se neuvádí jinak. Veškeré sloučeniny vykazují spektra NMR konzistentní s jejich strukturami.

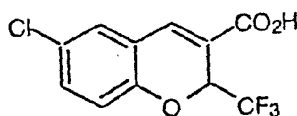
Používají se následující zkratky:

HCl - kyselina chlorovodíková
MgSO₄ - síran hořečnatý
Na₂SO₄ - síran sodný
DMF - dimethylformamid
THF - tetrahydrofuran
NaOH - hydroxid sodný
EtOH - ethanol
K₂CO₃ - uhličitan draselný
CDCl₃ - deuterovaný chloroform
CD₃OD - deuterovaný methanol
Et₂O - diethylether
EtOAc - ethylacetat
NaHCO₃ - hydrogenuhličitan sodný
KHSO₄ - hydrogensíran draselný
NaBH₄ - natrium-borohydrid
TMEDA - tetramethylethyldiamin
HMTA - hexamethylentetramin

DMSO - dimethylsulfoxid

HMPA - triamid kyseliny hexamethylfosforečné

Příklad 1



6-Chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

Krok 1.

Příprava ethylesteru 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 5-chlorsalicylaldehydu (20,02 g, 0,128 mol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (23,68 g, 0,14 mol) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu, zahřeje na teplotu 60 °C a zpracuje bezvodým uhličitánem draselným (17,75 g, 0,128 mol). Roztok se udržuje při teplotě 60 °C po dobu 20 h, ochladí se na teplotu místnosti a zředí se vodou. Roztok se extrahuje ethylacetatem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením 54,32 g olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se rozpustí v 250 ml methanolu a 100 ml vody a vytvořená bílá tuhá látka se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší ve vakuu s

obdržením esteru ve formě žluté tuhé látky (24,31 g, 62 %) o teplotě tání 62 až 64 °C.

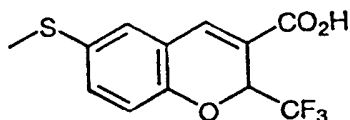
^1H NMR (CDCl_3 /90 MHz): 7,64 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 5,70 (q, 1H, $J = \text{Hz}$), 4,30 (q, 2H, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

Krok 2

Příprava 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Roztok esteru z kroku 1 (13,02 g, 42 mmol) se rozpustí v 200 ml methanolu a 20 ml vody, zpracuje hydroxidem lithným (5,36 g, 0,128 mol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 16 h. Reakční směs se okyselí 1,2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, přičemž se vytvoří tuhá látka, která se oddělí filtrací. Tato tuhá látka se promyje 200 ml vody a 200 ml hexanu a vysuší se ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (10,00 g, 85 %) o teplotě tání 181 až 184 °C.

Příklad 2



Krok 1

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-

-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

5-Methylthiosalicylaldehyd (krok 1) (2,516 g, 14,96 mmol) se přidá k dimethylformamidu (3,5 ml), uhličitanu draselnému (2,27 g, 16,45 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (3,3 ml, 3,8 g, 22,4 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 3 h. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do vody (50 ml) a extrahuje se diethyletherem (2 x 75 ml). Spojené etherové fáze se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 50 ml), vodným 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 50 ml) a roztokem chloridu sodného (3 x 50 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují, zředí isooktanem a částečně se odpaří ve vakuu s vysrážením ethylesteru (2,863 g, 60 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání 87,8 až 89,6 °C. Tento ester má vhodnou čistotu pro použití bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

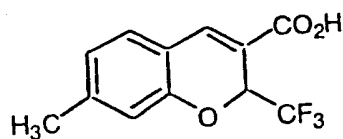
Ester (krok 2) se hydrolyzuje s obdržením kyseliny způsobem popsaným v příkladu 1, krok 2, o teplotě tání 166,3 až 167,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,79 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,48 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 291 ($M+H$), ESHRMS m/z 289,0152 ($M-H$, výpočet 389,0146).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3S_1$ (%) - C 49,66, H 3,13, S 11,05, nalezeno (%) - C 49,57, H 3,02, S 11,37.

Příklad 3



7-Methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

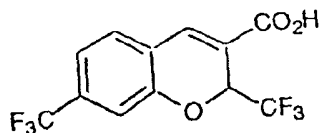
3-Methylfenol se přivede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2, a její teplota tání je 202,1 až 203,1 °C.

^1H NMR ($CDCl_3$ /300 MHz): 7,84 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,82 (m, 2H), 5,65 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,35 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 259 (M+H), FABHRMS m/z 259,0576 (M+H, výpočet 259,0582).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3S_3$ (%) - C 55,82, H 3,51, nalezeno (%) - C 55,93, H 3,59.

Příklad 4



2,7-bis(Trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

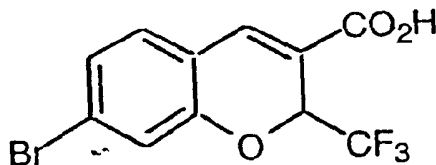
3-(Trifluormethyl)fenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2, jejíž teplota tání je 190,3 až 193,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (s, 1H), 5,93 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 313 (M+H),
FABHRMS m/z 313,0267 (M+H, výpočet 313,0299).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_6\text{S}_3$ (%) - C 46,17, H 1,94, nalezeno (%) - C 46,25, H 2,00.

Příklad 5



7-Brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

3-Bromfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu

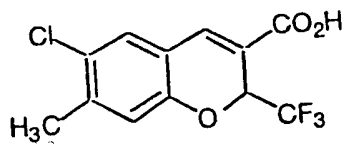
způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2, jejíž teplota tání je 198,4 až 199,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,84 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 323 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3$ (%) - C 40,90, H 1,87, nalezeno (%) - C 41,00, H 1,85.

Příklad 6



6-Chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

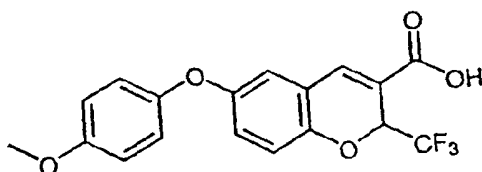
4-Chlor-3-methylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2, jejíž teplota tání je 207,5 až 209,3 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,65 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,37 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 292 (M+H), FABHRMS m/z 299,0287 (M+Li, výpočet 299,0274).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_8ClF_3O_3$ (%) - C 49,25, H 2,76, Cl 12,11, nalezeno (%) - C 49,37, H 2,82, Cl 12,17.

Příklad 7



6-(4-Methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

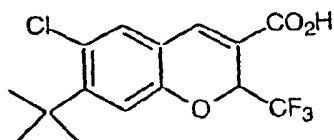
4-(4-Methoxyfenyl)fenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 1 a její teplota tání je 181,7 až 182,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,98 (m, 4H), 5,81 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,80 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 365 (M-H), FABHRMS m/z 367,0809 (M+H, výpočet 367,0793).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{18}H_{13}F_3O_5$ (%) - C 59,02, H 3,58, nalezeno (%) - C 59,10, H 3,61.

Příklad 8



6-Chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 4-terc.butylsalicylaldehydu

Pětilitrová tříhrdlá baňka s kulatým dnem vybavená shora míchadlem a chladičem se naplní kyselinou trifluor-octovou (2,4 litrů). Směs 3-terc.butylfenolu (412 g, 2,8 mol) a hexamethylentetraminu (424 g, 3,0 mol) se přidává po kapkách se vznikem exothermní reakce. Chlazením se teplota udržuje pod 80 °C. Reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 1 h, poté se ochladí a přidá se voda (2 litry). Po 0,5 h se přidá další voda (4 litry) a směs se extrahuje ethylacetatem (6 litrů). Organický extrakt se promyje vodou a roztokem chloridu sodného. Výsledná organická fáze se rozdělí na objemy po 2 litrech a každý se zředí vodou (1 litrem) a přidává se hydrogenuhličitan sodný do neutralizace směsi. Organické fáze se oddělí a spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se destiluje při 95 °C (0,8 mm) s obdržením žádaného salicylaldehydu jako olejovité kapaliny (272,9 g, 56 %), který má dostatečnou čistotu pro

použití bez dalšího čištění.

Krok 2

Příprava ethylesteru 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Do jednolitrové tříhrdlé baňky se naplní 4-terc.butylsalicylaldehyd (krok 1) (100,0 g, 0,56 mol), dimethylformamid (110 ml) a uhličitán draselný (79,9 g, 0,58 mol), což způsobí vzrůst teploty na 40 °C. Přidá se ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (118,0 g, 0,70 mol) v dimethylformamidu (110 ml) a směs se zahřeje na 60 °C, přičemž reakční teplota vzrůstá na 70 °C. Reakční směs se ochladí na 60 °C, udržuje se na 60 °C (s přídavným zahříváním) po dobu 8,5 h a ochladí se na teplotu místnosti. Přidá se ethylacetat (600 ml) a 3 N roztok kyseliny chlorovodíkové (600 ml), směs se promíchá a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethylacetatem a organické fáze se spojí. Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného s vodou (1:1), roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením polotuhé látky. Přidá se hexan (600 ml) za míchání a směs se zfiltruje. Filtrát se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením tuhé látky. Tato tuhá látka se rozpustí v horkém ethanolu (600 ml). Přidá se voda (190 ml), což způsobí krystalizaci. Filtrace směsi a vysušení produktu poskytuje žádaný ester ve formě krystalické tuhé látky (131,3 g, 71 %) o teplotě tání 91,0 až 94,9 °C. Tato látka má vhodnou čistotu pro použití v následných krocích bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava ethylesteru 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Jednolitrová tříhrdlá baňka vybavená mechanickým míchadlem a trubičkou pro přívod plynu se naplní esterem (krok 2) (100 g, 0,3 mol) a kyselinou octovou (300 ml). Při ochlazení (na vodní lázni) se do reakční směsi přidává plyný chlor (37,6 g, 0,53 mol), což způsobuje vzrůst teploty na 48 °C. Po míchání po dobu 2 h se reakční směs ochladí na ledové vodní lázni na 15 °C. Přidá se práškový zinek (19,5 g, 0,3 mol) v jednom podílu, což způsobí vzrůst teploty na 72 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá další práškový zinek (5,0 g, 0,08 mol) a směs se míchá dále po dobu 0,5 h. Surová směs se zfiltruje infusoriíovou hlinkou a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Olejovitá kapalina se rozpustí v ethylacetatu (700 ml), promyje roztokem chloridu sodného s vodou (1:1, 1 liter) a roztokem chloridu sodného (0,5 litru). Výsledná vodná fáze se extrahuje ethylacetatem (700 ml). Tato ethylacetatová fáze se promyje roztokem chloridu sodného s vodou (1:1, 1 liter) a roztokem chloridu sodného (0,5 litru). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté olejovité kapaliny (116 g, 106 %). Tato látka, která obsahuje určité množství zachyceného ethylacetatu, má dostatečnou čistotu k použití v následných krocích bez dalšího čištění.

Krok 4

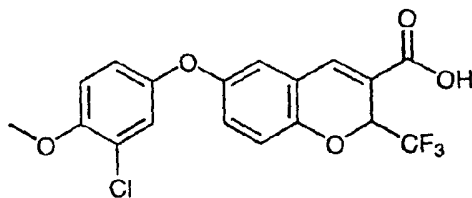
Příprava 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

K roztoku esteru (krok 3) (116 g, 0,3 mol) v ethanolu (500 ml) a tetrahydrofuranu (500 ml) v jednolitrové baňce se přidává vodný roztok hydroxidu sodného (2,5 N, 240 ml, 0,6 mol). Po míchání přes noc se pH roztoku upraví na 1 koncentrovaným roztokem kyseliny chlorovodíkové a roztok se extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatová fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením tuhé látky. Tato tuhá látka se rozpustí v horkém ethanolu (500 ml). Voda (500 ml) se přidává za chlazení na teplotu místnosti a přitom se vytvoří krystaly, které se oddělí vakuovou filtrací. Krystaly se promyjí směsí ethanol-voda (3:7, 3 x 200 ml) a vysuší s obdržením kyseliny podle nadpisu ve formě krystalické tuhé látky (91,6 g, 91 %) o teplotě tání 194,9 až 196,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (s, 9H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%) - C 53,83, H 4,22, Cl 10,59, nalezeno (%) - C 53,92, H 4,24, Cl 10,50.

Příklad 9



6-(3-Chlor-4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

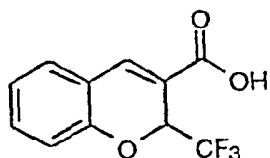
K míchanému roztoku chloru v kyselině octové (3,5 ml 0,24 M roztoku, 0,84 mmol) se přidá 6-(4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina (0,31 g, 0,85 mmol) (příklad 7). Po 1 h se přidá další chlor v kyselině octové (1,5 ml 0,24 M roztoku, 0,36 mmol). Po třech dalších hodinách se přidá další chlor v kyselině octové (0,25 ml 0,25 M roztoku, 0,06 mmol). Po 2,5 h se reakce ukončí přidávkem 10% vodného roztoku bisulfitu sodného a výsledná směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se rozpustí v minimálním množství hexanu, což vyvolá krystalizaci. Vakuová filtrace směsi poskytne sloučeninu podle nadpisu ve formě žlutých krystalů (0,18 g, 53 %) o teplotě tání 205 až 207 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 6,97-7,18 (m, 6H), 5,83 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,90 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 400 (M^+), FABHRMS m/z 399,0249 ($M-H$, výpočet 399,0247).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{18}H_{12}ClF_3O_5$ (%)
- C 53,95, H 3,02, Cl 8,85, nalezeno (%) - C 53,78, H 3,08, Cl 8,98.

Příklad 10



2-Trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester se připraví ze salicylaldehydu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 1, a jeho teplota tání je 107 °C, 2 mm.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,09 (dt, 1 J = 1,0, 7,7 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,84 (q, 1H, J = 7,3 Hz), 4,39-4,23 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 273 (M+H), ESHRMS m/z 273,0720 (M+H, výpočet 273,0739).

Krok 2

Příprava 2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

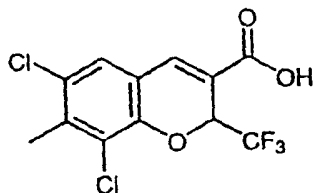
Kyselina se připraví z ethylesteru (krok 1) způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a její teplota tání je 152,2 až 153,3 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,81 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 245,0422 (M+H), výpočet 245,0426).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 54,11, H 2,89, nalezeno (%) - C 54,22, H 2,97.

Příklad 11



6,8-Dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 3,5-dichlor-4-methylsalicylaldehydu

2,4-Dichlor-3-methylfenol (25,0 g, 141,2 mmol) se přidá ke kyselině methansulfonové (100 ml). Za míchání se přidává po částech hexamethylenetetramin (39,8 g, 282,4 mmol) a další kyselina methansulfonová (100 ml) a při tomto přidávání začne reakční směs pěnít a vyvíjí se teplo. Výsledná směs se zahřívá po dobu 3 h na teplotu 100 °C. Surová okrově zbarvená suspenze se ochladí na 50 °C a vylije se na mechanicky míchanou směs ledu a vody (2 litry). Vytvoří se žlutá sraženina, která se oddělí vakuovou filtrací. Tato tuhá látka se čistí mžikovou chromatografií (silikagel) směsí hexan-methylenchlorid (9:10) s obdržením salicylaldehydu jako bledě žlutého prášku (6,17 g, 21 %, teplota tání 94,0 až 95,1 °C) o dostatečné čistotě pro použití bez dalšího čištění.

Krok 2

Příprava ethylesteru 6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluor-methyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 3,5-dichlor-4-methylsalicylaldehydu (krok 1) (5,94 g, 29,0 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (7,67 g, 45,6 mmol) rozpuštěné v bezvodém dimethylsulfoxidu (10 ml) se zpracuje triethylaminem (5,88 g, 58,1 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 85 °C po dobu 49 h, poté se ochladí v ledu a zfiltruje se s obdržením oranžové tuhé látky. Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu (100 ml), promyje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 50 ml) nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu s obdržením žluté tuhé látky (8,63 g, 84 %) o teplotě tání 117,1 až 119,5 °C.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$): 7,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,80 (q, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 4,33 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$).

Krok 3

Příprava 6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

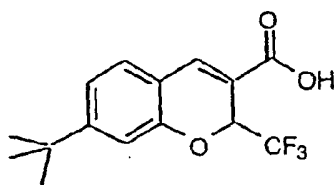
Ester z kroku 2 (8,39 g, 23,6 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (20 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (20 ml, 50 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 3,5 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu, okyselí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje a překrystaluje ze směsi ethanol/voda s obdržením žluté tuhé látky (6,0 g, 78 %) o teplotě tání 229,9 až 230,9 °C.

^1H NMR (aceton- $d_6/300\text{ MHz}$): 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,00 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 2,50 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 325 (M-H), FABHRMS m/z 324,9636 (M-H, výpočet 324,9646).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 44,07, H 2,16, Cl 21,68, nalezeno (%) - C 44,06, H 2,21, Cl 21,74.

Příklad 12



7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina

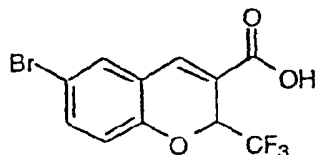
Ethylester 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 8, krok 2) se hydrolyzuje na karboxylovou kyselinu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a obdržená látka má teplotu tání 165,6 až 166,8 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz a $J = 7,8$ Hz), 7,05 (široký s, 1H), 5,79 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,32 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 301,1033 (M+H, výpočet 301,1051).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 60,00, H 5,04, nalezeno (%) - C 59,80, H 5,10.

Příklad 13



6-Brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

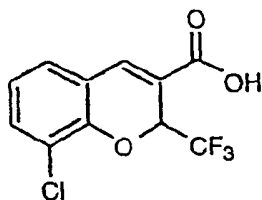
5-Bromsalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 1 a
obdržená látka má teplotu tání 189,6 až 190,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,70 (d,
1H, $J = 2,1$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz a $J = 8,7$ Hz),
7,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,86 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 322,9519 ($M+H$,
výpočet 322,9531).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 40,90, H 1,87, Br 24,73, nalezeno (%) - C 40,87, H 1,92,
Br 24,80.

Příklad 14



8-Chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

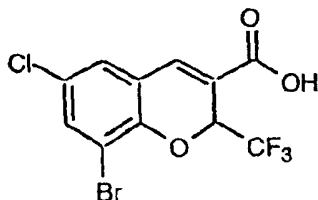
2-Chlorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu
způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a obdržená
sloučenina má teplotu tání 224,5 až 225,6 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,49 (m,
2H), 7,11 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,96 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 279,0027 (M+H,
výpočet 279,0036).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 47,42, H 2,17, nalezeno (%) - C 47,33, H 2,17.

Příklad 15



8-Brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

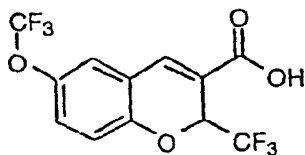
2-Brom-4-chlorsalicylaldehyd se převede na sloučeninu
podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu
1 a získaná sloučenina má teplotu tání 227,8 až 228,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd,
2H, $J = 2,4$ a $J = 28,8$ Hz), 6,00 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 356,9134 (M+H,
výpočet 356,9141).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 36,96, H 1,41, nalezeno (%) - C 37,05, H 1,33.

Příklad 16



6-Trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

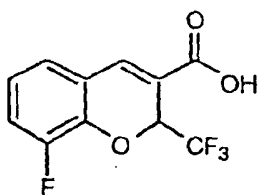
5-(Trifluormethoxy)salicylaldehyd se převede na slou-
čeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému
v příkladu 1 a získaná sloučenina má teplotu tání 118,4 až
119,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz a $J = 9,0$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,88 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 329,0228 (M+H, výpočet 329,0249).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_4$ (%)
- C 43,92, H 1,84, nalezeno (%) - C 43,84, H 1,87.

Příklad 17



8-Fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

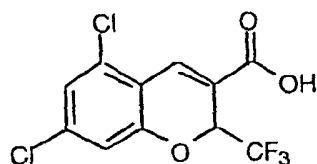
3-Fluorsalicylaldehyd se přivede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 197,7 až 210,1 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 5,93 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 263,0341 (M+H, $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_3$ výpočet 263,0331).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_6F_4O_3$ (%)
- C 50,40, H 2,31, nalezeno (%) - C 50,48, H 2,25.

Příklad 18



5,7-Dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

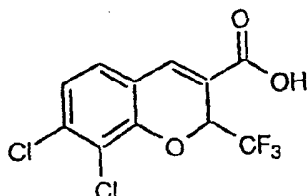
4,6-Dichlorsalicylaldehyd se převede na sloučeninu
podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu
1 a teplota tání získané sloučeniny je 190,1 až 191,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,01 (s, 1H), 7,3 (široký
s, 1H), 7,16 (široký s, 1H), 5,94 (q $_{H-F}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 312,9636 ($M+H$,
výpočet 312,9646).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5Cl_2F_3O_3$ (%)
- C 42,20, H 1,61, nalezeno (%) - C 42,27, H 1,56.

Příklad 19



7,8-Dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

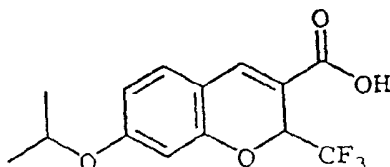
3,4-Dichlorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 219,5 až 220,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 318,9728 ($M+\text{Li}$, $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ výpočet 318,9728).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 42,20, H 1,61, nalezeno (%) - C 42,15, H 1,68.

Příklad 20



7-Isopropyloxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

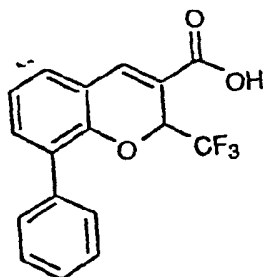
2,4-Dihydroxybenzaldehyd se alkyluje pro přípravu 4-(1-methylethyloxy)salicylaldehydu. Tento salicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a získaná sloučenina má teplotu tání 161 až 163 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 6,57 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,2\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 301,0688 (M-H^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4$ výpočet 301,0687).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
 - C 55,63, H 4,34, nalezeno (%) - C 55,72, H 4,34.

Příklad 21



8-Fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

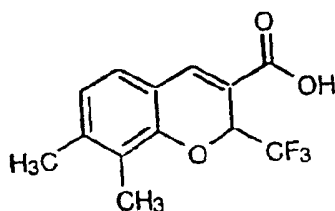
2-Fenylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 171,6 až 175,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,46 (m, 7H), 7,18 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,81 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 327,0816 ($\text{M}+\text{Li}$, výpočet 327,0820).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 63,76, H 3,46, nalezeno (%) - C 63,52, H 3,55.

Příklad 22



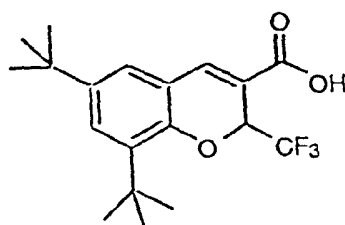
7,8-Dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

2,3-Dimethylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané látky je 245,2 až 247,3 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,82 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Elementární analýza: výpočet $C_{13}H_{11}F_3O_3 + 1,56 \% H_2O$
 - C 56,46, H 4,18, nalezeno (%) - C 56,46, H 4,15.

Příklad 23



6,8-bis(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina

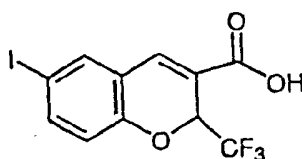
3,5-Di-terc.butylsalicylaldehyd se převede na slouče-
 ninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému
 v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 171,6 až
 175,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,65 (s, 1H), 7,34 (d,
 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,02 (q $_{H-F}$, 1H,
 $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 363,1743 (M+Li,
 výpočet 363,1759).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{19}H_{23}BrF_3O_3$ (%)
 - C 64,03, H 6,50, nalezeno (%) - C 64,13, H 6,49.

Příklad 24



6-Jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

Krok 1

Příprava 2-hydroxy-5-jodbenzylalkoholu

Roztok kyseliny 5-jodsalicylové (25,0 g, 94,6 mmol) v tetrahydrofuranu (500 ml) se ochladí na 0 °C. Za energického míchání se po kapkách přidává komplex boran-methylsulfid (15,1 ml 10 M roztoku, 151,0 mmol) v průběhu 0,25 h. Roztok se ohřeje na teplotu místnosti a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 h. V průběhu varu pod zpětným chladičem se vytvoří bílá sraženina. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidává se 10% vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (100 ml) v průběhu 15 min a získaná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 h. Sraženina se rozpustí a roztok se odpaří ve vakuu na objem zhruba 200 ml. Roztok se nalije do ethylacetátu (300 ml) a promyje vodou (2 x 200 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 200 ml) a nasyceným roztokem chloridu amonného (2

x 200 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. 2-Hydroxy-5-jodbenzylalkohol se izoluje jako bílá tuhá látka (21,3 g, 85,2 mmol) z hexanu s výtěžkem 90 % a jeho teplota tání je 105 až 110 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 8,21 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,97 (široký s, 1H), 4,62 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 249,9492 (M^+ , výpočet 363,1759).

Krok 2

Příprava 2-hydroxy-5-jodbenzaldehydu

K míchanému roztoku 2-hydroxy-5-jodbenzylalkoholu (43,5 g, 174,0 mmol) v acetonu (700 ml) se přidá 85% aktivovaný oxid manganičitý (5 μm , 50 g, 494,0 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Oxid manganičitý se odstraní filtrací infusoriíovou hlínkou a filtrát se odpaří ve vakuu. Produkt se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (0 až 20% směsí ethylacetatu v hexanu). 2-Hydroxy-5-jodbenzaldehyd se obdrží jako zelenožlutá tuhá látka (24,3 g, 58 %). Malé množství 2-hydroxy-5-jodbenzaldehydu se překrystaluje ze směsi methanol/voda s obdržením analytického vzorku a zbytek sloučeniny se použije bez dalšího čištění. Její teplota tání je 99 až 101 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 9,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS 246,9229 (M-H, výpočet 246,9256).

Krok 3

Příprava ethylesteru 6-jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 5-jodsalicylaldehydu (16,2 g, 65,3 mmol), ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (22,4 g, 133 mmol) a triethylaminu (50 ml, 395 mmol) se míchá při teplotě 70 °C po dobu 8 h a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 48 h. Roztok se vylíje do ethylacetatu (300 ml) a promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 200 ml). Vodné vrstvy se spojí a extrahují ethylacetatem (1 x 100 ml). Spojené ethylacetatové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu amonného (2 x 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením tmavě červené olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií směsí ethylacetat-hexan (3:7) s obdržením červené olejovité kapaliny. Krystalizace této olejovité kapaliny z hexanu poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě světle červených krystalů (8,3 g, 31 %) o teplotě tání 105 až 106 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,63 (s, 1H), 7,58 (dd, 2H, $J = 8,6$, $J = 2,1$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,70 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,20-4,38 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS 415,9926 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, výpočet 396,9746).

Krok 4

Příprava 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karbo- xylové kyseliny

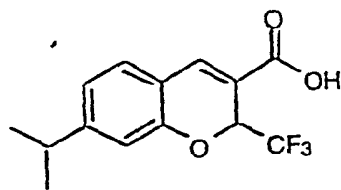
Hydrolýza esteru (krok 3) s použitím způsobu podobné-
 mu způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 poskytuje karboxy-
 lovou kyselinu o teplotě tání 168 až 170 °C.

¹H NMR (CD₃OD/300 MHz): 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J
 = 2,2 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,79 (d, 1H, J =
 8,5 Hz), 5,78 (q, 1H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 368,9222 - výpo-
 čet pro M-H 368,9235).

Elementární analýza: výpočet pro C₁₁H₆F₃IO₃ (%)
 - C 35,70, H 1,63, nalezeno (%) - C 35,67, H 1,63.

Příklad 25



7-(1-Methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3- -karboxylová kyselina

3-(1-Methylethyl)fenol se převede na sloučeninu podle
 nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a

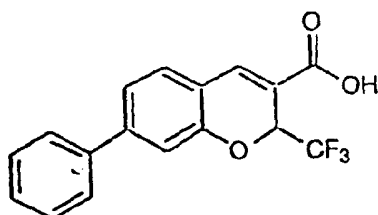
získaná sloučenina má teplotu tání 158,3 až 159,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (s, 1H), 5,78 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 2,93 (m, 1H), 1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 287 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 58,74, H 4,58, nalezeno (%) - C 57,37, H 4,49.

Příklad 26



7-Fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

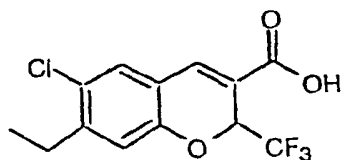
3-Fenylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2 a teplota tání této sloučeniny je 209,4 až 211,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 5,86 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 321 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{17}H_{11}F_3O_3$ (%)
 - C 63,76, H 3,46, nalezeno (%) - C 64,17, H 3,61.

Příklad 27



6-Chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

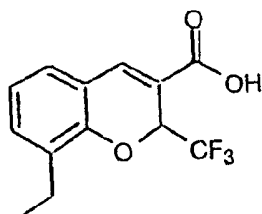
4-Chlor-3-ethylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 170,7 až 172,1 °C.

^1H NMR ($CDCl_3$ /300 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,67 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 2,73 (q, 2H, $J = 7,8$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 307 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{10}F_3O_3$ (%)
 - C 50,92, H 3,29, nalezeno (%) - C 51,00, H 3,33.

Příklad 28



8-Ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

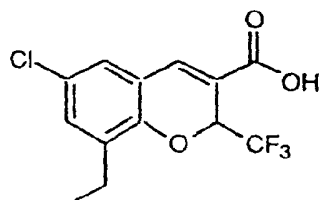
2-Ethylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 185,4 až 186,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,85 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,84 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 2,65 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 273 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 57,36, H 4,07, nalezeno (%) - C 57,15, H 4,11.

Příklad 29



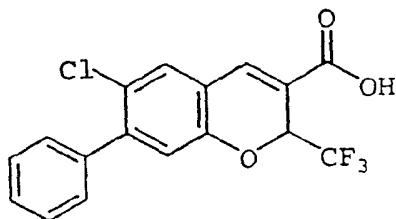
8-Ethyl-2-(trifluormethyl)2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina (příklad 28) (0,68 g, 2,5 mmol) se rozpustí
v trimethylfosfatu (5 ml) a zpracuje se sulfurylchloridem
(0,35 g, 2,62 mmol) při teplotě 0 °C. Po míchání při teplotě
0 °C po dobu 45 min a při teplotě místnosti po dobu 1 h se
reakční směs zředí chladnou vodou (15 ml). Výsledná olejovi-
tá směs se extrahuje směsí hexan-ethylacetat. Organická fáze
se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří ve va-
kuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky
(0,9 g, 117 %) o teplotě tání 197,2 až 199,1 °C.

¹H NMR (acetone-d₆/300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,88 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 2,65 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

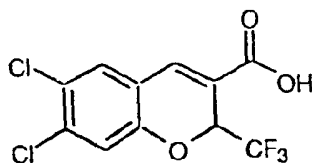
Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 307 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{10}ClF_3O_3$ (%)
- C 50,92, H 3,29, nalezeno (%) - C 51,00, H 3,23.

Příklad 30



13



五

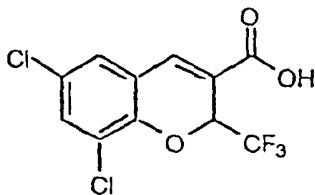
a

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,88 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 314 (M+H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 42,20, H 1,61, nalezeno (%) - C 42,31, H 1,65.

Příklad 32



6,8-Dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

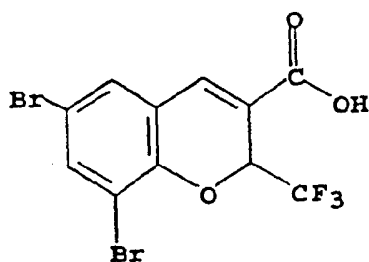
3,5-Dichlorsalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, kroky 2 a 3 a teplota tání získané sloučeniny je 212,8 až 216,8 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,82 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 311 (M-H).
FABHRMS m/z 312,9644 (M+H, výpočet 312,9646).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5F_3Cl_2O_3$ (%)
 - C 42,20, H 1,61, nalezeno (%) - C 42,50, H 1,71.

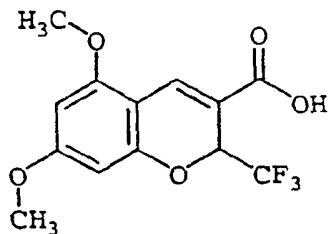
Příklad 33



6,8-Dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
 kyselina

3,5-Dibromsalicylaldehyd se převede na sloučeninu
 podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu
 1 a jeho teplota tání je 225 až 226 °C.

Příklad 34



6,8-Dimethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová



- 139 -

kyselina

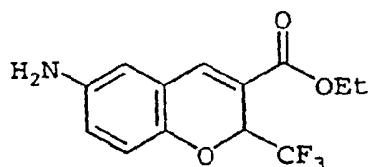
4,6-Dimethoxysalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 1 a jeho teplota tání je 215 až 217 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,95 (s, 1H), 6,18-6,20 (m, 2H), 5,65 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,87 (s, 1H), 3,81 (s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 303,0497 (M-H^+ , výpočet 303,0380).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5$ (%)
- C 51,33, H 3,64, nalezeno (%) - C 51,19, H 3,71.

Příklad 35



Ethylester 6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-nitro-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-

pyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 5-nitrosalicylaldehydu (4,80 g, 28,7 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (6,6 g, 39,4 mmol) v bezvodém dimethylformamidu se ohřeje na 60 °C a zpracuje bezvodým uhličitánem draselným (3,90 g, 28,9 mmol). Roztok se udržuje při teplotě 60 °C po dobu 20 h, ochladí se na teplotu místnosti, zředí se vodou a extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se rozpustí v diethyletheru (5 ml). Přidává se hexan až do zakalení roztoku. Stáním při teplotě místnosti přes noc se obdrží ester jako žluté krystaly (0,856 g, výtěžek 7 %). Tato látka má dostatečnou čistotu pro použití v následných krocích bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 8,15-8,19 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,9$ MHz), 5,81 (q, 1H, $J = 5,8$ Hz), 4,29-4,39 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz).

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-amino-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

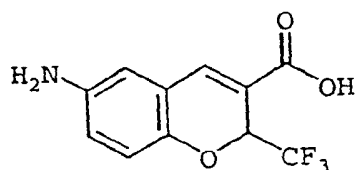
Ester (krok 1) (0,345 g, 1,08 mmol) se míchá v ethanolu (10,0 ml) s 10% palladiem na aktivním uhlí (15 mg) proudem vodíku při tlaku 101,3 kPa (1 atm) po dobu 1 h. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě oranžově žluté tuhé látky (0,298 g, 95 %) o teplotě tání 111 až 115 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,69 (s, 1H), 6,66-6,74 (m, 3H), 5,65 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,26-4,37 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 288,0860 (M-H^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ vyžaduje 288,0847).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ (%)
 - C 54,36, H 4,21, N 4,88, nalezeno (%) - C 54,46, H 4,27, N 4,83.

Příklad 36



6-Amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

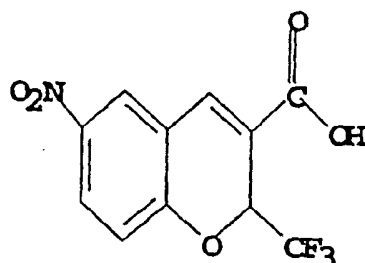
Ethylester 6-amino-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 35, krok 2) se hydrolyzuje na karboxylovou kyselinu (sloučenina podle nadpisu) způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a obdržená látka má teplotu tání 126 až 133 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 6,81-6,90 (m, 3H), 5,66 (q

$\text{H}+\text{F}$, 1H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 260,0535 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_5$ vyžaduje 260,0534).

Příklad 37



6-Nitro-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

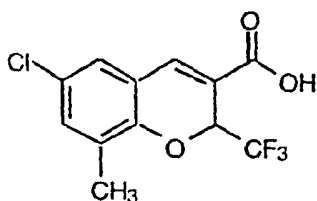
Ethylester 6-nitro-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 35, krok 1) se hydrolyzuje na karboxylovou kyselinu (sloučenina podle nadpisu) způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2, a její teplota tání je 187 až 189 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300 \text{ MHz}$): 8,34 (d, 1H, $J = 2,6 \text{ Hz}$), 8,27 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,6 \text{ Hz}$), 7,90 (s, 1H), 7,09 (s, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 5,81 (q $\text{H}-\text{F}$, 1H, $J = 7,2 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 289,0177 (výpočet 289,0198)

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_5$ (%)
- C 45,69, H 2,09, N 4,84, nalezeno (%) - C 45,71, H 2,08, N 4,75.

Příklad 38



6-Chlor-8-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

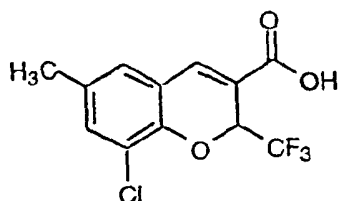
4-Chlor-2-methylfenol se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2 a
teplota tání získané sloučeniny je 231,9 až 233,2 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,76 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,72 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 2,24 (s, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3 /282 MHz): 79,2 (d, $J = 6,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 299 (M+Li),
FABHRMS m/z 293,0196 (M+H, výpočet 293,0192).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 49,25, H 2,76, nalezeno (%) - C 49,37, H 2,86.

Příklad 39



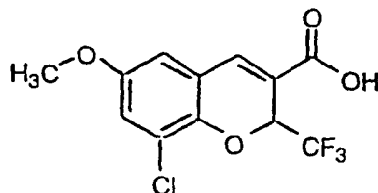
8-Chlor-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

2-Chlor-4-methylfenol se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a
teplota tání získané sloučeniny je 226,4 až 227,4 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,79 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J
= 1,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 5,77 (q, 1H, J = 6,8
Hz), 2,29 (s, 3H), ^{19}F NMR (CDCl_3 /282 MHz): 79,1 (d, J =
7,3 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 291 (M-H),
EIHRMS m/z 292,0118 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$, výpočet 292,0114).

Příklad 40



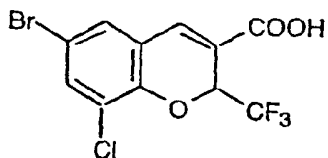
2,4-Difluorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 207 až 211 °C.



^1H NMR (CDCl_3): 7,63 (s, 1H), 6,89-6,72 (m, 2H), 5,69 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{C}_3\text{F}_5$ (%) - C 47,16, H 1,80, nalezeno (%) - C 47,28, H 1,87.

Příklad 42



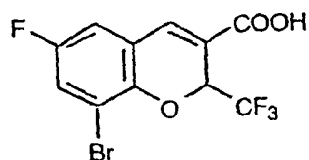
6-Brom-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

4-Brom-2-chlorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 220,7 až 221,7 °C.

^1H NMR (CDCl_3): 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,74 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_3\text{F}_3\text{BrCl}$ (%) - C 36,96, H 1,41, nalezeno (%) - C 37,03, H 1,44.

Příklad 43



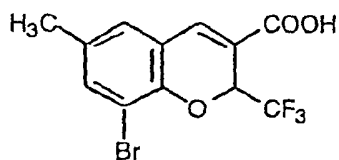
8-Brom-6-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

2-Brom-4-fluorfenol se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a
teplota tání získané sloučeniny je vyšší než 300 °C.

^1H NMR (CDCl_3): 7,58 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, $J = 6,3$,
3 Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 6,1$, 3,1 Hz), 5,72 (q, 1H, $J = 6,7$
Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{C}_3\text{O}_3\text{F}_4\text{Br}$ (%)
- C 38,74, H 1,48, nalezeno (%) - C 38,82, H 1,56.

Příklad 44



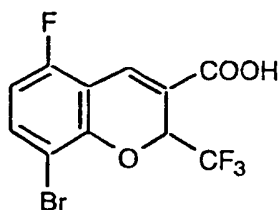
8-Brom-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

2-Brom-4-methylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 237 až 238 °C.

^1H NMR (CDCl_3): 7,59 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 5,69 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 2,20 (s, 3H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{C}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{Br}$ (%)
- C 42,76, H 2,39, nalezeno (%) - C 43,34, H 2,56.

Příklad 45



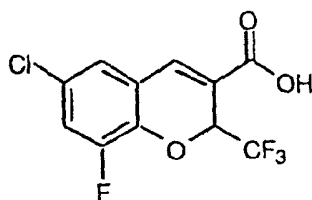
8-Brom-5-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

2-Brom-5-fluorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 221,7 až 223,3 °C.

^1H NMR (CDCl_3): 7.81 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,8$ Hz), 6,58 (t, 1H, $J = 8,9$ Hz), 5,71 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5O_3F_4Br$ (%) - C 38,74, H 1,48, nalezeno (%) - C 38,70, H 1,54.

Příklad 46



6-Chlor-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

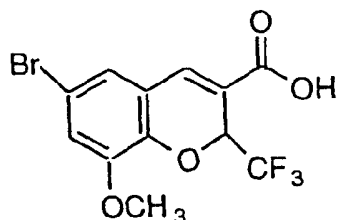
4-Chlor-2-fluorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 190,8 až 193,0 °C.

^1H NMR ($CDCl_3$ /300 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, $J = 2,2$ a 9,7 Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 5,76 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 295 (M-H), EIHRMS m/z 295,9876 (M+ výpočet 295,9863).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5ClF_4O_3$ (%) - C 44,54, H 1,70, nalezeno (%) - C 44,36, H 1,85.

Příklad 47



8-Brom-8-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

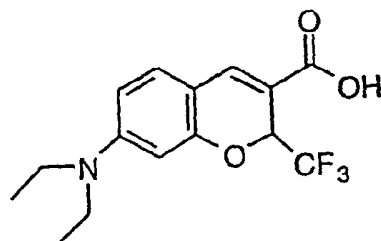
4-Brom-2-methoxysalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání s rozkladem získané sloučeniny je 244 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,11 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 5,77 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,84 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 351 (M-H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_5$ (%) - C 40,82, H 2,28, nalezeno (%) - C 40,83, H 2,30.

Příklad 48



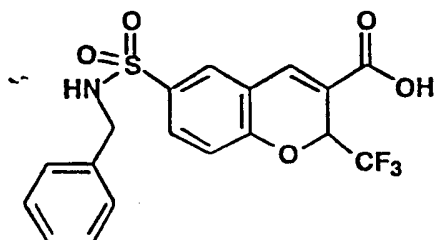
4-(N,N-Diethylamino)salicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 214,4 až 215,4 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ Hz}$): 7,67 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 6,34 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3\text{ Hz}$), 5,60 (q_{H-F}, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,38 (q, 4H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,16 (t, 6H, $J = 7,1\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 316 (M+H),
FABHRMS m/z 316,1145 (M+H⁺, výpočet 316,1161).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{15}H_{16}F_3NO_3$ (%) - C 57,14, H 5,11, N 4,44, nalezeno (%) - C 57,14, H 5,08, N 4,44.

Příklad 49



6-[[[(Fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlorsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Kyselina chlorsulfonová (50,0 ml) se ochladí na 15 °C a přidá se ethylester 2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 10, krok 2) (6,21 g, 22,83 mmol). Po míchání při teplotě -15 °C po dobu 1 h se roztok zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 h. Roztok se po kapkách převede na led (500 ml) za energického míchání a extrahuje se diethyletherem (2 x 250 ml). Etherové vrstvy se spojí, promyjí vodou (2 x 250 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 250 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 250 ml). Přidá se hexan (50 ml) a roztok se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu s obdržením esteru ve formě žluté tuhé látky (7,41 g, 87 %) o teplotě tání 97,2 až 98,4 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,97 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,82 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,28 až 4,39 (m,

2H), 1,35 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 376 (M+Li⁺).

Krok 2

Příprava ethylesteru kyseliny 6-[[[(fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové

Sulfonylchlorid z kroku 1 (451,0 mg, 1,22 mmol) a benzylamin (600 mg, 5,62 mmol) se míchají v diethyletheru (25 ml) po dobu 1 h při teplotě místnosti. Roztok se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 25 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 25 ml). Roztok se vysuší síranem sodným a dále se vysuší ve vakuu. Aminosulfonylová sloučenina se obdrží krystalizací z hexanu s výtěžkem (431 mg, 84%) a její teplota tání je 128,2 až 131,9 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,76 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,12-7,30 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,78 (q_{H-F}, 1H, J = 7,2 Hz), 4,68 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 442 (M+H⁺),
FABHRMS m/z 442,0936 (M + H⁺, C₂₀H₁₉F₃NO₅S výpočet 442,0916).

Krok 3

Příprava 6-[[[(fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

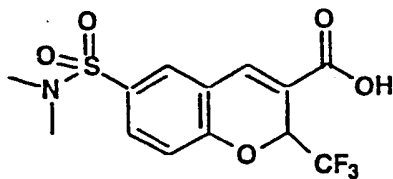
Kyselina se získá převedením z esteru (krok 2) způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a její teplota tání je 223,3 až 224,4 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,31-7,80 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 5H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,3\text{ Hz}$), 5,87 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,11 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 420 ($\text{M}+\text{Li}^+$), FABHRMS m/z 414,0589 ($\text{M} + \text{H}^+$ výpočet 414,0623).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ (%) - C 52,30, H 3,41, N 3,39, nalezeno (%) - C 5,16, H 3,44, N 3,32.

Příklad 50



6-[(Dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

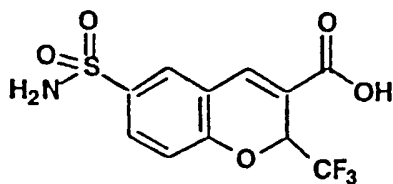
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 201,2 až 202,5 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2\text{ Hz}$), 7,19 (d, 1H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 5,91 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,70 (s, 6H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 352 ($\text{M}+\text{H}^+$), FABHRMS m/z 352,0466 ($\text{M} + \text{H}^+$ výpočet 352,0467).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ (%) - C 44,45, H 3,44, N 3,99, nalezeno (%) - C 44,42, H 3,45, N 3,96.

Příklad 51



6-Aminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

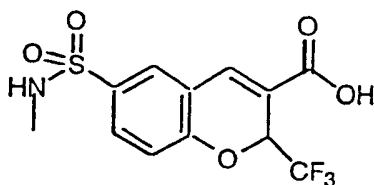
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 187,9 až 189,8 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,58-7,88 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 5,87 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 324 ($M+H^+$),
FABHRMS m/z 324,0156 ($M + H^+$ výpočet 324,0154).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_8F_3NO_5S$ 0,74
 H_2O (%) - C 39,26, H 2,84, N 4,16, nalezeno (%) - C 39,33,
H 2,82, N 4,11.

Příklad 52



6-(Methylamino)sulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podob-
ným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je
207,6 až 208,6 °C.

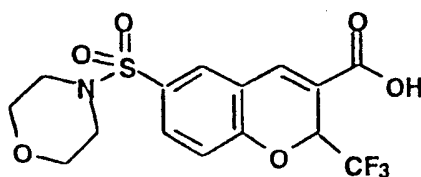
^1H NMR ($CD_3OD/300$ MHz): 7,83-7,97 (m, 3H), 7,19 (d,
1H, $J = 8,5$ Hz), 5,91 (q $_{H-F}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,11 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 338 ($M + H^+$),
FABHRMS m/z 338,0331 ($M+H^+$ výpočet 338,0310).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_{11}F_3NO_5S$ (%)

- C 42,73, H 2,99, N 4,15, nalezeno (%) - C 42,91, H 3,06, N 4,04.

Příklad 53



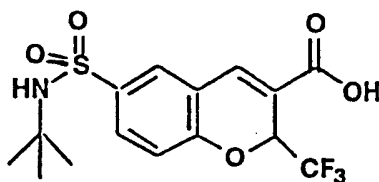
6-[(4-Morfolino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 215,2 až 219,3 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2\text{ Hz}$), 5,90 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,54-3,70 (m, 4H), 2,94-2,97 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 394 ($\text{M}+\text{H}^+$),
FABHRMS 394,0567 ($\text{M} + \text{H}^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ výpočet 394,0572).

Příklad 54



6-[(1,1-Dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

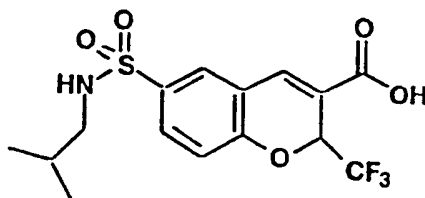
Sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 229,3 až 233,5 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,82-7,87 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 5,87 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,18 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 380 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$
(%) - C 47,49, H 4,25, N 3,69, nalezeno (%) - C 47,95, H 4,48, N 3,55.

Příklad 55



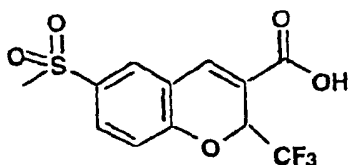
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 190,6-192,4 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,77-7,84 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$), 5,86 (q H-F , 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,64 (d, 2H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 1,66 (sept, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 0,84 (d, 6H, $J = 6,6\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FAB/MS m/z 380 (M+H⁺).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{15}H_{16}F_3NO_5S$ (%)
- C 47,49, H 4,25, N 3,69, nalezeno (%) - C 47,61, H 3,34,
N 3,55.

Příklad 56



6-Methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

Krok 1

Příprava 6-chlorsulfonyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ke chlorsulfonové kyselině (50,0 ml) vychlazené na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá 2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina (příklad 10) (4,0 g, 16,7 mmol). Po míchání při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 h se roztok ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 h. Výsledný roztok se přidává po kapkách na led (100 ml) a extrahuje se dvakrát diethyletherem (2 x 75 ml). Diethyletherové vrstvy se spojí, promyjí vodou (2 x 75 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 75 ml), vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Výsledné tuhé látky se triturují směsí hexan-ethylacetat (9:1, 100 ml). 6-Chlor-sulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se oddělí jako bílá tuhá látka o teplotě tání 169 až $174\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 8,18 (d, 1H, $J = 2,7\text{ Hz}$), 8,06 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,7\text{ Hz}$), 7,93 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 6,00 (q, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 324,9977 (M^+ , výpočet 324,9994).

Krok 2

Příprava 6-methylsulfonyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Suspenze chlorsulfonylového meziproduktu (příklad 49, krok 1) (493 mg, 1,44 mmol), hydrogenuhlitanu sodného (362 mg, 4,32 mmol) a bisulfitu sodného (181 mg, 1,44 mmol)

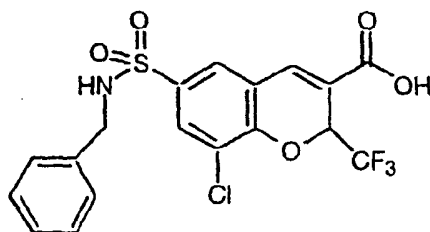
ve vodě (1,5 ml) se zahřívá na 60 °C po dobu 1,5 h s následným přídatkem kyseliny bromoctové (212 mg, 1,55 mmol). Výsledná suspenze se vaří pod zpětným chladičem s následným přídatkem roztoku hydroxidu sodného (50% roztok hydroxidu sodného, 0,10 ml) a vody (3,0 ml). Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 8 h, ochladí se na teplotu místnosti a okyselí na pH 1 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se extrahuje ethylacetatem (2 x 25 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml), vodou (2 x 25 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 25 ml), vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu jako bělavé látky (231 mg, výtěžek 50 %) o teplotě tání 208,3 až 212,4 °C.

$$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 300 MHz): 7,97 (d, 1H, 2,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,91 (q_{H-F}, 1H, J = 7,2 Hz), 3,11 (s, 1H).$$

Hmotnostní spektrometrie HRLRMS m/z 321 (M - H),
FABLRMS m/z 321 (M - H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3O_5S \cdot 0,61 H_2O$
(%) - C 43,26, H 3,09, nalezeno (%) - C 43,24, H 3,09.

Příklad 57



8-Chlor-6-[[fenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

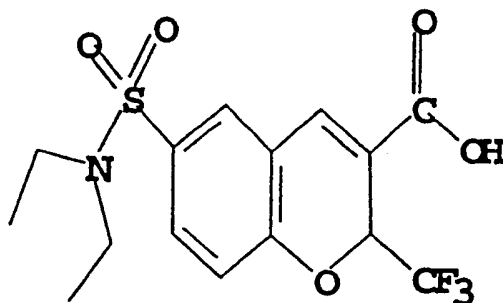
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 167,0 až 173,8 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 7,64 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 7,44 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 5H), 6,01 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,08-4,15 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 454 ($\text{M} + \text{Li}^+$).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S}$
(%) - C 48,28, H 2,93, N 3,13, nalezeno (%) - C xx, H xx, N, xx.

Příklad 58



6-N,N-Diethylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina

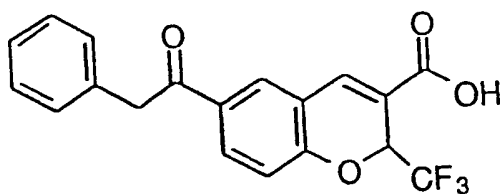
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 238 až 240 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,79 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,2\text{ Hz}$), 7,14 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 5,88 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,24 (q, 2H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 1,11 (t, 3H, $J = 7,3\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 380,0763 ($\text{M}+\text{H}^+$, výpočet 380,0780).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ (%)
- C 47,49, H 4,25, N 3,69, nalezeno (%) - C 47,62, H 4,30, N, 3,72.

Příklad 59



6-Fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-

-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

2-Trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina (příklad 10) (1,32 g, 4,85 mmol) se ochladí na 0 °C v dichlormethanu (50 ml). Přidá se chlorid hlinitý (2,58 g, 19,5 mmol) a vznikne tmavě červený roztok. Po kapkách se přidává roztok fenylacetylchloridu (1,8 g, 12,1 mmol) v dichlormethanu (10,0 ml) v průběhu 40 min. Roztok se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 h. Dále se roztok převede na led (200 ml) a extrahuje diethyletherem (2 x 100 ml). Diethyletherové vrstvy se spojí, extrahují vodou (1 x 100 ml), 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 100 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 100 ml). Přidá se hexan (20 ml) a roztok se extrahuje roztokem chloridu sodného (1 x 100 ml). Roztok se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový ester se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (ethylacetatem jako elučním činidlem) s obdržením esteru, který krystaluje ze směsi diethylether/hexan (830 mg, 44 %) a jeho teplota tání je 136,2 až 138,0 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,98 (dd, 2H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 5H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,75 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Krok 2

Příprava 6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

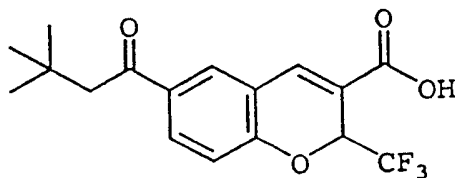
Kyselina se připraví převedením z esteru (krok 1) způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a její teplota tání je 159,0 až 164,0 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 8,04-8,16 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 5,86 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,31 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 363 ($M + H^+$).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{19}H_{13}F_3O_4 \cdot 0,29 H_2O$
(%) - C 62,08, H = 3,73, nalezeno (%) - C 62,04, H 4,03.

Příklad 60



6-(2,2-Dimethylpropylkarbonyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 59 a její teplota tání je 198 až 200 °C.

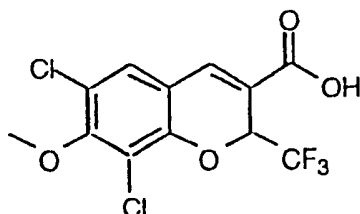
$$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD/300 MHz): 7,98-8,06 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,9 \text{ Hz}), 5,86 (q_{\text{H-F}}, 1H, J = 7,2 \text{ Hz}),$$

2,88 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 343,1175 ($M + H^+$, $C_{17}H_{18}F_3O_4$ vyžaduje 343,1157).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{17}H_{17}F_3O_4$ (%)
- C 59,65, H 5,01, nalezeno (%) - C 59,70, H 4,97.

Příklad 61



6,8-Dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 7-methoxy-2-trifluormethylbenzopyran-2H-3-karboxylové kyseliny

4-Methoxysalicylaldehyd (2,38 g, 15,64 mmol), uhličitan draselný (2,16 g, 15,64 mmol) a ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (2,8 ml, 3,16 g, 18,77 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 h, zředí se vodou a extrahuje diethyletherem. Spojené etherové fáze se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdr-

žením olejovité kapaliny. Triturace hexanem vyvolává krystalizaci. Oddělení tuhé látky vakuovou filtrací poskytuje ester ve formě světle hnědé krystalické látky (1,80 g, 38 %) o teplotě tání 78 až 80 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,69 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,59-6,50 (m, 2H), 5,68 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,39-4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 303 (M+H, FABHRMS m/z 303,0849 (M+H, výpočet 303,0844).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
- C 55,63, H 4,34, nalezeno (%) - C 55,47, H 4,31.

Krok 2

Příprava ethylesteru 6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethylbenzopyran-2H-3-karboxylové kyseliny

Plynný chlor (přebytek) se zavádí do míchaného roztoku esteru (krok 1) (1,35 g, 4,47 mmol) v kyselině octové (30 ml) tak dlouho, až přetrvává žluté zbarvení. Po 20 min se do reakční směsi přivádí proud dusíku a tím směs získá slámovou barvu. Zinek (0,86 g, 13,40 mmol) se přidává k tomuto roztoku za energického míchání. Po 45 min se přidá další zinek (0,86 g, 13,40 mmol) a reakční směs se míchá přes noc. Surová směs se zředí ethanolem a zfiltruje infusoriíovou hlinkou. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením krystalické hmoty. Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu, promyje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Olejovitá kapalina se roz-

pustí v minimálním množství isooktanu indukujícím krystalizaci. Vakuová filtrace suspenze poskytuje hnědé jehličky (1,078 g), které se překrystalují z isooktanu s obdržením dichloresteru ve formě hnědých krystalů (0,71 g, 43 %) o vhodné čistotě pro použití v dalším kroku a o teplotě tání 113,3 až 115,1 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,02 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), ^{19}F NMR (aceton- d_6 /282 MHz): 80,00 (d, $J = 7,2$ Hz).

Krok 3

Příprava 6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-benzopyran-2H-3-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku dichloresteru z kroku 2 (0,686 g, 1,848 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (3 ml) se přidá v jedné dávce hydroxid sodný (0,81 ml 2,5 M vodného roztoku, 2,03 mmol). Po míchání přes noc se reakční směs částečně odpaří, zředí vodou a promyje diethyletherem. Výsledná vodná fáze se zpracuje rychlým proudem dusíku a okyselí 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a roztok se zakalí. Filtrace této suspenze poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě bílého prášku (0,559 g, 88 %) o teplotě tání 195,6 až 199,1 °C.

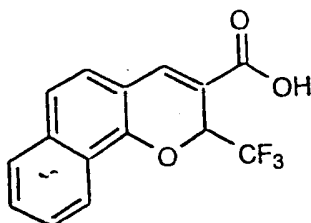
^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,01 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (s, 3H), ^{19}F NMR (CDCl_3 /282 MHz): 79,63 (d, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 349 ($\text{M}+\text{Li}$,

EIHRMS m/z 341,9681 (M^+ , výpočet 341,9673).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_7Cl_2F_3O_4$ (%) -
C 42,01, H 2,06, nalezeno (%) - C 41,76, H 2,14.

Příklad 62



2-Trifluormethyl-2H-nafto[1,2-b]pyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 2-trifluormethyl-3H-naftopyranarboxylové kyseliny

Směs 2-hydroxy-1-naftaldehydu (8,6 g, 0,050 mol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (9,2 g, 0,055 mol) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu a zpracuje bezvodým uhličitánem draselným (13,8 g, 0,100 mol). Roztok se udržuje při teplotě místnosti po dobu 50 h a zředí se vodou. Extrahuje se ethylacetatem a spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením 4,8 g olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí vy-

sokovýkonnou kapalinovou chromatografií elucí směsí hexan:ethylacetat (30:1). Příslušné frakce se odpaří s obdržením 1,6 g (10 %) naftopyranového esteru ve formě žluté tuhé látky.

Krok 2

Příprava 2-trifluormethyl-3H-naftopyrankarboxylové kyseliny

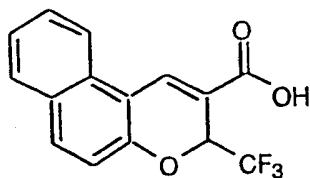
Roztok esteru z kroku 1 (0,8 g, 2,5 mmol) se rozpustí ve 40 ml ethanolu a 10 ml tetrahydrofuranu, zpracuje hydroxidem sodným (2,5 N, 10 ml, 25 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 16 h. Reakční směs se okyselí 1,0 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, přičemž se vytvoří tuhá látka, která se oddělí filtrací. Tato tuhá látka se promyje 20 ml vody s obdržením 0,7 g (95 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání 245,9 až 248,6 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 9,0$), 5,96 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 295,0561 ($M+H$, výpočet 295,0582).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_3 + 3,31\% \text{H}_2\text{O}$ (%) - C 59,21, H 3,35, nalezeno (%) - C 59,17, H 3,07.

Příklad 63



2-Trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina

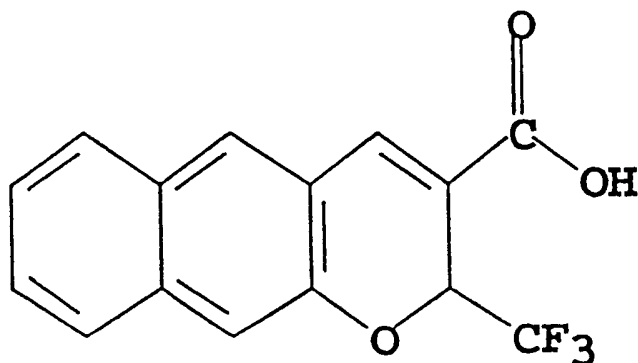
2-Hydroxy-nafto-1-aldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané látky je 244,7 až 249,8 °C.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$): 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,90 (d, 1H, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 7,82 (d, 1H, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,63 (t, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,47 (t, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,23 (d, 1H, $J = 9,1 \text{ Hz}$), 5,84 (q, 1H, $J = 6,8 \text{ Hz}$), ^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/282 \text{ MHz}$): 79,56 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$), FABHRMS m/z 295,0560 ($\text{M}+\text{H}$, výpočet 295,0582).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 61,23, H 3,08, nalezeno (%) - C 60,85, H 3,12.

Příklad 64



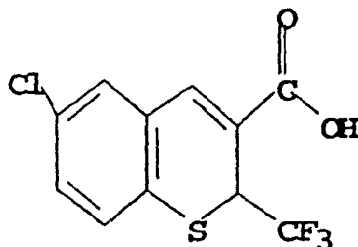
2-Trifluormethyl-2H-nafto[2,3-b]pyran-3-karboxylová kyselina

Kyselina 3-hydroxynaftalen-2-karboxylová se převede na 3-hydroxynaftalen-2-karboxaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 24, kroky 1 a 2. 3-Hydroxynaftalen-2-karboxaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a získaná sloučenina taje s rozkladem při teplotě vyšší než 300 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,74 (d, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,50 (t, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,39 (t, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,34 (s, 1H), 5,77 (q, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 294,0474 (M^+ , výpočet 294,0504).

Příklad 65



6-Chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 5-chlor-thiosalicylaldehydu

Tetramethylethyldiamin (10,44 ml, 8,035 g, 69,15 mmol) se přidává injekční stříkačkou k n-butyllithiu (43,22 ml 1,6 M roztoku v hexanu, 69,15 mmol) a roztok se ochladí na 0 °C. Za míchání se přidává v průběhu 1 h roztok 4-chlorthiofenolu (5,00 g, 34,57 mmol) v cyklohexanu (25 ml). Výsledná hnědá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti, ochladí se na 0 °C a injekční stříkačkou se přidává dimethylformamid (2,94 ml, 2,78 g, 38,03 mmol) v průběhu 2 min. Výsledná lepivá suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 h s obdržením práškovité suspenze. Přidává se směs 2 N HCl a ledu k reakční směsi do dosažení kyselé reakce (pH = 1). V průběhu tohoto přidávání se směs ohřívá a nejprve se zbarví červeně a poté bledě žlutě. Tato směs se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením čiré červenohnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se zpracuje hexanem s obdržením červenohnědé polotuhé látky. Tato po-

lotuhá látka se vyčistí mžikovou chromatografií na silikage-
lu elucí směsí hexan:dichlormethan 1:1 s obdržením
5-chlorthiosalicylaldehydu (0,858 g, 14 %) ve formě inten-
zivně žluté tuhé látky vhodné pro použití bez dalšího čiště-
ní.

Krok 2

Příprava ethylesteru kyseliny 6-chlor-2-trifluormethylbenzo-
-1-thiopyran-2-H-3-karboxylové

5-Chlor-thiosalicylaldehyd (krok 1) (0,84 g, 4,86 mmol) se přidá k dimethylformamidu (3 ml) a ethylesteru ky-
seliny 4,4,4-trifluorkrotonové (1,10 ml, 1,22 g). Za míchání
se přidává uhličitan draselný (0,67 g, 4,86 mmol) a reakční
směs se zbarví tmavočerveně. Po míchání přes noc při teplotě
místnosti se reakční směs zředí diethyletherem a promyje vo-
dou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodným
roztokem hydrogensíranu draselného (0,25 M), roztokem chlo-
ridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a od-
paří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá
kapalina se čistí mžikovou chromatografií (směsí hexan:et-
hylacetat 5:1) a odpařením se získá ethylester 6-chlor-2-
-trifluormethyl-benzo-1-thiopyran-2-H-3-karboxylové kyse-
liny jako jasně oranžová tuhá látka (0,492 g, 31 %) o teplo-
tě tání 94,6 až 97,4 °C.

^1H NMR (aceton d_6 /300 MHz): 8,01 (s, 1H), 7,71 (d,
1H, $J = 2,2$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (dd, 1H,
 $J = 2,3, 8,3$ Hz), 5,07 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz), 4,42-4,23 (m,
2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 329 ($M+Li$).

Krok 3

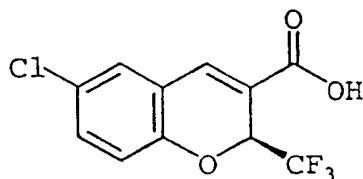
Příprava 6-chlor-2-trifluormethylbenzo-1-thiopyran-2-H-
-3-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku esteru z kroku 2 (0,413 g, 1,280 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 10 ml) se přidává za míchání roztok hydroxidu sodného (0,56 ml 2,5 N roztoku, 1,408 mmol). Po míchání přes noc se reakční směs částečně odpaří ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel, zředí se vodou a promyje několika podíly diethyletheru. Okyselení míchané vodné fáze koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou způsobí srážení vločkovité žluté sraženiny. Vakuová filtrace suspenze poskytuje 6-chlor-2-trifluormethylbenzo-1-thiopyran-2H-3-karboxylovou kyselinu ve formě žlutého prášku (0,25 g, 66 %) o teplotě tání 188,8 až 198,7 °C.

^1H NMR (aceton d_6 /300 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 2,22$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,5$ Hz), 5,05 (q, 1H, $J = 8,6$ Hz), ^{19}F NMR (aceton d_6 /282 MHz): 75,22 (d, $J = 8,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 301 (M+Li),
ESLRMS (neg. ion) m/z 293 (M-H).

Příklad 66



(S)-6-Chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

K roztoku 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 1, krok 2) (12,00 g, 43,07 mmol) a (S)(-)- α -methylbenzylaminu (2,61 g, 21,54 mmol) v methyl-terc.butyletheru (30 ml) se pomalu přidává n-heptan (200 ml) do zakalení směsi. Směs se zahřívá (na parní lázni) k varu a odstaví se na dobu 24 h a v průběhu této doby se vytvoří krystaly. Filtrace suspenze poskytuje krystalický produkt (5,5 g), který se překrystaluje z methyl-terc.butyletheru (30 ml) a n-heptanu (200 ml) a filtrací se obdrží bílá tuhá látka (3,1 g). Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu (100 ml) a promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením bílé tuhé látky. Překrystalování této tuhé látky ze směsi methyl-terc.butylether/n-heptan poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě vysoce obohaceného isomeru, bílé tuhé látky (2,7 g, 45 %) o teplotě tání 126,7 až 128,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,3 až 7,1 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,66 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

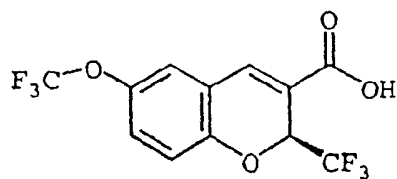
Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ (%)
- C 47,42, H 2,17, N 0,0, nalezeno (%) - C 47,53, H 2,14, N 0,0.

Podle výsledku stanovení má tato sloučenina vysokou optickou čistotu, vyšší než 90 % ee.

Způsob stanovení optické čistoty

K roztoku volné kyseliny (sloučenina podle nadpisu) (0,005 g, 0,017 mmol) v ethylacetatu (1,5 ml) ve zkumavce se přidá (trimethylsilyl)diazomethan (30 μ l 2,0 N roztoku v hexanu, 60 mmol). Výsledný žlutý roztok se zahřívá do mírného varu a poté se ponechá ochladit na teplotu místnosti a odstaví se na dobu 0,08 h. Za energického míchání se k roztoku přidá vodný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové (1,5 ml). Vrstvy se oddělí a vzorek ethylacetatové frakce (0,3 ml) se převede do nádobky, odpaří pod proudem dusíku, zředí hexanem (celkem 1 ml) a vzorek (10 μ l) se analyzuje chirální chromatografií. Vysokovýkonná kapalinová chromatografie používá sloupec Daicel ChiralPak AD, eluci 10% směsí isopropanol-hexan při rychlosti 0,5 ml/min a detektor UV nastavený na 254 nm.

Příklad 67



(S)-6-Trifluormethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

K roztoku 6-trifluormethoxy-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 16) (17,72 g, 54,00 mmol) a (-)-cinchonidinu (7,95 g, 27,04 mmol)

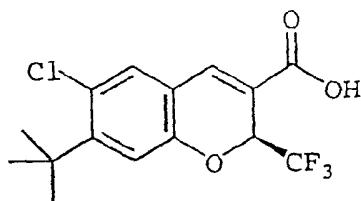
v methyl-terc.butyletheru (100 ml) zahřívánému na parní lázni se přidá n-heptan (200 ml). Směs se ohřeje na parní lázni k varu a ponechá se chladnout po dobu 4 h a v průběhu této doby se vytvářejí krystaly. Filtrace suspenze poskytuje krystalickou tuhou látku (18,7 g). Tato tuhá látka se rozpustí v 2-butanonu (30 ml) s následným přidavkem n-heptanu (500 ml). Po stání po dobu 16 h se výsledná suspenze zfiltruje s obdržením bílé tuhé látky (10,3 g). Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu (150 ml), promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením viskózní žluté olejovité kapaliny (5,2 g, 59 %).

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,16 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,64 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,13 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_4\text{F}_6$ (%)
 - C 43,92, H 1,84, N 0,0, nalezeno (%) - C 43,79, H 1,83, N 0,0.

Tato sloučenina má optickou čistotu vyšší než 90 % ee. Chirální čistota se určuje tak, jak se popisuje v příkladu 66.

Příklad 68



(S)-6-Chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

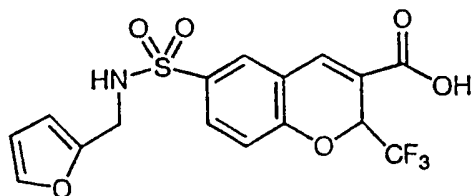
K roztoku 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 8) (11,4 g, 34,1 mmol) a (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu (2,57 g, 17,00 mmol) se přidá n-heptan (200 ml) a směs se odstaví na dobu 16 h. Výsledná suspenze se zfiltruje s obdržením tuhé látky (3,8 g). Tato tuhá látka se překrystaluje z 2-butanonu (20 ml) a n-heptanu (200 ml) a filtrací se získá bílá tuhá látka (3,0 g). Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu (100 ml) a promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením bílé tuhé látky. Tato tuhá látka se překrystaluje z n-heptanu s obdržením sloučeniny podle nadpisu o vysoké optické čistotě jako krystalické tuhé látky (1,7 g, 30 %) o teplotě tání 175,4 až 176,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (s, 9H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ (%) - C 53,83, H 4,22, N 0,0, Cl 10,59, nalezeno (%) - C 53,78, H 4,20, N 0,0, Cl 10,65.

Tato sloučenina má optickou čistotu vyšší než 90 % ee. Chirální čistota se stanoví tak, jak se popisuje v příkladu 66.

Příklad 69



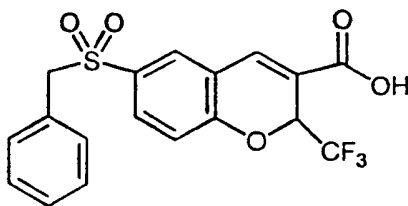
6-[[2-(2-Furanylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 170 až 173 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,78 (s, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,12-6,18 (m, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 5,85 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 4,13 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 403,0332 (M^+ , výpočet 403,0337).

Příklad 70



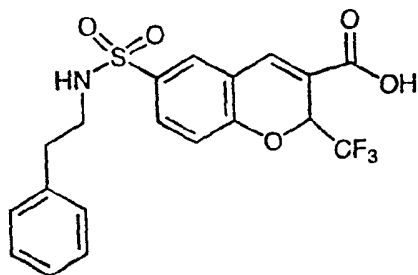
6-[(Fenylmethyl)sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 56 a její teplota tání je 172 až 176 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,73 (s, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,20-7,21 (m, 3H), 5,88 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 4,83 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 398,0399 (M^+ , výpočet 398,0436).

Příklad 71



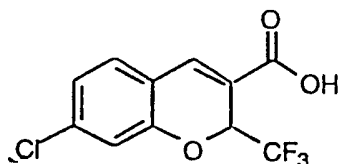
6-[[[(Fenylethyl)amino]sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 49 a její teplota tání je 187 až 190 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,82 (s, 1H), 7,74-7,90 (m, 2H), 7,08-7,29 (m, 6H), 5,89 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 3,12 (t, 2H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 2,72 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 427,0675 (M^+ , výpočet 427,0701).

Příklad 72



7-Chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

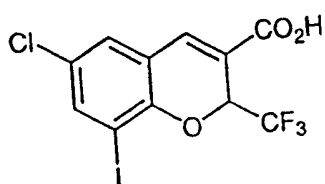
4-Chlorsalicylová kyselina se převede na 3-chlor-salicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 24, kroky 1 a 2. 3-Chlorsalicylaldehyd se převede na sloučeninu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 175,2 až 177,6 °C.

^1H NMR (aceton- $d_6/300\text{ MHz}$): 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,12 (m, 2H), 5,86 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 285,0114 ($M+\text{Li}$, výpočet 285,0118).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_6ClF_3O_3$ (%) - C 47,42, H 2,17, Cl 12,72, nalezeno (%) - C 47,54, H 2,37, Cl 12,85.

Příklad 73



6-Chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 3-jod-5-chlorsalicylaldehydu

N-Jodsukcinimid (144,0 g, 0,641 mol) se přidá k roztoku 5-chlorsalicylaldehydu (100 g, 0,638 mol) v dimethylformamidu (400 ml). Reakční směs se míchá po dobu dvou d při teplotě místnosti. Přidá se další N-jodsukcinimid (20 g, 0,089 mol) a míchání pokračuje po dobu dalších dvou d. Reakční směs se zředí ethylacetatem (1 litr), promyje kyselinou chlorovodíkovou (300 ml, 0,1 N), vodou (300 ml), roztokem thiosíranu sodného (300 ml, 5%) a roztokem chloridu sodného (300 ml). Vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha s obdržením žádaného aldehydu ve formě bledě žluté tuhé látky (162 g, 90 %) o teplotě tání 84,8 až 86,7 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 11,67 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 281,0 (M-H), ESHRMS m/z 280,8851 (M-H, výpočet 280,88630).

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

5-Chlor-3-jodsalicylaldehyd (20 g, 70,8 mmol), ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (17,85 g, 106 mmol) a triethylamin (14,33 g, 142 mmol) se rozpustí v dimethylsulfoxidu (200 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 90 °C po dobu tří d. Reakční směs se vylíje do ethylacetatu (800 ml). Extrahuje se 10% roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 200 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 200 ml) a vodou (2 x 200 ml). Ethylacetatová fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením hnědé tuhé látky. Poté se provede chromatografie na silikagelu směsí ethylacetat-hexan (1:20). Rozpouštědlo se odpaří s obdržením žluté tuhé látky, která se překrystaluje z hexanu s obdržením esteru ve formě bílé tuhé látky (19,61 g, 64 %) o teplotě tání 92,1 až 93,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,71 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,81 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,37-4,29 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 431,9 (M-H), EIHRMS m/z 431,9269 (M-H, výpočet 431,9237).

Krok 3

Příprava 6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

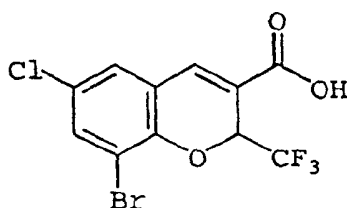
Ester (krok 2) se převede na kyselinu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a teplota tání získané sloučeniny je 220 až 223 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,77 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 5,87 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 403,8893 (M-H, výpočet 403,8924).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClF}_3\text{IO}_3$ (%) - C 32,66, H 1,25, nalezeno (%) - C 33,13, H 1,29.

Příklad 74



8-Brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 3-brom-5-chlorsalicylaldehydu (1,9 g, 4,2 mmol), uhličitanu draselného (0,58 g, 4,2 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (0,79 g, 4,7 mmol) se míchá v N,N-dimethylformamidu (5 ml) při teplotě 95 °C po dobu 18 h. Přidá se voda (100 ml) a směs se extrahuje etherem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí hydroxidem sodným (10 ml) a vodou (2 x 50 ml). Po vysušení síranem hořečnatým a odpaření se směs zfiltruje silikagelem a eluuje směsí ethylacetat-hexan (1:4). Eluát se odpaří a světle žlutá tuhá látka se překrystaluje z chladného hexanu (0,43 g, 26 %) a její teplota tání je 101,0 až 102,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, H, $J = 2,4$ Hz), 7,61 (d, H, $J = 2,4$ Hz), 6,03 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,34 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 384,9435 (M-H, výpočet 384,9454).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrClF}_3\text{O}_3$ (%) - C 40,50, H 2,35, nalezeno (%) - C 40,61, H 2,40.

Krok 2

Příprava 8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (0,3 g), ethanol (15 ml),

^1H NMR (acetone- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, 2H, $J = 2,4$ e $J = 28,8$ Hz), 6,00 (q, $\text{H}_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5BrClF_3O_3$ (%) - C 36,96, H 1,41, nalezeno (%) - C 37,05, H 1,33.

O=Cc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3O2)C(=O)O

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Do baňky s kulatým hrdlem o obsahu 50 ml se přidá 5-formylsalicylaldehyd (3,21 g, 21,39 mmol), ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (3,50 ml, 3,96 g, 23,53 mmol), dimethylformamid (15 ml) a uhličitan draselný (2,95 g, 21,39 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 12 h. Přidá se další ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (3,50 ml, 3,96 g, 23,53 mmol) a reakční směs se zahřívá po dobu 16 h na teplotu 75 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs rozdělí mezi vodu a diethylether. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem hydrogensíranu draselného (0,25 M), roztokem chloridu sodného a vyčistí se aktivním uhlíkem pro odbarvení (za podmínek mírného varu). Výsledná černá suspenze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje za odsávání infusoriovou hlinkou a odpaří ve vakuu s obdržením oranžové krystalické hmoty. Tato látka se překrystaluje z horkého hexanu s obdržením esteru (1,51 g, 24 %) ve formě oranžových krystalů o teplotě tání 84,3 až 86,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 9,96 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,99 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,43-4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 301 ($M+H$), EIHRMS m/z 300,0605 ($M+$, výpočet 300,0609).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{14}H_{11}F_3O_4$ (%) - C 56,01, H 3,69, nalezeno (%) - C 56,11, H 3,73.

Krok 2

Příprava 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

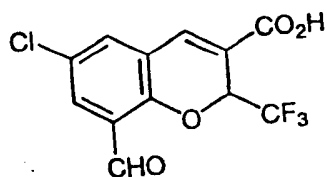
Ester (krok 1) se převede na kyselinu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a teplota tání této kyseliny je 211,3 až 215,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,03 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,0$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,98 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 273 (M+H), EIHRMS m/z 272,0266 (M+, výpočet 272,0296).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_4$ (%) - C 52,95, H 2,59, nalezeno (%) - C 52,62, H 2,58.

Příklad 76



6-Chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 4-chlor-2,6-bis(hydroxymethyl)fenolu

Hydroxid draselný (84,82 g, 1,30 mol) se rozpustí ve vodě (200 ml) ve dvoulitrové tříhrdlé baňce s kulatým dnem opatřené termočlánkem, mechanickým míchadlem a zátkou. Za míchání se přidává 4-chlorfenol (128,56 g, 1,0 mol) se současným ochlazováním na ledové lázni a v průběhu tohoto přidávání stoupne teplota na 26 °C. Po dílech se přidává formalin (230 ml 37% vodného roztoku, 2,83 mol) s udržováním teploty pod 25 °C. Reakční směs se zahřívá na 35 °C po dobu 48 h. K tomuto roztoku se přidá vodný roztok kyseliny octové (80,0 ml, 84,1 g, 1,40 mol v 800 ml vody) a přitom dojde k zakalení roztoku. Vakuová filtrace suspenze poskytne hnědou tuhou látku. Tuhá látka se míchá s acetonem (100 ml) a nerozpustný produkt se oddělí vakuovou filtrací. Roztok se zředí hexanem s obdržení několika podílů diolu ve formě hnědých jehliček (35,0 g, 19 %) o teplotě tání 160,6 až 163,3 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 , NaOD, D_2O /300 MHz): 6,69 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 7,88 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,08 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESRMS m/z 206 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), ESHRMS m/z 187,0131 ($\text{M} - \text{H}$, výpočet 187,0162).

Krok 2

Příprava 5-chlor-3-formyl-salicylaldehydu

K míchané suspenzi diolu (krok 1) (33,0 g, 0,18 mol) v chloroformu (1,5 litru) v baňce s kulatým dnem o obsahu 2 litry se přidá oxid manganičitý (139 g, 1,60 mol) a výsledná suspenze se zahřívá k mírnému varu pod zpětným chladičem po dobu 10 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti, zfiltruje infusoriíovou hlinkou, odpaří ve vakuu, sorbuje na silikagelu a čistí mžikovou chromatografií (směsí hexan/ethylacetat) s obdržením hořčicově zbarveného práškového dialdehydu (22,42 g, 67 %) o teplotě tání 120,7 až 122,8 °C. Tato tuhá látka má vhodnou čistotu pro použití v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Míchaný roztok dialdehydu (krok 2) (1,13 g, 6,14 mmol), dimethylsulfoxidu (6 ml), ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (1,37 ml, 1,55 g, 9,21 mmol) a triethylaminu (1,71 ml, 1,24 g, 12,28 mmol) v baňce s kulatým hrdlem opatřené chladičem se zahřívá na 80 °C po dobu 8 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí diethyletherem (100 ml) a výsledná směs se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 75 ml), 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 70 ml) a roztokem chloridu sodného (1 x 75 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědého prášku. Tento prášek se vyjme horkou směsí hexan-ethylacetat a zfiltruje pro odstranění nerozpustných látek. Při ochlazení filtrátu poskytné krystalizace s následnou vakuovou filtrací žádaný ester ve formě hnědých krystalů (0,726 g, 35 %) o teplotě tání 118,1 až 119,7 °C. Tato látka má dostatečnou čistotu pro

použití bez dalšího čištění.

Krok 4

Příprava 6-chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

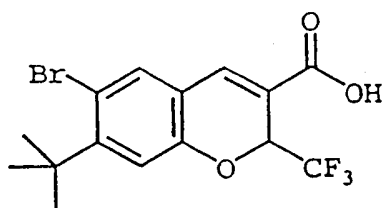
K míchanému roztoku esteru (krok 3) (0,284 g, 0,849 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 5 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu sodného (0,41 ml, 2,5 M, 1,02 mmol). Po míchání po dobu 40 h se reakční směs částečně odpaří ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel, zředí vodou, promyje diethyletherem, zpracovává rychlým proudem dusíku pro odstranění stop diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou s obdržáním suspenze. Vakuová filtrace suspenze poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě bledě žlutého prášku (0,160 g, 23 %) o teplotě tání 243,3 až 252,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 10,39 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,08 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 304,9839 (M-H, výpočet 304,9828).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_1\text{F}_3\text{O}_4$ (%) - C 47,01, H 1,97, nalezeno - C 46,64, H 1,86.

Příklad 77



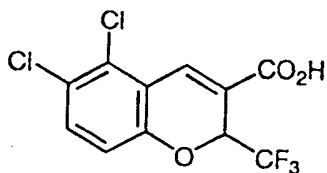
6-Brom-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina

7-(1,1-Dimethylethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina (příklad 12) (0,6 g, 2 mmol),
chloroform (50 ml), železné piliny (0,01 g, 0,2 mmol)
a brom (0,48 g, 3,00 mmol) se míchá při varu pod zpětným
chladičem po dobu 16 h. Směs se ponechá ochladit a promyje
se roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml). Po sušení síranem
hořečnatým se směs zfiltruje, odpaří ve vakuu a zbytek se
překrystaluje ze směsi ether-hexan s obdržením sloučeniny
podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,5 g, 66 %) o te-
plotě tání 198,6 až 199,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,85 (s, 1H), 7,72 (s,
1H), 7,13 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,5 (s, 9H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{Br}$ (%)
- C 47,52, H 3,72, N 21, 07, nalezeno (%) - C 47,42,
H 3,68, N 21,15.

Příklad 78



5,6-Dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

5,6-Dichlorsalicylaldehyd se připraví způsobem popsaným v E. J. Cragoe, E. M. Schultz, U.S. patent č.

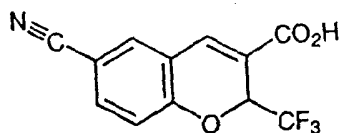
3 794 734, 1974. Tento salicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 211,5 až 213,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 5,94 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 311 (M-H), EIHRMS m/z 311,9583 (M+, výpočet 311,9568).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%) - C 42,20, H 1,61, nalezeno - C 42,33, H 1,67.

Příklad 79



6-Kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-[(hydroxyimino)methyl]-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 50 ml se naplní hydroxylaminhydrochlorid (0,255 g, 3,67 mmol), ethylester 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 75, krok 1) (1,00 g, 3,34 mmol), octan sodný (0,301 g, 3,67 mmol), ethanol (10 ml) a voda (2 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h, poté se zředí vodou a diethyletherem. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením oranžové polokrystalické hmoty. Rekrystalizace této tuhé látky z horkého ethylacetatu a isooktanu poskytuje oxim (0,578 g, 55 %) o teplotě tání 113,0 až 116,2 °C.

^1H NMR (acetone- d_6 /300 MHz): 10,46 (s, zhr. 1 vým.), 8,11 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,89 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,43-4,22 (m, 2H), 1,34 9t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 316 ($M+H$), EIHRMS m/z 315,0719 ($M+$, výpočet 315,0733).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{14}H_{12}F_3N_1O_4$ (%) - C 53,34, H 3,84, N 4,44, nalezeno - C 53,85, H 3,90, N 4,19.

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku oximu (krok 1) (0,264 g, 0,840 mmol) v dioxanu (4,5 ml) v hruškovité baňce se přidá trifluoracetanhydrid (0,130 ml, 0,194 g, 0,924 mmol) a triethylamin (0,140 ml, 0,102 g, 1,008 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 h a poté se zahřívá se na 85 °C po dobu 4 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (50 ml, 1 N) a výsledná směs se extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatová fáze se promyje ochlazeným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (1 N), roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje, odpaří ve vakuu a poskytuje světle žlutou olejovitou kapalinu. Tato olejovitá kapalina se opět podrobí podobným reakčním podmínkám. Po rozpuštění bleďě žluté olejovité kapaliny v dioxanu (4,5 ml) se přidá trifluoracetanhydrid (0,130 ml, 0,194 g, 0,924 mmol) a triethylamin (0,140 ml, 0,102 g, 1,008 mmol). Po míchání po dobu 3 h při teplotě místnosti se přidá další triethylamin (0,50 ml, 0,36 g, 3,6 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 3 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (50 ml, 1 N) a výsledná směs se extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatová fáze se pro-

myje vychlazeným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (1 N), roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením bledě žluté olejovité kapaliny. Přídavek hexanu vyvolává krystalizaci a následná vakuová filtrace poskytuje sloučeninu podle nadpisu (0,101 g, 40 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání 101,6 až 106,1 °C.

^1H NMR (acetone- d_6 /300 MHz): 7,97 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,95 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,01 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,38-4,24 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 298 (M+H), EIHRMS m/z 297,0575 (M+, výpočet 297,0613).

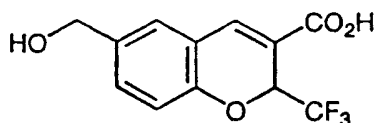
Krok 3

Příprava 6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku esteru (krok 2) (0,077 g, 0,259 mmol) ve směsi tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1, 2 ml) v hruškovité baňce o obsahu 5 ml se přidá v jedné dávce vodný roztok hydroxidu sodného (0,13 ml, 2,5 N). Po míchání po dobu 6 h při teplotě místnosti se roztok částečně odpaří ve vakuu pro odstranění většiny tetrahydrofuranu a ethanolu. Výsledný roztok se zředí vodou a promyje diethyletherem. Výsledná vodná fáze se zpracuje rychlým proudem dusíku pro odstranění diethyletheru a okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou s obdržením lepivé suspenze. Suspenze se extrahuje diethyletherem a ether se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením bledě žluté

^1H NMR (acetone- d_6 /300 MHz): 7,99-7,94 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,99 (q, 1H, J = 7,0 Hz).

Příklad 80



K míchanému roztoku 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny vychlazenému na vodní lázni (příklad 75, krok 2) (0,133 g, 0,489 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml) v baňce s kulatým hrdlem o obsahu 10 ml se přidá ve dvou dílech natrium-borohydrid (0,020 g, 0,528 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se natrium-borohydrid (0,050 g, 1,322 mmol). Celková reakční doba je 3 h. Reakce se ukončí přidávkou vodního 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje

Příprava ethylesteru 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-

-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 6-formyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 75, krok 1) (1,672 g, 5,569 mmol) v methylenchloridu (1,5 ml) se přidává k methylenchloridu (1,5 ml) a diethylaminosulfurtrifluoridu (0,74 ml, 0,898 g, 5,569 mmol) v průběhu 0,07 h injekční stříkačkou. Po míchání po dobu 20 h se reakční směs nalije do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (2,0 N) a směs se extrahuje diethyletherem. Etherová fáze se promyje zředěným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2,0 N), nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením čiré olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel 60, eluce směsí hexan:ethylacetat 5:1) s obdržením ethylesteru 6-difluormethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (0,96 g, 54 %) ve formě olejovité kapaliny, která v průběhu stání tuhne. Tento produkt má dostatečnou čistotu pro použití v dalším stupni bez dalšího čištění.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,90 (t, 1H, $J = 56,0$ Hz), 5,94 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,40-4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Krok 2

Příprava 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Vodný roztok hydroxidu sodného (1,31 ml, 3,277 mmol, 2,5 M) se přidává v jedné dávce k esteru (krok 1) (0,880 g,

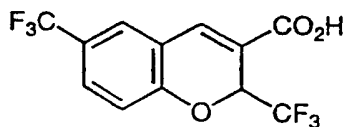
2,731 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 10 ml). Výsledný roztok se míchá po dobu 60 h. Reakční směs se částečně odpaří ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel a zředí se vodou. Výsledný vodný roztok se promyje diethyletherem, zpracuje rychlým proudem dusíku pro odstranění stop etheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná olejovitá suspenze se extrahuje diethyletherem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,483 g, 60 %) ve formě olejovité kapaliny, která tuhne se vznikem bílé krystalické hmoty. Teplota tání produktu je 134,7 až 136,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 56,2$ Hz), 5,90 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FAB-ESLRMS m/z 293 (M-H), EIHRMS m/z 293,0235 (M-H, výpočet 293,0237).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_5\text{O}_3$ (%) - C 49,00, H 2,40, nalezeno (%) - C 48,78, H 2,21.

Příklad 82



2,6-Bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 2,6-bis(trifluormethyl)-4-oxo-4H-
-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku ethylesteru kyseliny 4,4,4-
-trifluoracetové (3,22 ml, 4,06 g, 22,07 mmol) v toluenu
(100 ml) se po dílech přidává hydrid sodný (0,971 g, 60% či-
nidla v olejové disperzi, 22,07 mmol), což způsobuje vyvíje-
ní plynu. Poté, co vyvíjení plynu ustalo, se přidá
2-fluor-5-(trifluormethyl)benzoylchlorid (5,00 g, 22,07
mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu
24 h a poté se zahřívá na teplotu 105 °C po dobu 24 h. Po
ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí di-
ethyletherem a výsledný roztok se promyje vodou a roztokem
chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a od-
paří ve vakuu s obdržením slabě lepivé bílé sloučeniny. Tato
sloučenina se trituruje hexanem s obdržením žádaného esteru
(3,05 g, 39 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání 116 až
120,1 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 8,52 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz),
8,03 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,2$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz),
4,48 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 355 ($M+H$).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_4$ (%)
- C 47,45, H 2,28, nalezeno (%) - C 47,59, H 2,43.

Krok 2

Příprava ethylesteru 2,6-bis(trifluormethyl)-4-oxo-dihydrobenzopyran-3-karboxylové kyseliny

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 250 ml se naplní ethylester 2,6-bis(trifluormethyl)-benzopyran-4-on-3-karboxylové kyseliny (krok 1) (2,307 g, 6,513 mmol) a tetrahydrofuran (20 ml) s obdržením bledě žlutého roztoku. Přidá se ethanol (20 ml) a reakční směs se ochladí na ledové lázni obsahující sůl. Při udržování teploty pod 9 °C se přidá ve dvou dílech natrium-borohydrid (0,246 g, 6,513 mmol) a směs se míchá po dobu 1 h. Surová reakční směs se vylíje do energicky míchané směsi ledu (200 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (12 N, 5 ml) s obdržením sraženiny. Vakuová filtrace výsledné suspenze poskytuje žádaný ketoester (2,204 g, 87 %) ve formě světle růžového prášku o vhodné čistotě pro použití v dalším kroku bez dalšího čištění a o teplotě tání 71,8 až 76,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 12,71 (široký s, 1H vým.), 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,98 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,51-4,28 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 355 (M-H), ESHRMS m/z 355,0394 (M-H, výpočet 355,0405).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_4$ (%)
- C 47,21, H 2,83, nalezeno (%) - C 47,31, H 2,97.

Krok 3

Příprava ethylesteru 2,6-bis(trifluormethyl)-4-trifluor-methansulfonat-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Tříhrdlá Mortonova baňka o obsahu 50 ml opatřená nálevkou pro přidávání a 2 zátkami se naplní 2,6-di-terc.butylpyridinem (1,576 g, 1,50 mmol), methylenchloridem (12 ml) a poté se injekční stříkačkou přidává anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (1,08 ml, 1,80 g, 1,25 mmol). K tomuto roztoku se po kapkách přidává roztok ketoesteru (krok 2) (1,822 g, 5,115 mmol) v methylenchloridu (10 ml) v průběhu 0,33 h a reakční směs se míchá po dobu 48 h. Výsledná bělavá suspenze se převede do baňky s kulatým dnem o obsahu 100 ml a odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje v diethyletheru (50 ml) a soli se odstraní vakuovou filtrací. Filtrát se dále zředí diethyletherem (50 ml) a promyje ledově chladným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 N), roztokem chloridu sodného a vysuší se uhličitanem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením žádaného triflatu (1,64 g, 66 %) jako hnědého shlukujícího se prášku o vhodné čistotě pro použití v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 4

Příprava ethylesteru 2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Do hruškovité baňky o obsahu 25 ml se přidá chlorid lithný (0,136 g, 3,219 mmol), baňka se připojí k vysokovakuumu potrubí a zahřívá se horkovzdušnou pistolí pro odstranění povrchové vody. Baňka se ponechá vychladit na teplotu místnosti a přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,124 g, 0,107 mmol) a tetrahydrofuran (2 ml). Baňka se

opatří zpětným chladičem a aparatura se promývá proudem dusíku. Postupně se z injekční stříkačky přidává roztok triflatu (krok 3) (0,524 g, 1,073 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) a tri-n-butylstannumhydrid (0,32 ml, 0,34 g, 1,18 mmol). Výsledný světle oranžový roztok se zahřívá na 50 °C za míchání po dobu 1 h, na 60 °C po dobu 1 h a na 65 °C po dobu 1 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a nalije se do 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, míchá a extrahuje hexanem. Hexanová fáze se suší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením světle hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se rozpustí v hexanu a promyje vodným roztokem fluoridu amonného. Výsledná hexanová fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením tmavě žluté olejovité tuhé látky, která tuhne jako vločkovitý prášek (0,443 g). Tato tuhá látka se vyčistí mžikovou chromatografií (směs hexan-methylenchlorid 4:1) s obdržením ethylesteru 2,6-di-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (0,069 g, 19 %) ve formě bílé krystalické tuhé látky o vhodné čistotě pro použití v dalším kroku.

Krok 5

Příprava 2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

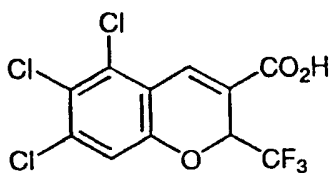
K míchanému roztoku esteru (krok 4) (0,065 g, 0,191 mmol) ve směsi tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1, 1 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (0,084 ml, 0,210 mmol) v jedné dávce při teplotě místnosti a směs se míchá přes noc. Reakční směs se částečně odpaří ve vakuu s obdržením světle žluté čiré sirupovité kapaliny. Ta se zředí vodou (5 ml) a roztokem chloridu sodného (1 ml) a promyje diethyletherem

(3 x 5 ml). Výsledná vodná fáze se zpracuje rychlým proudem dusíku pro odstranění stop etheru. Za míchání se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková k vodné fázi s vytvořením velice jemné bílé sraženiny. Tato suspenze se extrahuje diethyletherem a ether se vysuší síranem sodným, zfiltruje a pomalu odpaří při atmosférickém tlaku. Výsledný produkt se překrystaluje z hexanu a ethylacetatu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,038 g, 64 %) ve formě jemného hnědého prášku o teplotě tání 143,5 až 145,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 11,97-11,67 (široký s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,96 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 311 (M-H), ESHRMS m/z 311,0107 (M-H, výpočet 311,0143).

Příklad 83



5,6,7-Trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

3,4,5-Trichlorfenol se převede na 3-ethoxysalicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, krok 1. 4,5,6-trichlorsalicylaldehyd se převede na sloučení-

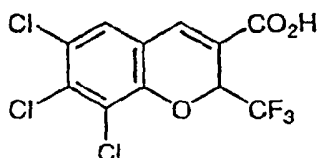
nu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získaného produktu je 236,2 až 239,3 °C.

¹H NMR (acetone-d₆/300 MHz): 8,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,99 (q, 1H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 345 (M-H),
ESHRMS m/z 344,9113 (M-H, výpočet 344,9100).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_4Cl_3F_3O_3$ +
0.89 hmot. % vody - C 37,68, H 1,25, Cl 30,33, nalezeno (%)
- C 37,48, H 1,25, Cl 30,33.

Příklad 84

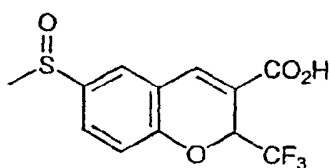


6,7,8-Trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
lová kyselina

2,3,4-Trichlorfenol se převede na 3-ethoxysalicyl-
aldehyd způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 11,
krok 1. 3,4,5-trichlorsalicylaldehyd se převede na sloučeni-
nu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v pří-
kladu 1 a teplota tání získaného produktu je 222,0 až 225,3
°C.

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{11}F_3O_3$ (%) - C 57,36, H 4,07, nalezeno (%) C - 57,25, H 4,10.

Příklad 86



6-(Methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-(methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 2, krok 2) (1,014 g, 3,18 mmol) v methylenchloridu se ochladí na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (směs suchého ledu a acetonu). Za míchání se přidá meta-chlorbenzoová kyselina (0,91 g 60% činidla, 3,18 mmol) a reakce se nechá pokračovat po dobu 3 h. Do reakční směsi se nalije vodný roztok hydrogensířičitanu sodného (40 ml 0,25 M). Přidá se další methylenchlorid, vrstvy se promísí a poté oddělí. Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se

síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se zředí isooktanem (2 ml) a odpaří s obdržením olejovité kapaliny, která stáním krystaluje. Přidá se hexan, roztok se zahřeje a přidává se methylenchlorid až do částečného rozpuštění. Po ochlazení a stání přes noc se suspenze podrobí vakuové filtraci s obdržením ethylesteru substituovaného sulfoxidem (0,753 g, 71%) ve formě bílých jehliček o teplotě tání 92,2 až 98,4 °C. Tento ester má dostatečnou čistotu pro použití bez dalšího čištění.

Krok 2

Příprava 6-(methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

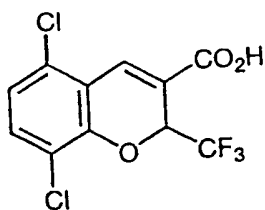
K míchanému roztoku esteru (krok 1) (0,683 g, 2,043 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 4 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu sodného (0,98 ml, 2,5 M, 2,45 mmol). Po míchání po dobu 12 h se reakční směs částečně odpaří ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel. Zbytek se zředí vodou, promyje diethyletherem, zpracuje rychlým proudem dusíku pro odstranění stop diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou s obdržením olejovité suspenze. Tato suspenze se extrahuje diethyletherem a výsledná organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zředí hexanem. Při odpaření ve vakuu se obdrží kyselina podle nadpisu ve formě lepivého bílého prášku (0,425 g, 68 %) o teplotě tání 148,3 až 151,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,92 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 2,73 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 307 (M+H),
ESHRMS m/z 305,0098 (M-H, výpočet 305,0095).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3O_4S_1$ (%)
- C 47,06, H 2,96, S 10,47, nalezeno (%) - C 46,69, H 2,86,
S 10,45.

Příklad 87



5,8-Dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina

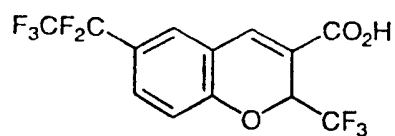
2,5-Dichlorfenol se převede na 3,6-dichlorsalicyl-
aldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2,
krok 1. 3,6-Dichlorsalicylaldehyd se převede na sloučeninu
podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu
11, kroky 2 a 3 a teplota tání získané sloučeniny je 205,7
až 207,1 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,53 (d,
1H, J = 8,7 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,04 (q, 1H, J =
7,1 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 311 (M-H),
ESHRMS m/z 310,9506 (M-H, výpočet 310,9490).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_5Cl_2F_3O_3 + 0,63$
hmot. % vody - C 41,94, H 1,67, nalezeno (%) - C 41,54, H
1,27.

Příklad 88



6-(Pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Pentafluorpropionat draselný (0,476 g, 2,35 mmol) se rozpustí v toluenu (6 ml) a dimethylformamidu (6 ml). Nádoba se opatří destilační hlavou a přidá se jodid měďný (0,471 g, 2,474 mmol) za míchání. Reakční směs se zahřívá na 120 °C a

toluen se odstraňuje destilací. Ethylester 6-jod-2-(tri-fluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 72, krok 3) (0,469 g, 1,178 mmol) se přidá a reakční směs se zahřívá na teplotu 150 °C po dobu 2 h. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti a rozdělí se mezi diethylether a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Výsledný zbytek se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel 60, směs rozpouštědel hexan-ethylacetat 8:1) s obdržením po odpaření roztoku žádaného esteru (0,096 g, 21 %) ve formě hnědé tuhé látky o čistotě dostatečné pro použití bez dalšího čištění.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,2$ Hz), 6,00 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,42-4,24 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Krok 2

Příprava 6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

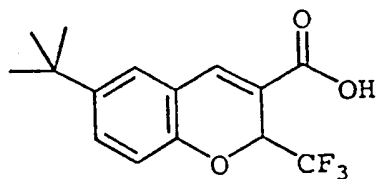
K míchanému roztoku ethylesteru (krok 1) (0,090 g, 0,231 mmol) ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1) (4 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu sodného (0,11 ml, 2,5 M). Po míchání po dobu 16 h se reakční směs částečně odpaří ve vakuu pro odstranění organických rozpouštědel, zředí se vodou a promyje diethyletherem. Výsledná vodná fáze se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje diethyletherem, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel, směs hexan-ethylacetat 3:1 s 5 % kyseliny octové). Tento způsob

poskytuje kyselinu podle nadpisu (0,020 g, 24 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání 162,3 až 164,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,97 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 361 (M-H), ESHRMS m/z 361,0111 (M-H, výpočet 361,0094).

Příklad 89



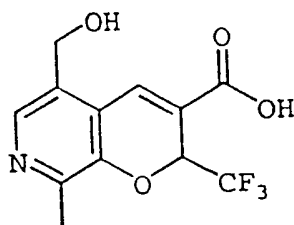
6-(1,1-Dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

4-terc. Butylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 170,6 až 173,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,76 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,3 (s, 9H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{15}H_{15}O_3F_3$ (%) - C 60,00, H 5,04, nalezeno (%) - C 59,93, H 5,12.

Příklad 90



5-(Hydroxymethyl)-8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-pyrano-
[2,3-c]pyridin-3-karboxylová kyselina

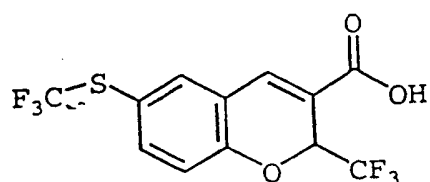
3-Hydroxymethyl-5-methyl-4-formylpyridin se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 76,1 až 80,1 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,15 (s, 2H), 5,93 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,3 (s, 9H), 5,30 (široký s, 1H), 4,79 (široký s, 1H), 2,41 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 288,0485 (M+H, výpočet 288,0483).



Příklad 91



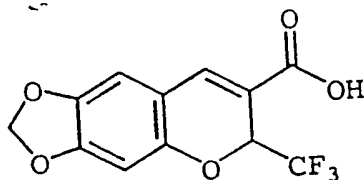
2-(Trifluormethyl-6-[(trifluormethyl)thio]-2N-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

4-(Trifluormethoxy)fenol se převede na 5-(trifluormethoxy)salicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2, krok 1. 5-(Trifluormethoxy)salicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, kroky 2 a 3 a teplota tání získaného produktu je 139,1 až 143,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz), 7,71-7,75 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,91 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ (%) - C 41,87, H 1,76, nalezeno (%) - C 41,94, H 1,84.

Příklad 92



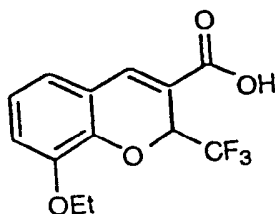
6-(Trifluormethyl)-6H-1,3-dioxolo[4,5-g][1]benzopyran-7-carboxylová kyselina

4-terc. Butylfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získaného produktu je 245,8 až 247,8 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,05 (d, 2H, $J = 0,90$ Hz), 5,91 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_5\text{F}_3$ (%)
- C 50,01, H 2,45, nalezeno (%) - C 50,02, H 2,50.

Příklad 93



8-Ethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

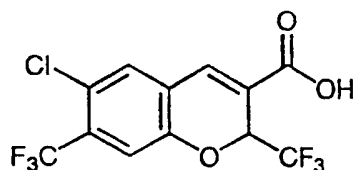
2-Ethoxyfenol se převede na 3-ethoxysalicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, krok 1. 3-Ethoxysalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získaného produktu je 159,4 až 160,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 6,97-7,14 (m, 3H), 5,83 (q $_{\text{H-F}}$, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,12 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 289,0656 (M+H, výpočet 289,0686).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
- C 54,17, H 3,85, nalezeno (%) - C 54,06, H 3,83.

Příklad 94



6-Chlor-2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

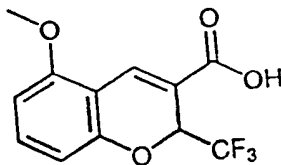
4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11 a teplota tání získané sloučeniny je 180,9 až 182,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,96 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,50 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 345 (M-H).
FABHRMS m/z 344,9767 (M-H, výpočet 344,9753).

Spektrální analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ClF}_4\text{O}_3$ (%) - C 41,58, H 1,45, Cl 10,23, nalezeno (%) C 41,57, H 1,50, Cl 10,33.

Příklad 95



5-Methoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

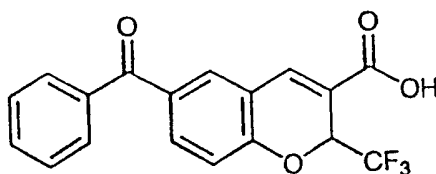
6-Methoxysalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, kroky 2 a 3 a teplota tání získané sloučeniny je 204,5 až 206,7 °C.

^1H NMR (acetone- d_6 /300 MHz): 8,08 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz 8,3 Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,80 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 273 (M-H).
EIHRMS m/z 274,0444 (M+, výpočet 274,0453).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
- C 52,57, H 3,31, nalezeno (%) - C 52,47, H 3,34.

Příklad 96



6-Benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 10, krok 1) (1,59 g, 5,8 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (3 ml) a přidá se k suspenzi chloridu hlinitého (2,59 g, 19,4 mmol) v 1,2-dichlorethanu (3 ml) o teplotě 0 °C. Přidá se roztok benzoyl-

chloridu (1,01 g, 7,2 mmol) v 1,2-dichlorethanu (3 ml) a reakční směs se ohřívá na 80 °C a míchá po dobu 4 h. Roztok se vylíje do 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové s ledem a extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatové vrstvy se spojí, promyjí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Surový ester se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (směsí ethylacetat/hexan 1:9) s obdržením esteru ve formě krystalické tuhé látky (0,26 g, 12 %) o teplotě tání 114,7 až 116,1 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,82 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz 2,0 Hz), 7,76 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,79 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,34 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Krok 2

Příprava 6-benzoyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 1 (0,24 g, 0,64 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml) a ethanolu (2 ml), zpracuje 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (1,5 ml, 3,8 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4,3 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu, okyselí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a získá se tuhá látka. Ta se oddělí filtrací a překrystaluje ze směsi ethanol-voda s obdržením bílé tuhé látky (0,14 g, 64 %) o teplotě tání 269,8 až 270,8 °C.

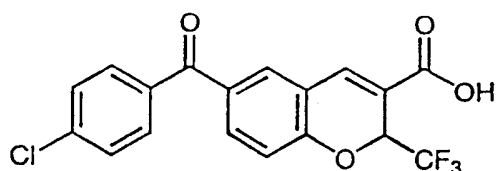
^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz 2,0 Hz), 7,79 (m,

2H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,98 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 347 (M-H), ESHRMS m/z 347,0560 (M-H, výpočet 347,0531).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{18}H_{11}F_3O_4$ (%) - C 62,08, H 3,18, nalezeno (%) - C 61,48, H 3,22.

Příklad 97



6-(4-Chlorobenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

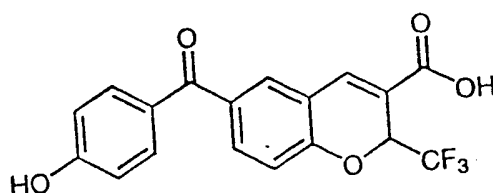
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 96 a její teplota tání je 268,3 až 269,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2,0 Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,98 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 381 (M-H), ESHRMS m/z 381,0135 (M-H, výpočet 381,0141).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{18}H_{10}ClF_3O_4$ (%) - C 56,49, H 2,63, Cl 9,26, nalezeno (%) - C 56,35, H 2,66, Cl 9,34.

Příklad 98



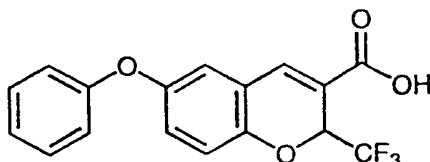
6-(4-Hydroxybenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 96 a její teplota tání je 234,0 až 239,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz 2,0 Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,94 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 363,0471 (M-H, výpočet 363,0480).

Příklad 99



6-Fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

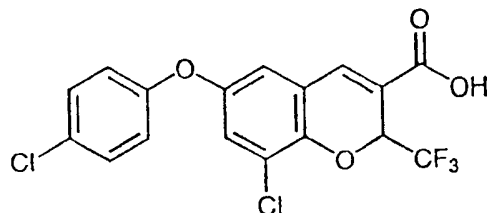
4-Fenoxyfenol se převede na 5-fenoxysalicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2, krok 1. 5-Fenoxysalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11, krok 2 až 3 a teplota tání získané sloučeniny je 184,9 až 186,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,08 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,98 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 335 (M-H), FABHRMS m/z 337,0663 (M+H, výpočet 337,0687).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
- C 60,72, H 3,30, nalezeno (%) - C 60,62, H 3,29.

Příklad 100



8-Chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-trifluormethyl)-2H-1-benzopyran- -3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 5-fenoxysalicylaldehydu

Ethylmagnesiumbromid (67,5 ml zhruba 3,0 M roztoku v diethyletheru, 202,5 mmol) se přidá k toluenu (50 ml). Přidá se roztok 4-fenoxyfenolu (25,00 g, 134,26 mmol) v diethyletheru (35 ml), což způsobí vyvíjení plynu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C, což vede k odstranění diethyletheru destilací. Přidá se toluen (300 ml), hexamethylfosfamid (23,4 ml, 24,059 g, 134,26 mmol) a paraformaldehyd (10,07 g, 335,65 mmol) a reakční směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 4 h. Získaná směs se ochladí na teplotu místnosti a okyselí 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vznikající vrstvy se oddělí a organická fáze se odebere. Promyje se roztokem chloridu sodného. Spojené vodné fáze se extrahují methylenchloridem. Organické fáze se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením žluté olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu směsí hexan-ethylacetat (95:5). Odpaření žádaných frakcí ve vakuu poskytuje

salicylaldehyd ve formě světle žlutého prášku (12,0 g, 42 %) o vhodné čistotě pro použití v následných krocích.

Krok 2

Příprava 3-chlor-5-(4-chlorfenoxy)salicylaldehydu

K míchanému roztoku salicylaldehydu (krok 1) (0,981 g, 4,58 mmol) v kyselině octové (20 ml) se přidává trubičkou plynný chlor tak dlouho, až přetrvává žluté zbarvení chloru. Po míchání po dobu 4 h při teplotě místnosti se reakční směs zpracuje rychlým proudem dusíku a zředí vodou (50 ml). Výsledná olejovitá suspenze se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridová fáze se promyje roztokem natrium-bisulfitu, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením dichlorovaného salicylaldehydu ve formě žluté olejovité kapaliny (0,66 g, 51 %) o vhodné čistotě pro použití v dalších krocích bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava ethylesteru 8-chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs dichlorovaného salicylaldehydu (krok 2) (0,66 g, 2,3 mmol), triethylaminu (0,49 g, 4,8 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (0,59 g, 3,5 mmol) v dimethylsulfoxidu (5 ml) se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 3,5 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a zředí se ethylacetatem (50 ml). Výsledná směs se promyje 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) ve vodném roztoku uhličitanu draselného (10 hmotn. %, 2 x 30 ml) a roztok chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečna-

tým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (směsí rozpouštědel hexan-ethylacetat, 9:1) s obdržením substituovaného 2H-1-benzopyranu (0,39 g, 39 %) o vhodné čistotě pro použití v dalších krocích bez dalšího čištění.

Krok 4

Příprava 8-chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

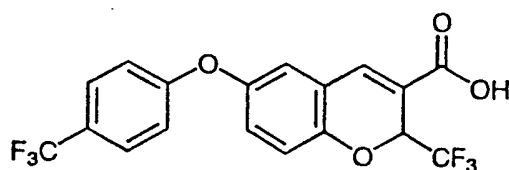
K roztoku substituovaného 2H-1-benzopyranového ethylesteru (krok 3) (0,37 g, 0,85 mmol) ve směsi ethanol-tetrahydrofuran (4 ml, 1:1) se přidá roztok hydroxidu sodného (2 ml, 2,5 N, 5 mmol). Po míchání po dobu 6 h se směs odpaří ve vakuu. Okyselení směsi 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové poskytuje tuhou látku, která se oddělí vakuovou filtrací. Tato tuhá látka se překrystaluje ze směsi ethanol-voda s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žlutých krystalů (0,134 g, 38 %) o teplotě tání 227,8 až 228,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,24 (s, 2H), 7,12 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 5,97 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 403 (M-H), FABHRMS m/z 405,9790 (M+H, výpočet 405,9801).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_4$ (%) + 2,33 % H_2O - C 49,22, H 2,45, nalezeno (%) - C 49,19, H 2,27.

Příklad 101



2-(Trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)phenoxy]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

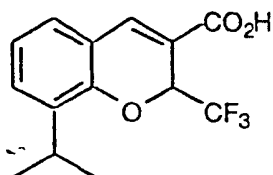
4-(4-Trifluormethylfenyl)fenol se převede na 5-(4-trifluormethylfenyl)salicylaldehyd způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2, krok 1. 5-(4-trifluormethylfenyl)salicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 11 kroky 2 a 3 a teplota tání získané sloučeniny je 153,5 až 154,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,33 (s, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,15 (m, 4H), 5,86 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 403 (M-H), ESHRMS m/z 403,0399 (M-H, výpočet 403,0405).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{O}_4$ (%)
- C 53,48, H 2,49, nalezeno (%) - C 53,52, H 2,55.

Příklad 102



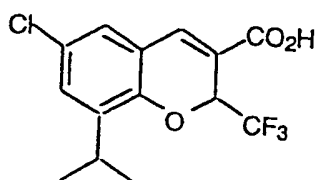
8-(1-Methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina

4-(4-Methoxyfenyl)fenol se převede na sloučeninu po-
dle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu
2 a získaná sloučenina má teplotu tání 210,5 až 211,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,35 (d,
1H, $J = 7,7$ Hz), 7,28 (s, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,04 (t, 1H,
 $J = 7,7$ Hz), 5,85 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,33 (sept. 1H, $J =$
7,1 Hz), 1,25 (d, 6H, $J = 7,1$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 58,74, H 4,58, nalezeno (%) - C 58,65, H 4,60.

Příklad 103



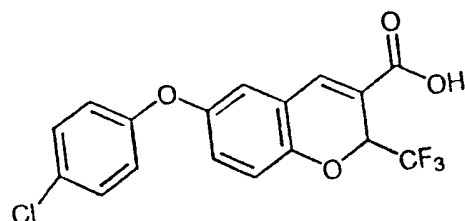
6-Chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

8-(1-Methylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina (příklad 6) se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 9. Teplota tání získané sloučeniny je 185,4 až 189,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,90 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,31 (m, 1H), 1,24 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 52,43, H 3,77, Cl 11,05, nalezeno (%) - C 52,58, H 3,79, Cl, 10,96.

Příklad 104



6-(4-Chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
 -karboxylová kyselina

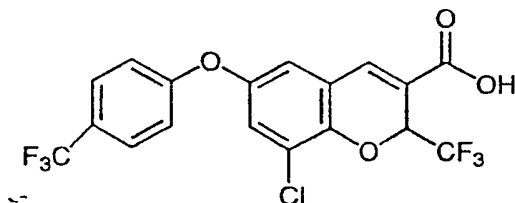
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví z 6-fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 99) jako výchozí látky způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 9 a teplota tání této látky je 140,5 až 142,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,01-7,15 (m, 4H), 5,85 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 370 (M^+), ESHRMS m/z 369,0130 ($\text{M}-\text{H}$, výpočet pro 369,0141).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4 + 0,96$
 % H_2O (%) - C 54,55, H 2,80, nalezeno (%) - C 54,38, H 2,90.

Příklad 105



8-Chlor-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

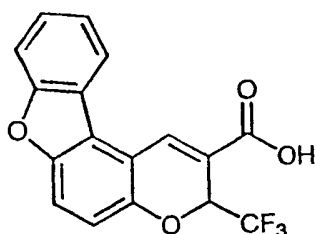
Benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví s použitím 2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 101) jako výchozí látky způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 100 a teplota tání získané látky je 223,7 až 226,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,00 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 437 (M-H),
ESHRMS m/z 437,0000 (M-H, výpočet pro 437,0015).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{O}_4$ (%)
- C 49,28, H 2,07, Cl 8,08, nalezeno (%) - C 49,42, H 2,12,
Cl 8,17.

Příklad 106



3-(Trifluormethyl)-3H-benzofuro[3,2-f][1]benzopyran-2-
-karboxylová kyselina

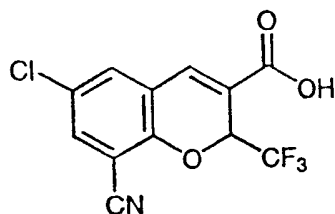
2-Hydroxydibenzofuran se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsánému v příkladu 2
a teplota tání získané sloučeniny je 253,5 až 254,6 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,54 (s, 1H), 8,23 (d,
1H, $J = 7,5$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H),
7,23 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 5,95 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 333 (M-H),
ESHRMS m/z 333,0401 (M-H, výpočet pro 333,0375).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ (%)
- C 61,09, H 2,71, nalezeno (%) - C 60,95, H 2,80.

Příklad 107



6-Chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(hydroxyiminomethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Hydroxylaminhydrochlorid (1,30 g, 18,7 mmol), octan sodný (1,50 g, 19,4 mmol) a směs ethanol-voda (80:20, 15 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 0,4 h. Aldehyd (příklad 76, krok 3 (3,07 g, 9,0 mmol) se rozpustí ve směsi ethanol-voda (4:1, 25 ml) a přidá k této směsi a získaná směs se míchá při teplotě 100 °C po dobu 1 h. Reakční směs se zfiltruje za horka a filtrát se ponechá ochladit na teplotu místnosti. Oranžová tuhá látka krystalizující z filtrátu se odděluje vakuovou filtrací. Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu a roztok se promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Výsledná tuhá látka se překrystaluje ze směsi ethylacetat-hexan s obdržením oximu ve formě hnědého tuhého prášku (1,50 g, 47 %) o teplotě tání 186,6 až 187,6 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 (300 MHz): 10,87 (s, 1H), 8,34 (s,

1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,02 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,35 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-kyano-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Oxim z kroku 1 (0,61 g, 1,7 mmol) a acetanhydrid (6 ml) se míchá při teplotě 140 °C po dobu 6,3 h. Reakční směs se vylíje do vody, extrahuje ethylacetatem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny (1,09 g). Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií (směsí hexan-ethylacetat 10:1) s obdržením po odpaření sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,51 g, 88 %) o teplotě tání 114,6 až 115,6 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,87 (q, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,36 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz).

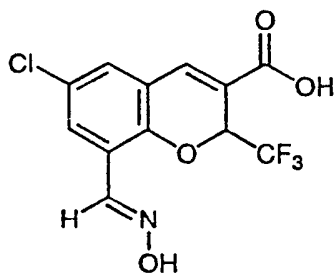
Krok 3

Příprava 6-chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 2 (0,51 g, 1,5 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (1,2 ml, 3,0 ml) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 1,5 h. Reakční směs se odpaří

•

0



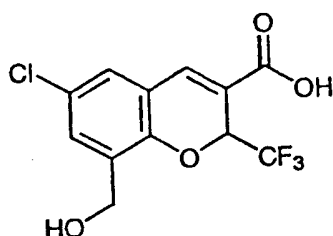
způsobu popsanému v příkladu 1, krok 2 a teplota tání získané sloučeniny je 246,9 až 247,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 10,90 (široký s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,98 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 320 (M-H), ESHRMS m/z 319,9959 (M-H, výpočet pro 319,9937).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}_4$ (%) - C 44,81, H 2,19, N 4,35, nalezeno (%) - C 44,92, H 2,25, N 4,26.

Příklad 109



6-Chlor-8-(hydroxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

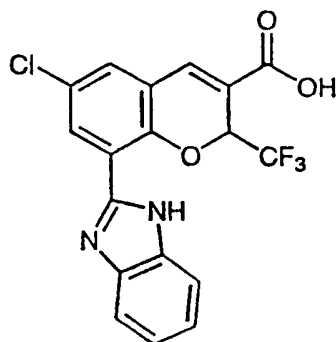
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 80 s použitím karboxylové kyseliny (příklad 76, krok 4) jako výchozí látky. Teplota tání získané sloučeniny je 174,6 až 178,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,87 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,70 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 309 (M+H), ESHRMS m/z 306,9981 (M-H, výpočet 306,9985).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$ (3,81 hmotn. % H_2O) (%) - C 47,37, H 3,08, nalezeno (%) - C 47,33, H 2,82.

Příklad 110



8-(1H-Benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 8-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Roztok aldehydu (příklad 76, krok 3) (0,33 g, 0,99 mmol) a 1,2-fenylendiaminu (0,11 g, 1,02 mmol) v nitrobenze-

nu (20 ml) se zahřívá na 150 °C po dobu 1,8 h. Reakční směs se extrahuje ethylacetatem, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu a vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (směsí ethylacetat/he-xan 1:9) s obdržením esteru jako hnědé tuhé látky (0,18 g, 43 %), která se užívá v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 2

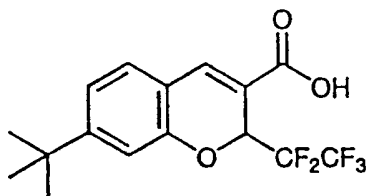
Příprava 8-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 1 (0,18 g, 1,5 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (2,6 ml, 6,5 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 1,7 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu, okyselí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje a překrystaluje ze směsi ethanol-voda s obdržením hnědé tuhé látky (0,09 g, 52 %) o teplotě tání nad 300 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,59 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,67 (široký s, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,13 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 395 (M-H $\{^{37}\text{Cl}\}$), ESHRMS m/z 393,0262 (M-H, výpočet pro 393,0254).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$
(2,88 hmot. % H_2O (%) - C 53,19, H 2,80, N 6,89, nalezeno
(%) - C 53,22, H 2,90, N 6,80.



7-(1,1-Dimethylethyl)-2-(pentafluorethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 3-hydroxy-4,4,5,5,5-pentafluorpentanové kyseliny

Roztok ethylesteru 4,4,5,5,5-pentafluor-3-oxo-pentanové kyseliny (41,32 g, 0,18 mol) v diethyletheru (70 ml) se ochladí na 0 °C a zpracuje natrium-borohydridem (7,09 g, 0,19 mol). Reakční směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 2 h a poté se přidá 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové (200 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem. Spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu s obdržením hydroxyesteru ve formě čiré olejovité kapaliny (46,40 g), která se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 2

Příprava ethylesteru 4,4,5,5,5-pentafluor-2-pentanové kyseliny

Hydroxyester z kroku 1 (46,40 g, 0,18 mol) se míchá při teplotě 120 °C s oxidem fosforečným (25,59 g, 0,09 mol) po dobu 2,6 h a poté se provede vakuová destilace (12,6 kPa, 45 až 64 °C) s obdržením esteru jako čiré olejovité kapaliny (13,70 g, 35 %).

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 6,78 (m, 1H), 6,57 (dt, 1H, $J = 15,9$ Hz 2,0 Hz), 4,30 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Krok 3

Příprava ethylesteru 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(pentafluor-ethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs 4-terc.butylsalicylaldehydu z příkladu 8, krok 1 (1,15 g, 6,4 mmol) a ethylesteru z kroku 2 (1,59 g, 7,3 mmol) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (4 ml). Za míchání se přidá uhličitan draselný (1,10 g, 9,0 mmol) a reakční směs se zbarví tmavě červeně. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 100 h, okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zředí ethylacetatem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu, elucí 10% směsí ethylacetat/hexan s obdržením žluté olejovité kapaliny (1,72 g, 70 %).

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,76 (s, 1H), 7,14 (d, 1H,

$J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,04 (dd, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz } 1,8 \text{ Hz}$), 6,94 (s, 1H), 5,92 (dd, 1H, $J = 22,4 \text{ Hz } 3,0 \text{ Hz}$), 4,32 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 1,30 (s, 9H).

Krok 4

Příprava 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(pentafluorethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

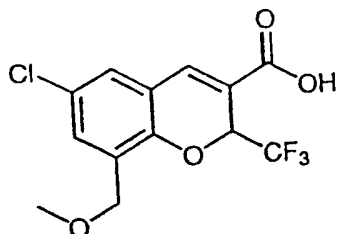
Ester z kroku 3 (1,58 g, 4,20 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (3 ml) a ethanolu (3 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (2 ml, 5 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 23,3 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu a okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové s poskytnutím suspenze. Tuhá látka se oddělí filtrací a překrystaluje ze směsi ethanol-voda s obdržením žluté tuhé látky (0,76 g, 52 %) o teplotě tání 171,0 až 173,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,18 (dd, 1H, $J = 8,1 \text{ Hz } 1,8 \text{ Hz}$), 7,02 (s, 1H), 6,01 (dd, 1H, $J = 23,1 \text{ Hz } 3,2 \text{ Hz}$), 1,32 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 351 (M+H), EIHRMS m/z 350,0945 (M+, výpočet 350,0941).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_3$ (%)
- C 54,86, H 4,32, nalezeno (%) - C 54,88, H 4,32.

Příklad 112



6-Chlor-8-(methoxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(hydroxymethyl)-2-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Suspenze aldehydu (příklad 75, krok 1) (4,78 g, 14,3 mmol) se ochladí na 0 °C a zpracuje se natrium-borohydridem (0,33 g, 4,8 mmol). Roztok se míchá po dobu 10 min, poté se přidá 3 N roztok kyseliny chlorovodíkové, provede se extrakce ethylacetatem, promytí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysušení síranem hořečnatým a odpaření ve vakuu s obdržením hnědé tuhé látky, která se zfiltruje silikagelem s obdržením alkoholu ve formě hnědé tuhé látky (3,60 g, 75 %).

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,75 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,71 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,85 (široký s, 1H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$).

Tato tuhá látka se používá v dalším kroku bez dalšího

čištění.

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(methoxymethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Alkohol z kroku 1 (0,44 g, 1,3 mmol), triflat stříbrný (0,36 g, 1,4 mmol) a 2,6-di-terc.butylpyridin (0,37 g, 1,9 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (3 ml), ochladí na 0 °C a zpracují methyljodidem (0,40 g, 2,8 mmol). Reakční směs se ponechá ohřát a míchá se při teplotě místnosti po dobu 4,6 h. Dále se zfiltruje infusoriovou hlinkou a filtrát se promyje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu elucí 10% směsí ethylacetat-hexan s obdržením substituovaného 2H-1-benzopyranu (0,19 g, 41 %) jako bílé olejovité tuhé látky vhodné pro použití bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,72 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,44 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,85 (široký s, 1H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,1$).

Krok 3

Příprava 6-chlor-8-(methoxymethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 2 se hydrolyzuje způsobem podobným způ-

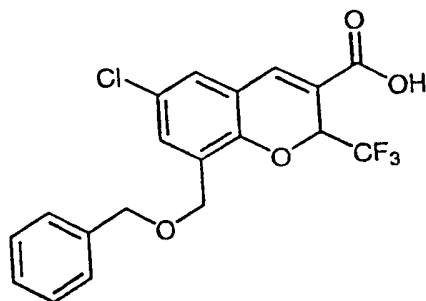
sobu v příkladu 1, krok 3 a teplota tání získané sloučeniny je 166,7 až 168,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 2,6$), 7,46 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,92 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,49 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 321 (M-H), ESHRMS m/z 321,0141 (M-H, výpočet pro 321,0141).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$ (%) - C 48,39, H 3,12, nalezeno (%) - C 48,45, H 3,11.

Příklad 113



6-Chlor-8-(benzyloxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 112 a její teplota tání je 133,8 až 135,4 °C.

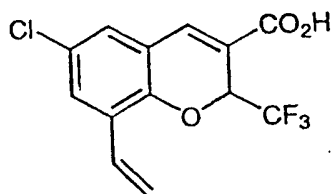
^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,54 (d,

1H, J = 2,6), 7,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,42 (m, 5H), 5,91 (q, 1H, J = 7,1 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,63 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 399 (M+H),
ESHRMS m/z 397,0454 (M-H, výpočet pro 397,0461).

Elementární analýza: výpočet pro C₁₉H₁₃ClF₃O₄ (%)
- C 57,23, H 3,54, Cl 8,89, nalezeno (%) - C 57,34, H 3,63,
Cl 8,77.

Příklad 114



6-Chlor-8-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava esteru ethenyl-6-chlor-8-ethenyl-2-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

V baňce s kulatým dnem o obsahu 100 ml se rozpustí
ethylester 8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-benzopyran-3-
-karboxylové kyseliny (příklad 74, krok 1) (2,21 g, 5,73
mmol) ve 30 ml bezvodého toluenu pod proudem dusíku. Přidá

se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,132 g, 0,115 ml) a poté tributylethylenstannan (2,0 g, 6,31 mmol). Výsledný roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 h. Reakční směs se ponechá vychladit na teplotu místnosti, vylije se do 50 ml 20% roztoku fluoridu amonného a míchá se po dobu 1 h. Přidá se diethylether (100 ml) a směs se promyje vodou (2 x 50 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením žluté olejovité kapaliny. Surová látka se vyčistí mžikovou chromatografií (0,5% směs ethylacetat-hexan) s obdržením esteru ve formě žluté tuhé látky (0,86 g, 45 %) o teplotě tání 75,9 až 77,2 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 17,7$ Hz, 11,3 Hz), 5,81 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 5,76 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,41 (d, 2H, $J = 11,1$ Hz), 4,36-4,29 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 350,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), ESHRMS m/z 350,0796 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, výpočet 350,0771).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3 + 4,07$ % H_2O (%) - C 51,95, H 3,94, nalezeno (%) - C 51,67, H 3,69.

Krok 2

Příprava 6-chlor-8-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester (krok 1) (0,350 g, 1,05 mmol) se rozpustí v roztoku tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 10 ml) a zpracuje se hydroxidem sodným (0,46 ml, 1,05 mmol 2,5 N) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouš-

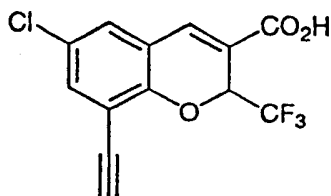
tědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se diethylether (10 ml) a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Organické fáze se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením žluté tuhé látky, která se překrystaluje ve směsi diethylether-hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (0,288 g, 90%) o teplotě tání 183,2 až 185,8 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 11,3, 17,7$ Hz), 5,82 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 5,74 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 303 (M-H), ESHRMS m/z 303,0014 (M-H, výpočet 303,003582).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3 + 1,58$ % H_2O (%) - C 50,44, H 2,78, nalezeno (%) - C 50,42, H 2,65.

Příklad 115



6-Chlor-8-ethynyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

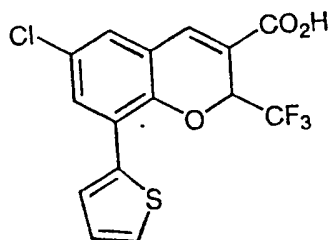
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 114 a její teplota tání je 186,2 až 189,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,95 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,02 (s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 301 (M-H), ESHRMS m/z 300,9875 (M-H, výpočet 300,9879).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%) - C 51,59, H 2,00, Cl 11,71, nalezeno (%) - C 51,26, H 2,06, Cl 11,40.

Příklad 116



6-Chlor-8-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 114 a její teplota tání je 257,5 až 258,8 °C.

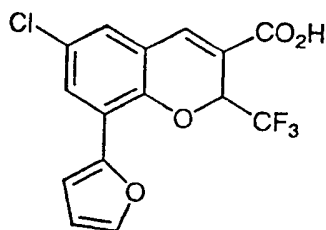
^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,79 (d,

1H, J = 2,4 Hz), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,04 (q, 1H, J = 7,1 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 359 (M-H),
ESHRMS m/z 358,9747 (M-H, výpočet 358,9756).

Elementární analýza: výpočet pro C₁₅H₈ClF₃O₃S (%)
- C 49,94, H 2,24, Cl 9,83, S 8,89, nalezeno (%) - C 50,26,
H 2,45, Cl 9,72, S 9,00.

Příklad 117



6-Chlor-8-(2-furanyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina

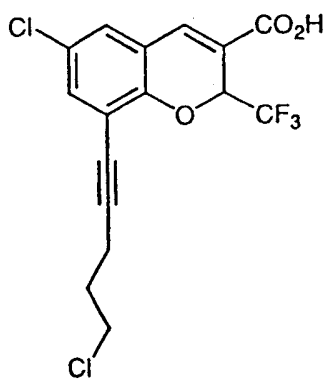
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 114 a její teplota tání je 171,5 až 173,3 °C.

¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,11 (q, 1H, J = 7,1 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 343 (M-H),
ESHRMS m/z 342,9995 (M-H, výpočet 342,9985).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{15}H_8ClF_3O_4$ + 1,31 %
 H_2O (%) - C 51,59, H 2,46, Cl 10,15, nalezeno (%) - C 51,57,
H 2,33, Cl 10,14.

Příklad 118



6-Chlor-8-(5-chlor-1-pentinył)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(5-chlor-1-pentinył)-2-
-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 6-chlor-8-jod-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 73, krok 2)
(1,50 g, 3,47 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,2
g, 0,174 mmol), jodid měďný (0,066 g, 0,347 mmol) a tri-

ethylamin (1,05 g, 10,4 mmol) se rozpustí v toluenu (50 ml). Přidá se 5-chlor-1-pentin (0,53 g, 5,20 mmol) injekční stříkačkou a směs se míchá po dobu 18 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí diethyletherem (50 ml), extrahuje se 0,5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml) a vodou (2 x 25 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením oranžové olejovité kapaliny. Surová látka se vyčistí mžikovou chromatografií 2% směsí ethylacetat-hexan. Rekrytalizace z hexanu poskytuje ester ve formě bílé tuhé látky (0,96 g, 68 %) o teplotě tání 84,8 až 85,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,79 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,37-4,29 (m, 2H), 3,75 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,67 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 424,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), ESHRMS m/z 424,0694 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, výpočet 424,0694).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 53,09, H 3,71, Cl 17,41, nalezeno (%) - C 53,02,
H 3,90, Cl 17,63.

Krok 2

Příprava 6-chlor-8-(5-chlor-1-pentiny)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester (krok 1) (0,500 g, 1,23 mmol) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1, 10 ml). Zpracuje se hydroxidem sodným (0,49 ml, 1,23 mmol 2,5 N roztoku)

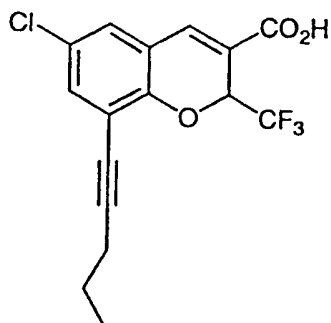
a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se diethylether (10 ml) a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením žluté tuhé látky, která se překrystaluje ve směsi diethylether-hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (0,371 g, 80 %) o teplotě tání 154,4 až 156,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,94 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,68 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,12-2,04 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 377 (M-H),
ESHRMS m/z 376,9930 (M-H, výpočet 376,9959).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3 + 1,18$
% H_2O (%) - C 50,08, H 3,02, Cl 18,48, nalezeno (%) - C
50,11, H 2,73, Cl 18,28.

Příklad 119



6-Chlor-8-(1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

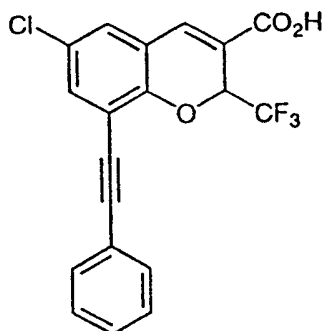
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 a její teplota tání je 168,1 až 171,2 °C.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$): 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 2,6 \text{ Hz}$), 7,15 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$), 5,77 (t, 1H, $J = 6,7 \text{ Hz}$), 2,44 (t, 2H, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,07 (t, 3H, $J = 7,25 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 345 ($M+H$), ESHRMS m/z 343,0373 ($M-H$, výpočet 343,0349).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3 + 0,69 \text{ H}_2\text{O}$ (%) - C 55,36, H 3,56, nalezeno (%) - C 55,21, H 3,62.

Příklad 120



6-Chlor-8-(fenylethynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina

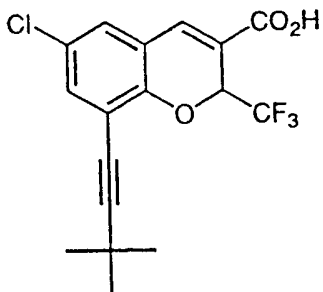
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 a její teplota tání je 190,1 až 192,1 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 4H), 7,47-7,44 (m, 3H), 6,01 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESRMS m/z 377 (M-H),
ESHRMS m/z 377,0167 (M-H, výpočet 377,0192).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 60,26, H 2,66, Cl 9,36, nalezeno (%) - C 60,09, H 2,73,
Cl 9,09.

Příklad 121



6-Chlor-8-(3,3-dimethyl-1-butenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

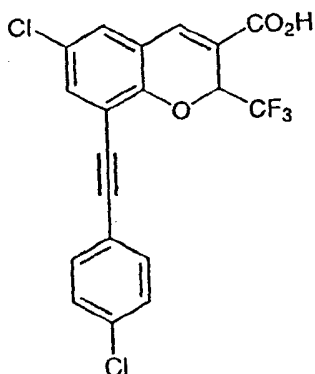
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 a její teplota tání je 218,3 až 222,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,92 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 1,32 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 359 ($M+H$), ESHRMS m/z 357,0490 ($M-H$, výpočet 357,0505).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{17}H_{14}ClF_3O_3$ (%)
- C 56,92, H 3,93, Cl 9,88, nalezeno (%) - C 56,63, H 3,94, Cl 10,03.

Příklad 122



6-Chlor-8-[(4-chlorfenyl)ethynyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

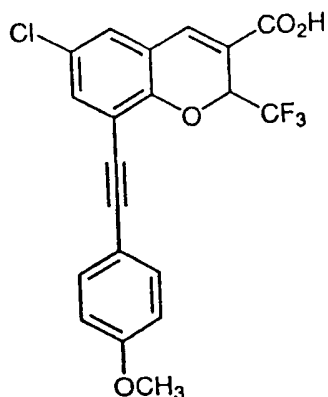
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 a její teplota tání je 210,4 až 211,4 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,75 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,82 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 411 (M-H),
ESHRMS m/z 410,9802 (M-H, výpočet 410,980259).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 55,23, H 2,20, Cl 17,16, nalezeno (%) - C 55,22,
H 2,07, Cl 17,39.

Příklad 123



6-Chlor-8-[(4-methoxyfenyl)ethynyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

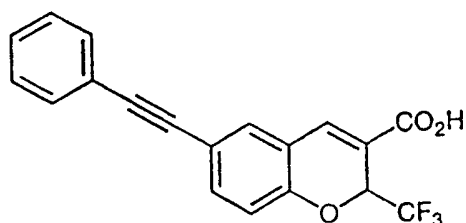
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 a její teplota tání je 217,7 až 218,7 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,75 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,91-6,88 (m, 2H), 5,82 (1, 1H, $J = 6,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESI⁺ m/z 407 (M-H), ESI⁺ m/z 407,0293 (M-H, výpočet 407,0298).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%)
- C 58,77, H 2,96, Cl 8,67, nalezeno (%) - C 58,68, H 2,85, Cl 9,15.

Příklad 124



6-Fenylethynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

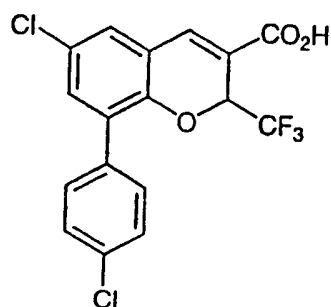
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané sloučeniny je 240,1 až 241,3 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 343,0550 (M-H), výpočet 343,0582).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 66,29, H 3,22, nalezeno (%) - C 66,26, H 3,29.

Příklad 125



6-Chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 73, krok 2) (1,3 g, 3,02 mmol), uhličitan draselný (1,25 g, 9,06 mmol), 4-chlorfenylboronová kyselina (0,52 g, 3,33 mmol) a tetra-kis(trifenylfosfin)palladium (0,174 g, 0,151 mmol) se přidá k toluenu (30 ml) a výsledný roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 18 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs vylije do ethylacetatu (50 ml). Promyje se 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 25 ml) a vodou (2 x 25 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Surová látka se vyčistí mžikovou chromatografií

s použitím 1% roztoku ethylacetatu v hexanu a obdrží se bílá tuhá látka. Překrystalováním z hexanu se získá ester jako bílá tuhá látka (0,79 g, 64 %) o teplotě tání 114,2 až 115,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,69 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 7,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 5,70 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,37-4,29 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 434 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), FABHRMS m/z 434,0574 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, výpočet 434,0538).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 54,70, H 3,14, Cl 17,00, nalezeno (%) - C 54,79, H 3,18, Cl 16,65.

Krok 2

Příprava 6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 1 (0,500 g, 1,20 mmol) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 10 ml), zpracuje se hydroxidem sodným (0,48 ml, 1,20 mmol 2,5 N roztoku) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se diethylether (10 ml) a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením bílé tuhé látky, která se překrystaluje ze směsi diethylether-hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve

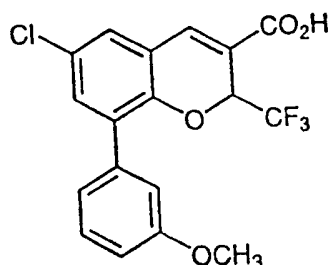
formě bílé tuhé látky (0,40 g, 86 %) o teplotě tání 205,5 až 207,3 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,34 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,25 (s, 1H), 5,69 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 387 (M-H), ESHRMS m/z 386,9788 (M-H, výpočet 386,980259).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (%)
- C 52,47, H 2,33, Cl 18,22, nalezeno (%) - C 52,38, H 2,47, Cl 18,20.

Příklad 126



6-Chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

V baňce s kulatým dnem o obsahu 100 ml se pod atmosférou dusíku rozpustí ethylester 6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 73, krok 2) (1,00 g, 2,31 mmol) a 3-methoxy-fenylboronová kyselina (0,369 g, 2,43 mmol) v 1-propanolu (50 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 0,5 h a tuhé látky se rozpustí. Výsledný roztok se zpracuje octanem palladnatým (0,016 g, 0,0693 mmol), trifenylfosfinem (0,055 g, 0,208 mmol), uhličitanem sodným (0,294 g, 2,77 mmol) a deionizovanou vodou (10 ml). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs extrahuje ethylacetatem (1 x 150 ml, 2 x 25 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením žluté olejovité kapaliny. Surová látka se vyčistí mžikovou chromatografií v 0,5% směsi ethylacetatu s hexanem s obdržením bílé tuhé látky. Tato tuhá látka se překrystaluje z hexanu s obdržením žádaného esteru jako bílé tuhé látky (0,60 g, 63 %) o teplotě tání 93,7 až 95,1 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,69 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 5,72 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 4,34-4,31 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 413 ($M+H$), ESHRMS m/z 413,0765 ($M+H$, výpočet 413,076747).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_4$ (%)
- C 58,19, H 3,91, Cl 8,59, nalezeno (%) - C 58,33, H 4,10, Cl 8,61.

Krok 2

Příprava 6-chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)- -2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

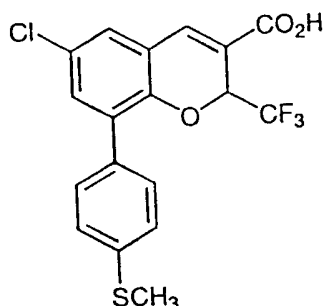
Ester z kroku 1 (0,300 g, 0,727 mmol) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1, 10 ml). Zpracuje se hydroxidem sodným (0,29 ml 2,5 N roztoku, 0,727 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se ether (10 ml) a poté několik kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Etherová vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje etherem (2 x 10 ml). Etherové extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením bílé tuhé látky, která se překrystaluje ve směsi diethylether-hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,23 g, 81 %) o teplotě tání 173,1 až 177,4 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,71 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 3,85 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 383,0278 (M-H), výpočet 383,029796.

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_4$ (%)
- C 56,20, H 3,14, Cl 9,21, nalezeno (%) - C 55,90, H 3,11, Cl 9,48.

Příklad 127



6-Chlor-8-[(4-methylthio)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

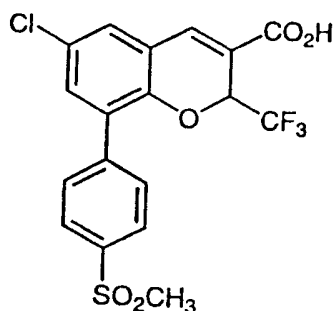
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 126 a její teplota tání je 211,4-212,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,39-7,36 (m, 2H), 5,87 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 2,55 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 399,0051 (M-H), výpočet 399,0069.

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ (%)
- C 53,94, H 3,02, Cl 8,84, S 8,00, nalezeno (%) - C 53,86, H 2,82, Cl 8,91, S 8,21.

Příklad 128



6-Chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Oxon™ (1,44 g, 2,34 mmol) se rozpustí ve vodě (10 ml) a poté se ochladí na 5 °C. K reakční směsi se přidává roztok ethylesteru 6-chlor-8-[(4-methylthio)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 127, ethylester) (0,5 g, 1,17 mmol) v methanolu (20 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 h. Poté se methanol odpaří ve vakuu. Zbývající roztok se extrahuje methylenchloridem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením žluté tuhé látky. Tato tuhá látka se překrystaluje ve směsi ether-hexan s obdržením sulfonu ve formě bílé tuhé látky (0,46 g, 84 %) o teplotě tání 139,2 až 146,2 °C.

¹H NMR (CDCl₃/300 MHz): 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 5,71 (q,

1H, J = 6,9 Hz), 4,35-4,32 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 467 (M+Li),
ESHRMS m/z 478,0707 (M+NH₄⁺, výpočet 478,070281.

Elementární analýza: výpočet pro C₂₀H₁₆ClF₃O₅S (%)
- C 52,12, H 3,50, Cl 7,69, nalezeno (%) - C 52,17, H 3,36,
Cl 7,77.

Krok 2

Příprava 6-chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

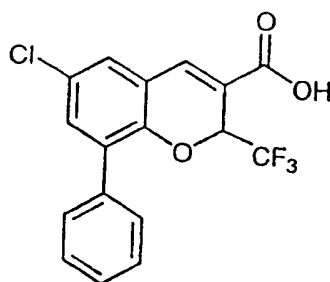
Sulfon z kroku 1 (0,300 g, 0,651 mmol) se rozpustí v roztoku tetrahydrofuran:ethanol:voda (7:2:1, 10 ml). Zpracuje se hydroxidem sodným (0,26 ml, 0,651 mmol 2,5 N roztoku) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se diethylether (10 ml) a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržení bílé tuhé látky. Rekrytalizace této tuhé látky ve směsi ether-hexan poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,20 g, 73 %) o teplotě tání 286,5 až 287,8 °C.

¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz): 8,07 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 5,92 (q, 1H, J = 7,1 Hz), 3,20 (s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 430,9947 (M-H,

Elementární analýza: výpočet pro $C_{18}H_{12}ClF_3O_5S$ (%)

Příklad 129



6-Chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Směs ethylesteru 6-chlor-8-brom-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 74, krok
1) (2,0 g, 5,2 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladia
(2,15 g, 1,7 mmol), trifenylfosfinu (0,013 g, 0,05 mmol)
a sloučeniny tributylfenylstannum (1,9 ml, 5,7 mmol) v tolu-
enu (60 ml) se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 3 d. Reakč-

ní směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a zfiltruje se silikagelem s následnou elucí 25% směsí ethylacetat-hexan. Filtrát se odpaří ve vakuu a poté se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel, směs ethyl- acetat-hexan 1:9). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří ve vakuu. Pro odstranění zbývajících nečistot cínu se směs vyjme tetrahydrofuranem (10 ml) a vodným roztokem fluoridu amonného (10 hmotnostních %, 20 ml) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 2 h. Roztok se extrahuje ethylacetatem. Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením esteru ve formě olejovité kapaliny (1,30 g, 65 %).

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,67 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,69 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,30 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), ^{19}F NMR (CDCl_3 /282 MHz): d -78,27 (d, $J = 7,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 383 ($M+H$), ESHRMS m/z 400,0937 ($M+\text{NH}_4$, výpočet 400,0927).

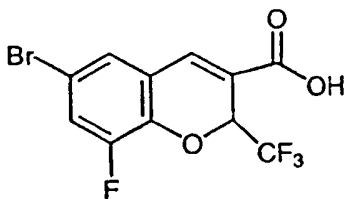
Krok 2

Příprava 6-chlor-8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Roztok esteru z kroku 1 (1,0 g, 2,6 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (5 ml) a zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (4,0 ml, 10,4 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme ethylacetatem a okyselí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Roztok se extrahuje ethylacetatem. Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením žlu-

¹H NMR (CDCl₃/300 MHz): d 7,65 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 5,63 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 3,35 (široký s, 1H), ¹⁹F NMR (CDCl₃/282 MHz): d -78,71 (d, J = 5,8 Hz).

Příklad 130



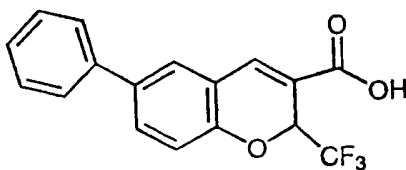
4-Brom-2-fluorfenol se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2 a teplota tání získané sloučeniny je 206 až 208 °C.

$$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD/300 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 5,87 (q, 1H, J = 6,8 \text{ Hz}).$$

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 339,9349, výpočet

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_6F_3IO_3 + 1,25 \% H_2O$ (%) - C 59,62, H 3,08, nalezeno (%) - C 59,61, H - 3,09.

Příklad 132



6-Fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

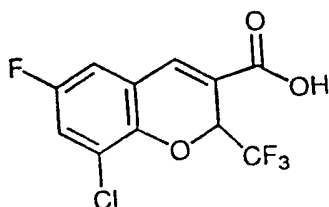
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 125 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získaného produktu je 197 až 198 °C.

^1H NMR ($CD_3OD/300$ MHz): 7,87 (s, 1H), 7,28-7,64 (m, 7H), 7,03 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,76 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 320,0604 (M^+ , výpočet 320,0660).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{17}H_{11}F_3O_3$ (%) - C 63,75, H 3,46, nalezeno (%) - C 63,56, H - 3,46.

Příklad 133



8-Chlor-6-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina

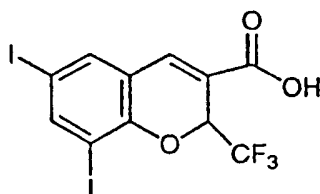
2-Chlor-4-fluorfenol se převede na sloučeninu podle
nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 2
a teplota tání získaného produktu je 240 až 241 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,77 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H,
 $J = 8,3, 2,9$), 7,14 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,9$), 5,87 (q, 1H,
 $J = 6,8\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 295,9836 (výpočet
295,9863)

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClF}_4\text{O}_3$ (%)
- C 44,54, H 1,70, nalezeno (%) - C 44,70, H - 1,73.

Příklad 134



6,8-Dijod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

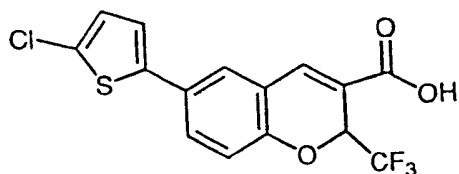
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a její teplota tání je 243 až 244 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 8,07 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 5,89 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 494,8174 (výpočet pro M-H 494,8202).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{I}_2\text{O}_3$ (%)
- C 26,64, H 1,02, nalezeno (%) - C 26,75, H - 1,06.

Příklad 135



6-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

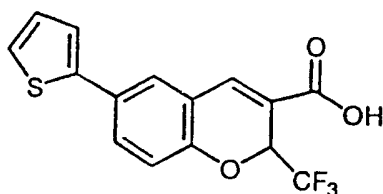
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsaného v příkladu 125 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 72, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané sloučeniny je 205 až 206 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,83 (s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J = 4,0\text{ Hz}$), 7,00 (d, 1H, $J = 8,86\text{ Hz}$), 6,93 (d, 1H, $J = 4,0\text{ Hz}$), 5,77 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 359,9810 (M^+ , výpočet 359,9835).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ (%)
- C 49,94, H 2,24, nalezeno (%) - C 50,14, H - 2,29.

Příklad 136



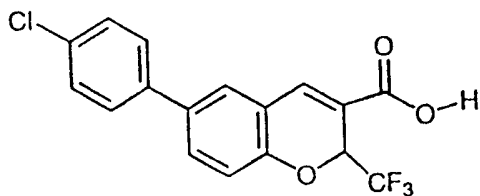
6-(2-Thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 125 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané kyseliny je 209 až 212 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,83 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 6,80-7,09 (m, 2H), 5,76 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 325,0153 (výpočet pro M-H 325,0146).

Příklad 137



6-(4-Chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

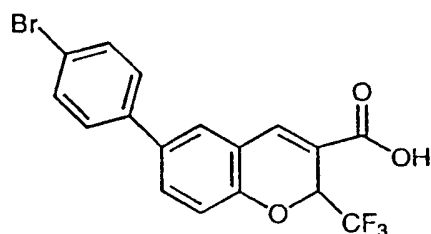
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 125 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané kyseliny je 212 až 213 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,89 (s, 1H), 7,56-7,66 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 5,77 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 353,0190 (výpočet pro M-H 353,0192).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%) - C 57,56, H 2,84, nalezeno (%) - C 57,41, H 2,82.

Příklad 138



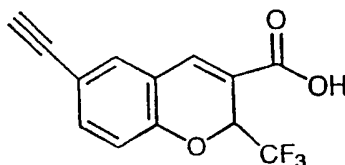
6-(4-Bromfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 126 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané kyseliny je 215 až 216 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,89 (s, 1H), 7,06-7,71 (m, 6H), 7,04-7,06 (m, 1H), 5,78 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 396,9681 (výpočet pro M-H 396,9687).

Příklad 139



6-(Ethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

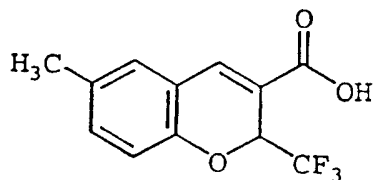
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 118 s použitím ethylesteru 6-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 24, krok 3) jako výchozí látky a teplota tání získané kyseliny je 198 až 200 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,80 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,0\text{ Hz}$), 7,41 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$), 6,97 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 5,71 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 3,06 (s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 267,0271 (výpočet pro M-H 267,0269).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3 + 1,06\% \text{ H}_2\text{O}$ (%) - C 57,60, H 2,72, nalezeno (%) - C 57,59, H 2,62.

Příklad 140



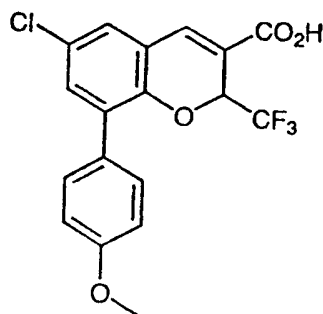
6-Methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

4-Methylsalicylaldehyd se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 1 a teplota tání získané sloučeniny je 191,8 až 193,0 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,72-7,73 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,91 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_3$ (%)
 - C 55,82, H 3,51, nalezeno (%) - C 55,89, H 3,49.

Příklad 141



6-Chlor-8-(4-methoxyfenyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

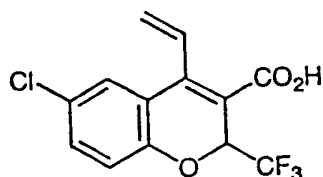
Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 126 a její teplota tání je 194,0 až 196,0 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,69 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 3,86 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 402,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$), ESHRMS m/z 383,0267 ($\text{M}-\text{H}$, výpočet 383,029796).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_4$ (%) - C 56,20, H 3,14, Cl 9,21, nalezeno (%) - C 56,08, H 3,11, Cl 9,13.

Příklad 142



6-Chlor-2-(trifluormethyl)-4-ethenyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 3-(5-chlor-2-hydroxyfenyl)-3-oxo-propionové kyseliny

Roztok lithné soli hexamethyldisilazidu (800 ml 1,0 M roztoku v tetrahydrofuranu, 800,0 mmol) se vychladí na -78 °C pod atmosférou dusíku. Po kapkách se přidává roztok 5-chlor-2-hydroxyacetofenonu (45,493 g, 266,67 mmol) v tetrahydrofuranu (130 ml) v průběhu 0,5 h. Reakční směs se udržuje na teplotě -78 °C po dobu 1 h, poté se ponechá ohřát na -10 °C na 2 h, na 0 °C na 1 h a poté se ochladí na -78 °C. Injekční stříkačkou se v jedné dávce přidá diethylkarbonat (35,54 ml, 34,65 g, 29,34 mmol). Teplota se udržuje na -78 °C po dobu 0,5 h, směs se zahřívá na teplotu místnosti po dobu 0,5 h a poté se míchá po dobu 3 h. Surová reakční směs se pečlivě vylije na směs rychle míchaného ledu (1200 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (222 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny, která začíná krystalizovat. Přidá se hexan (150 ml) a krystalizace pokračuje. Krystalický produkt se oddělí vakuovou filtrací s obdržením sloučeniny podle nadpisu (29,04 g, 45 %) ve formě hnědých krystalických jehliček o teplotě tání 71,8 až 73,1 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,63 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,6$), 6,98 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 4,25 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,98 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, 7,3 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 249 ($\text{M}+\text{Li}$),

EIHRMS m/z 242,0346 (M⁺, výpočet 242,0346).

Elementární analýza: výpočet pro C₁₁H₁₁ClO₄ (%)
- C 54,45, H 4,57, nalezeno (%) - C 54,48, H 4,62.

Krok 2

Příprava ethylesteru 2-(trifluormethyl)-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ketoester (krok 1) (19,2 g, 79,1 mmol) se přidá k trifluoracetanhydridu (67,2 ml, 49,9 g, 475,8 mmol), uhlíčitanu draselnému (44 g, 318 mmol) a toluenu (400 ml). Tato suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 35 h a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se suspenze vylije na rychle míchanou (mechanickou míchačkou) směs ledu (300 ml) a vodné kyseliny chlorovodíkové (12 N, 50 ml). Výsledná organická fáze se oddělí z čiré směsi a promyje vodou (5 x 500 ml), chloridem sodným (1 x 500 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením tuhé látky, která se vysuší za podmínek vysokého vakua. Tento vzorek se částečně rozpustí ve směsi heptanu (100 ml) a ethylacetatu (12 ml) při zahřívání na parní lázni a zfiltruje se pro odstranění nerozpustné látky. Filtrát se ponechá ochladit na teplotu místnosti s obdržením žádaného 4-oxo-4H-1-benzopyranu ve formě lehké hnědé tuhé sloučeniny (14,17 g, 56 %) o teplotě tání 106,7 až 108,6 °C. Tato látka má vhodnou čistotu pro použití v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava ethylesteru 2-(trifluormethyl)-4-oxo-dihydro-1-

-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Míchaná směs ketonu (krok 2) (6,92 g, 21,58 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) a ethanolu (50 ml) ochlazená na 0 °C se zpracuje po částech natrium-borohydridem (0,41 g, 10,79 mmol). Po 3 h se přidá další natrium-borohydrid (0,30 g, 7,93 mmol) v průběhu 1 h. Reakční směs se vylije do rychle míchaného chladného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (15 ml 12 N HCl zředěných na 300 ml). Během tohoto přidávání se tvoří sraženina, která se odděluje vakuovou filtrací a suší ve vysokém vakuu s obdržením žádaného substitovaného 4-oxo-dihydro-1-benzopyranu ve formě bílého prášku (6,92 g, 99 %) o teplotě tání 80,2 až 84,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 12,60 (široký s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,7$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,59 (q, 1H, 6,6 Hz), 4,46-4,23 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 329 ($\text{M}+\text{Li}$), EIHRMS m/z 322,0213 (M^+ , výpočet 322,0220).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{O}_4$
s 3,57 % vody (%) - C 46,67, H 3,41, nalezeno (%)
- C 46,62, H 3,14.

Krok 4

Příprava ethylesteru 6-chlor-4-(trifluormethansulfonyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Mortonova baňka o obsahu 50 ml opatřená přepážkami a nálevkou pro přidávání se naplní 2,6-di-terc.butylpyri-

dinem (1,782 g, 8,679 mmol), methylenchloridem (15 ml) a anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové (1,22 ml, 2,04 g, 7,23 mmol) s následným přidáváním po kapkách chroman-4-onu (krok 3) (2,145 g, 5,786 mmol) v methylenchloridu (12 ml) v průběhu 0,33 h. Po míchání po dobu 16 h při teplotě místnosti se reakční směs odpaří ve vakuu a zředí diethyletherem (50 ml) s obdržením suspenze. Tato suspenze se podrobí vakuové filtraci a filtrát se promyje chladným 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením žádaného triflatu ve formě světle žlutého prášku (1,45 g, 55 %) o vhodné čistotě pro použití bez dalšího čištění a o teplotě tání 79,2 až 80,4 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,40 (9s, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,92 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,47-4,32 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Krok 5

Příprava ethylesteru 6-chlor-4-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 6-chlor-4-trifluormethansulfoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (krok 4) (1,50 g, 3,30 mmol) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) v baňce s kulatým dnem o obsahu 100 ml pod atmosférou dusíku. Přidá se tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0,267 g, 0,231 mmol) a chlorid lithný (0,140 g, 3,3 mmol) a poté tributylethenylstannan (1,15 g, 3,6 mmol). Výsledný roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 18 h. Analýza GCMS ukazuje spotřebu výchozí látky. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a vylije se do 20%

roztoku fluoridu amonného (50 ml). Po míchání po dobu 1 h se přidá diethylether (100 ml) a směs se promyje vodou (2 x 50 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Surová látka se vyčistí mžikovou chromatografií na sloupci (hexanem) s obdržením esteru ve formě žluté olejovité kapaliny, která stáním krystaluje (0,760 g, 69 %) a teplota tání získané látky je 51,9 až 53,2 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,46 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,77-5,71 (m, 2H), 5,38 (dd, $J = 1,2, 17,9$ Hz), 4,32-4,26 (m, 2H), 1,33 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 333,2 (M+H), ESHRMS m/z 333,0510 (M+H, výpočet 333,050532).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (1,14 hmotn. % H_2O) (%) - C 53,53, H 3,72, Cl 10,53, nalezeno (%) - C 53,46, H 3,42, Cl 10,70.

Krok 6

Příprava 6-chlor-4-ethenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 5 (0,300 g, 0,902 mmol) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuran-ethanol-voda (10 ml, 7:2:1) a zpracuje se hydroxidem sodným (0,360 ml, 0,902 mmol 2,5 N roztoku). Získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml). Přidá se diethylether (10 ml) a směs se okyselí přídatkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se

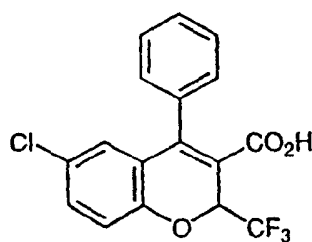
oddělí a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Etherové extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením žluté tuhé látky, která se překrystaluje ze směsi diethylether-hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (163 g, 59 %) o teplotě tání 143,0 až 145,0 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,49 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,33-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,82-5,72 (m, 2H), 5,42 (d, 1H, $J = 17,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 303,00207 (M-H, výpočet 303,003582).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$ (1,10 hmotnostních % H_2O) (%) - C 50,69, H 2,74, Cl 11,51, nalezeno (%) - C 50,57, H 2,37, Cl 11,75.

Příklad 143



6-Chlor-2-(trifluormethyl)-4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se při-

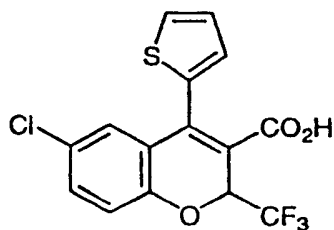
praví z ethylesteru 6-chlor-4-(trifluormethansulfonox)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 142, krok 4) s použitím způsobu podobného způsobu popsanému v příkladu 142, kroky 5 až 6 a její teplota tání je 225,5 až 226,6 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 /300 MHz): 7,46-7,39 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 3H), 6,52 (d, 1H, $J = 2,42$ Hz), 6,12 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 355,1 (M+H), ESHRMS m/z 353,0215 (M-H, výpočet pro 353,019232).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (%) - C 57,56, H 2,84, Cl 10,17, nalezeno (%) - C 57,18, H 2,66, Cl 10,17.

Příklad 144



6-Chlor-4-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina se připraví z ethylesteru 6-chlor-4-(trifluormethansulfonox)-2-

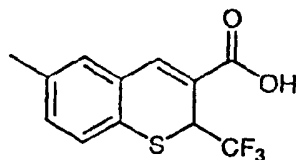
-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 142, krok 4) s použitím způsobu podobného způsobu popsanému v příkladu 142, kroky 5 až 6 a její teplota tání je 200,8 až 206,7 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,52 (dd, 1H, $J = 1,21, 5,04$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 2,42, 8,67$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J = 1,21, 3,42$ Hz), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,83 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 378 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ (%) - C 49,94, H 2,24, Cl 9,83, S 8,89, nalezeno (%) - C 50,02, H 1,98, Cl 9,34, S 8,89.

Příklad 145



6-Methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 5-methyl-2-merkaptobenzaldehydu

Tetramethylethylenediamin (TMEDA) (12,6 ml, 83,5 mmol) se přidává z injekční stříkačky k n-butyllithiu (33 ml 1,6 M roztoku v hexanu, 82,5 mmol) a roztok se ochladí na 0 °C. Přidává se roztok p-thiokresolu (4,53 g, 36,5 mmol) v cyklohexanu (40 ml) za míchání v průběhu 5 min. Výsledná hnědá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti, ochladí se na 0 °C a přidává se dimethylformamid (4,0 ml, 3,77 g, 51,6 mmol) z injekční stříkačky v průběhu 2 min. Výsledná lepivá suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,3 h. Reakční směs se přidá k 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (150 ml). Tato směs se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu elucí 10% směsí ethylacetat-hexan s obdržením 5-methyl-2-merkaptobenzaldehydu (4,47 g, 69 %) ve formě intenzivně žluté tuhé látky vhodné pro použití bez dalšího čištění.

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylové kyseliny

5-Methyl-2-merkaptobenzaldehyd (krok 1) (3,25 g, 21,3 mmol) se přidá k dimethylformamidu (5 ml) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (4,32 g, 25,7 mmol). Za míchání se přidá uhličitan draselný (3,78 g, 27,3 mmol) a reakční směs se zbarví tmavě červeně. Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h, okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zředí ethylacetatem a promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sod-

ného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina krystaluje ze směsi diethylether-petrolether s obdržením ethylesteru 6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylové kyseliny ve formě světle žluté tuhé látky (4,47 g, 69 %) o teplotě tání 93,1 až 94,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,96 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz), 4,33 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 309 ($\text{M}+\text{Li}$).

Krok 3

Příprava 6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylové kyseliny

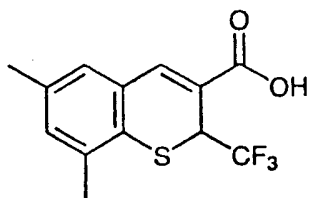
Ester z kroku 2 (0,55 g, 1,8 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (1,5 ml) a ethanolu (1,5 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (1,5 ml, 3,8 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 88 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu, okyselí 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje a překrystaluje ze směsi diethylether/petrolether s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (0,14 g, 28 %) o teplotě tání 180,8 až 184,2 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,94 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz), 2,34 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 281 ($M+Li$),
EIHRMS m/z 274,0250 ($M+$, výpočet 274,0275).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3O_2S$ (%)
- C 52,55, H 3,31, nalezeno (%) - C 52,54, H 3,35.

Příklad 146



6,8-Dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina

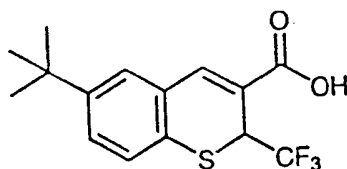
Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se
připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145
a její teplota tání (s rozkladem) je 220 až 225 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 11,5 (široký s, 1H),
7,94 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,98 (q, 1H, J =
8,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 295 ($M+Li$),
EIHRMS m/z 288,0431 ($M+$, výpočet 288,0432).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{11}F_3O_2S$ (%)
- C 54,16, H 3,85, nalezeno (%) - C 54,10, H 3,91.

Příklad 147



6-(1,1-Dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145 a její teplota tání je 183,8 až 184,6 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz 2,2 Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,94 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz), 1,34 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 334 ($M+\text{NH}_4$), ESHRMS m/z 334,1087 300 MHz).

7,52 (dd, 1H, $J = 1,21, 5,04$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 2,42, 8,67$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J = 1,21, 3,42$ Hz), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,83 (q, 1H, $J = 6,9$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 378 ($M+\text{NH}_4$).

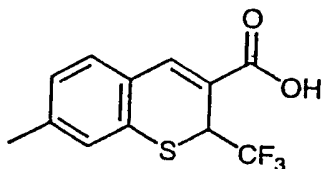
Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ (%) - C 49,94, H 2,24, Cl 9,83, S 8,89, nalezeno C 50,02, H 1,98, Cl

9,34, S 8,89.

($M+NH_4$, výpočet 334,1089).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{15}H_{15}F_3O_2S$ (%)
- C 56,95, H 4,78, nalezeno (%) - C 57,03, H 4,83.

Příklad 148



7-Methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145 a její teplota tání je 186,6 až 191,9 °C.

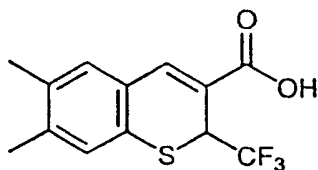
^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,96 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz 2,82 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,96 (q, 1H, $J = 5,3$ Hz), 2,36 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 273,0204 ($M-H$, výpočet 273,0197).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3O_2S$ (3,32 hmotn. % H_2O) (%) - C 50,81, H 3,57, nalezeno (%) - C 50,97,

H 3,44.

Příklad 149



6,7-Dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

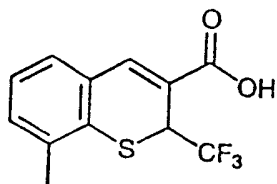
Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145 a její teplota tání je 235 až 237 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,91 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 295 ($M+\text{Li}$), EIHRMS m/z 288,0439 (M^+ , výpočet 288,0432).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ (%)
- C 54,16, H 3,85, nalezeno (%) - C 54,13, H 3,85.

Příklad 150



8-Methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

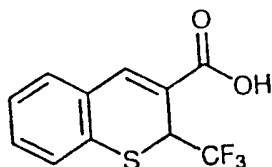
Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145 a její teplota tání je 224 až 225 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 11,60 (široký s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,21 (m, 1H), 5,05 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz), 2,38 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 292 ($\text{M}+\text{NH}_4$), ESHRMS m/z 292,0591 ($\text{M}+\text{NH}_4$, výpočet 292,0619).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ (%)
- C 52,55, H 3,31, nalezeno (%) - C 52,63, H 3,38.

Příklad 151



2-(Trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina

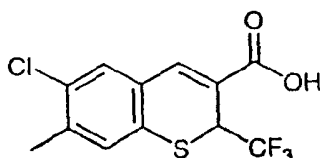
Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 145 a její teplota tání je 187 až 190 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,01 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 4,98 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 259,0070 (M-H, výpočet 259,0041).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$
(%) - C 50,77, H 2,71, nalezeno (%) - C 50,75, H 2,78.

Příklad 152



6-Chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava N,N-dimethyl-O-(4-chlor-2-formyl-5-methylfenyl)-thiokarbamatu

Směs 5-chlor-4-methylsalicylaldehydu (12,96 g, 76,0 mmol) a triethylaminu (11,58 g, 114,4 mmol) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (15 ml), zpracuje se N,N-dimethylthiokarbamoylchloridem (11,25 g, 91,0 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 16 h. Reakční směs se zpracuje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a zfiltruje se s obdržením oranžové tuhé látky. Tato tuhá látka se rozpustí v ethylacetatu, promyje se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu s obdržením hnědé tuhé látky (16,79 g), která se překrystaluje ze směsi diethylether/hexan s obdržením O-arylthiokarbamatu ve formě hnědé tuhé látky (4,92 g, 25 %).

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 9,96 (s, 1H), 7,80 (s,

1H), 7,19 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Krok 2

Příprava N,N-dimethyl-S-(4-chlor-2-formyl-4-methylfenyl)-thiokarbamatu

O-Arylthiokarbamat (krok 1) (4,92 g, 19,1 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylanilinu (25 ml) a míchá se při teplotě 200 °C po dobu 1,5 h. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do směsi 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (200 ml) a ledu. Filtrace poskytuje hnědou polotuhou látku, která se rozpustí v ethylacetatu, promyje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením S-arylthiokarbamatu ve formě hnědé olejovité kapaliny (3,80 g, 77 %), která se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 3

Příprava ethylesteru 6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylové kyseliny

S-Arylthiokarbamat (krok 2) (3,80 g, 14,7 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (16,5 ml, 34,2 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 0,9 h. Reakční směs se zředí diethyletherem a promyje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením surového substituovaného 2-merkaptobenzaldehydu ve formě hnědé olejovité kapaliny (2,82 g). Tato olejovitá kapalina

se přidá k dimethylformamidu (10 ml) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (3,89 g, 23,1 mmol). Za míchání se přidá uhličitan draselný (3,23 g, 23,4 mmol) a reakční směs se zbarví tmavě červeně. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 14,5 h, okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem. Výsledná organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu s obdržením žluté tuhé látky (6,36 g), která se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 4

Příprava 6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 3 (2,02 g, 6,0 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml), zpracuje se 2,5 N roztokem hydroxidu sodného (5,5 ml, 13,8 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 4,8 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu a okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové s obdržením suspenze. Tuhá látka se oddělí filtrací a překrystaluje se ze směsi ethanol-voda s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (0,20 g, 11 %) o teplotě tání 240,5 až 241,7 °C.

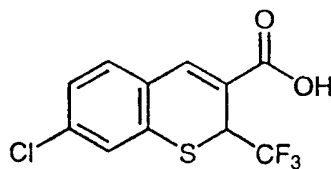
^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,99 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz), 2,39 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 307 (M-H, FABHRMS m/z 306,9831 (M-H, výpočet 306,9807).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$ (%)

- C 46,69, H 2,61, Cl 11,48, nalezeno (%) - C 46,78, H 2,61, Cl 11,41.

Příklad 153



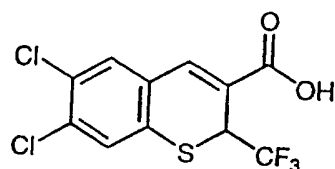
7-Chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 152 a její teplota tání je 225,7 až 227,3 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz 2,0 Hz), 5,04 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 292,9646 (M-H, výpočet 292,9651).

Příklad 154



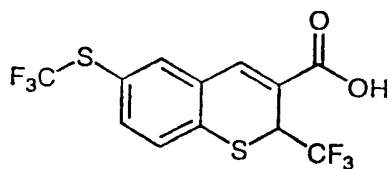
6,7-Dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 152 a její teplota tání je 262,5 až 263,5 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,09 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 326,9242 (M-H, výpočet 326,9261).

Příklad 155



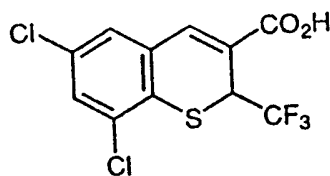
2-(Trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 152 a její teplota tání je 129,3 až 132,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 8,10 (s, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,09 (q, 1H, $J = 8,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 358,9630 (M-H, výpočet 358,9635).

Příklad 156



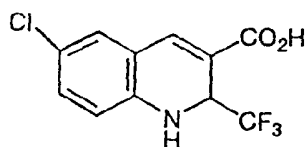
6,8-Dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Tato 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 152 a její teplota tání je 217,9 až 220,3 °C.

¹H NMR (acetone-d₆/300 MHz): 12,50-11,20 (široký s, 1H výměna), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,23 (q, 1H, J = 8,5 Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESLRMS m/z 327 (M-H), ESHRMS m/z 326,9272 (M-H, výpočet 326,9261).

Příklad 157



6-Chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Krok 1

Příprava 2-amino-5-chlorbenzaldehydu

2-Amino-5-chlorbenzylalkohol (4,8 g, 30 mmol) a aktivovaný oxid manganičitý (21 g, 240 mmol) se vaří pod zpětným chladičem v chloroformu (100 ml) po dobu 1 h. Získaná směs se ponechá ochladit, zfiltruje se infusoriovou hlinkou a odpaří ve vakuu s obdržením 2-amino-5-chlorbenzaldehydu ve formě tmavé tuhé látky (4,14 g, 81 %) o teplotě tání 74 až 76 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz).

Krok 2

Příprava ethylesteru 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylatu

2-Amino-5-chlorbenzaldehyd z kroku 1 (15,0 g, 96 mmol), bezvodý uhličitán draselný (27,6 g, 200 mmol) a ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (34 ml, 200 mmol) se smíchají s bezvodým dimethylformamidem (60 ml) a směs se zahřívá při teplotě 100 °C po dobu 7 h. Výsledná směs se ponechá ochladit a rozdělí se mezi ethylacetat (200 ml) a vodu (200 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (1 x 100 ml). Ethylacetatové extrakty se spojí a promyjí roztokem chloridu sodného (1 x 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením tmavé olejovité kapaliny, která stáním tuhne. Tuhá látka se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel, ethylacetat-hexan, 1:9). Frakce obsahující požadovaný produkt se spojí, odpaří ve vakuu a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetat-hexan s obdržením ethylesteru 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (16,36 g, 56 %) o teplotě tání 132,6 až 134,2 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,61 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,10 (q, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,55 (široký s, 1H), 4,23 (m, 2H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABHRMS m/z 306,0468 ($\text{M}+\text{H}^+$, výpočet 306,0509).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{11}NO_2F_3Cl$ (%) - C 51,08, H 3,63, N 4,58, nalezeno (%) - C 50,81, H 3,49, N 4,72.

Krok 3

Příprava 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 2 (1,7 g, 5,6 mmol) a 2,5 N roztok hydroxidu sodného (4,4 ml, 11 mmol) se smísí v tetrahydrofuranu (25 ml), methanolu (10 ml) a vodě (25 ml). Po míchání přes noc se směs odpaří ve vakuu pro odstranění tetrahydrofuranu a methanolu. Zbývajících vodný roztok se extrahuje diethyletherem (2 x 100 ml). Výsledná vodná vrstva se okyselí 2 N roztokem HCl, čímž se oddělí olejovitá fáze. Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu, elucí směsí ethylacetat-hexan (1:1). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje dichlormethanem a zfiltruje s obdržením 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (0,645 g, 41 %) o teplotě tání 187,8 až 188,8 °C.

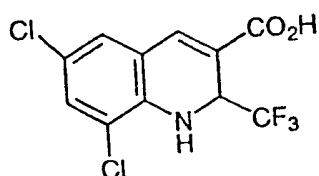
^1H NMR (aceton- d_6 , 300 MHz): 7,69 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,60 (široký s, 1H), 5,20 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 276,0040 (M-H, výpočet 276,0039).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_7NO_2F_3Cl + 2,6$ % H_2O (%) - C 46,39, H 2,98, N 4,92, nalezeno (%)

- C 45,99, H 2,54, N 4,85.

Příklad 158



6,8-Dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

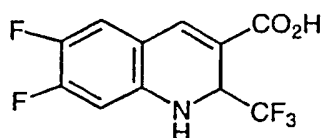
Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 157 a její teplota tání je 223,4 až 225,7 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 , 300 MHz): 7,82 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,53 (široký s, 1H), 5,40 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 309,9657 (M-H, výpočet 309,9649).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_3\text{Cl}_2$ (%)
- C 42,34, H 1,94, N 4,49, nalezeno (%) - C 42,20, H 1,74, N 4,52.

Příklad 159



6,7-Difluor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylová kyselina

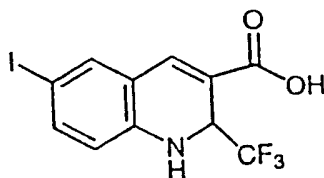
Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 157 a její teplota tání je 186,6 až 188,9 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 , 300 MHz): 7,79 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,64 (široký s, 1H), 5,21 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 278,0262 (M-H, výpočet 278,0240).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_5 + 1,58$
 % H_2O (%) - C 46,58, H 2,31, N 4,94, nalezeno (%)
 - C 46,20, H 2,07, N 4,54.

Příklad 160



Krok 1

Směs 5-jod-2-aminobenzaldehydu (24,0 g, 96,7 mmol), diazabicyklo[2.2.2]undec-7-enu (32,2 g, 212,0 mmol) a ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (35,7 g, 212,0 mmol) v 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu (48 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 8 h. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do směsi ethylacetat-hexan (1:1, 500 ml). Směs se extrahuje 2,5 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 200 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (2 x 200 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Výsledná tmavě žlutá olejovitá kapalina se rozpustí v hexanu (100 ml) a stáním vznikají jemné žluté krystaly. Vakuová filtrace této suspenze poskytuje ethylester 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě jemných žlutých krystalů (19,3 g, výtěžek 50 %) o teplotě tání 137 až 138 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,62 (s, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 8,2$ Hz), 5,36 (široký s, 1H), 5,11 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,25-4,35 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 395,9716 (M-H, výpočet 395,9708).

Krok 2

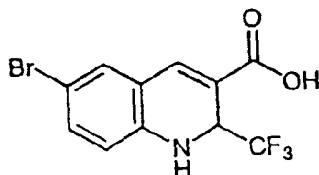
Příprava 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylové kyseliny

Hydrolýza esteru (krok 1) se provede způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 157, krok 3 s obdržením karboxylové kyseliny o teplotě tání 188 až 192 °C.

^1H NMR (CD_3OD /300 MHz): 7,668 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,01 (q, 1H, $J = 7,5$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 367,9401 (M, výpočet 367,9395).

Příklad 161



1,2-Dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chino-
linkarboxylová kyselina



Krok 1

Příprava kyseliny 2-amino-5(trifluormethoxy)benzoové

5-(Trifluormethoxy)isatin (15,0 g, 65 mmol) a pevný hydroxid draselný (4 g) se smísí ve vodě (35 ml) a vychladí na 0 °C. Za energického míchání se po kapkách přidává 30% vodný roztok peroxidu vodíku (11,7 g), pevný hydroxid draselný (5,8 g) a voda (80 ml) při udržování teploty pod 10 °C. Po míchání po dobu 1 h při teplotě 0 °C se přidá po kapkách ledová kyselina octová (22 ml) a přitom se tvoří pěna a sraženina. Směs se míchá přes noc a zfiltruje se s obdržením kyseliny 2-amino-5-trifluormethoxybenzoové ve formě jantarově zbarvené tuhé látky (12,5 g, 87 %). Malé množství se překrystaluje ze směsi ethylacetat-hexan s obdržením jantarových jehliček pro rozbor a zbývající sloučenina se použije bez dalšího čištění. Její teplota tání je 142,5 až 144,2 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,98 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,40 (široký s, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3\text{F}_3$ (%)
- C 43,45, H 2,73, N 6,33, nalezeno (%) - C 43,40, H 2,65, N 6,35.

Krok 2

Příprava 2-amino-5-(trifluormethoxy)benzylalkoholu

Kyselina 2-amino-5-trifluormethoxybenzoová (2,0 g, 9,0 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidává po kapkách ke komplexu boran-methylsulfid (1,5 ml, 15,0 ml) v tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem

přes noc a ponechá se ochladit. Po kapkách se přidává 30% roztok vodného peroxidu vodíku (0,5 ml), 2,5 N roztok hydroxidu sodného (0,5 ml) a voda (10 ml) a reakční směs se míchá po dobu 0,5 h. Po zředění diethyletherem (50 ml) se organická vrstva promyje 0,1 M vodným roztokem natrium-metabisulfitu (2 x 10 ml) a 2,5 N vodným roztokem hydroxidu (2 x 10 ml). Organická vrstva se dále zředí hexanem (50 ml) a promyje roztokem chloridu sodného (2 x 20 ml), vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu s poskytnutím jantarové zbarvené olejovité kapaliny (1,9 g), která tuhne. Tuhá látka se překrystaluje ze směsi ethylacetat-hexan s obdržením 2-amino-5-trifluormethoxybenzylalkoholu ve formě světle jantarové tuhé látky (1,44 g, 77 %) o teplotě tání 75,9 až 77,6 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,00 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,05 (s, 2H), 3,25 (široký s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 208,0592 ($M+H^+$, výpočet 208,0585).

Elementární analýza: výpočet pro $C_8H_8NO_2F_3$ (%)
- C 46,39, H 3,89, N 6,76, nalezeno (%) - C 46,61, H 3,79,
N 6,71.

Krok 3

příprava 2-amino-5-(trifluormethoxy)benzaldehydu

2-Amino-5-trifluormethoxybenzylalkohol z kroku 2 (9,7 g, 47 mmol) a oxid manganičitý (21 g, 240 mmol) se vaří pod zpětným chladičem v chloroformu (200 ml) po dobu 1 h. Směs se ponechá ochladit a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve

vakuu s obdržením jantarové olejovité kapaliny (8,2 g), která tuhne. Tato olejovitá kapalina se destiluje v baňkové aparatuře při 50 °C (0,1 mm) s obdržením žluté tuhé látky (7,2 g). Tuhá látka se překrystaluje z hexanu s obdržením žádaného 2-amino-5-(trifluormethoxy)benzaldehydu ve formě žlutých krystalů (4,4 g, 46 %) o teplotě tání 42 až 44 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9,81 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 205,0328 (M^+ , výpočet 205,0350).

Krok 4

Příprava ethylesteru 1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

2-Amino-5-(trifluormethoxy)benzaldehyd z kroku 3 (5,3 g, 26 mmol), bezvodý uhličitán draselný (6,9 g, 50 mmol) a ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (7,7 ml, 50 mmol) se smísí s bezvodým dimethylformamidem (50 ml) a směs se zahřívá při teplotě 90 °C po dobu 6 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a rozdělí se mezi ethylacetat (200 ml) a vodu (200 ml). Vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetatem (100 ml). Ethylacetatové extrakty se spojí a promyjí roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny (9,6 g). Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat-hexan (1:1). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, odpaří ve vakuu a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetat-hexan s obdržením ethylesteru 1,2-dihydro-6-

-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (4,05 g, 32 %) o teplotě tání 123 až 125 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,65 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (široký s, 1H), 4,28 (m, 2H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 356,0698 (M-H, výpočet 356,0721).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{F}_6$ (%) - C 47,34, H 3,12, N 3,94, nalezeno (%) - C 47,37, H 3,04, N 3,93.

Krok 5

Příprava 1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Ethylester 1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny z kroku 4 (880 mg, 2,5 mmol) a 2,5 N vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) se smíchají v methanolu (15 ml) a vodě (15 ml). Roztok se zahřívá na parní lázni po dobu 2 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a extrahuje se diethyletherem (50 ml). Vodná vrstva se okyselí (pH 1) 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem (2 x 50 ml). Spojené ethylacetatové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina krystaluje z chladné směsi dichlormethan-hexan s obdržením 1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žlu-

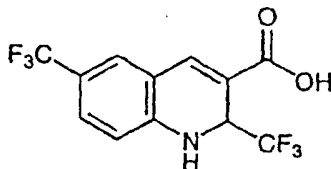
tých jehliček (0,727 g, 89 %) o teplotě tání 127,7 až 128,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,13 (m, 1H), 4,62 (široký s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 326,0252 (M-H, výpočet 326,0252).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3\text{F}_6$ (%)
- C 44,05, H 2,16, N 4,28, nalezeno (%) - C 43,89, H 2,04, N 4,24.

Příklad 163



6-(Trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava N-(4-trifluormethylfenyl)-2,2-dimethylpropanamidu

Roztok dichlormethanu (200 ml), 4-aminobenzotrifluo-

ridu (32,0 g, 199 mmol) a triethylaminu (40 g, 396 mmol) se ochladí na 0 °C pod atmosférou suchého dusíku. Po kapkách se přidává trimethylacetylchlorid (32,9 g, 273 mmol) v průběhu 2 h s udržováním teploty pod 10 °C. Po přidání se směs ponechá ohřát nad teplotu místnosti v průběhu 2 h. Reakční směs se promyje vodou (2 x 200 ml), nasyceným roztokem chlo-ridu amonného (2 x 200 ml), vysuší se síranem sodným a zfil-truje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu s obdržení bílé tuhé látky, N-(4-trifluormethylfenyl)-2,2-dimethylpropan-amidu (48,0 g, 98 %) o teplotě tání 157 až 159 °C.

¹H NMR (CDCl₃/300 MHz): 7,61 (ab, 4H, J = 8,7, delta ν = 28,6 Hz), 7,47 (široký s, 1H), 1,33 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 246,1123 ($M+H^+$, výpočet 246,1106).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_{14}F_3NO$ (%) - C 58,77, H 5,75, N 5,71, nalezeno (%) C - 58,28, H 5,79, N 5,65.

Krok 2

Příprava N-[2-formyl-4-(trifluormethyl)fenyl]]-2,2-dimethyl-
propanamidu

Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o obsahu 1 litr vybavená vyrovnávací přidávací nálevkou, magnetickým míchadlem a zařízením pro sledování teploty se naplní N-(4-trifluor-methylfenyl)-2,2-dimethylpropanamidem (10,13 g, 41,4 mmol) a bezvodým tetrahydrofuranem (150 ml). Reakční směs se vychladí na -78 °C pod atmosférou dusíku s následným pomalým přidáváním n-butyllithia (50 ml, 2,5 M roztok v hexanu, 124

mmol) v průběhu 0,5 h tak, aby teplota reakční směsi nevystoupila nad 65 °C. Obsah se udržuje při teplotě -78 °C po dobu 1 h, při 0 °C po dobu 2 h a poté se ochladí zpět na -78 °C. Přidá se nadbytek N,N-dimethylformamidu (100 ml, 1,37 mol). Obsah se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 2 h. Přidá se vodný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové do dosažení pH 1. Reakční směs se promyje vodou (2 x 200 ml), nasyceným roztokem chloridu amonného (2 x 200 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením žluté tuhé látky. Produkt se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel, 10 % ethylacetatu, 90 % hexanu) s obdržením při odpaření příslušných frakcí N-(2-formyl-4-trifluormethylfenyl)-2,2-dimethylpropanamidu ve formě tuhé látky (7,36 g, 65 %) o teplotě tání 69 až 73 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 11,5 (široký s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,83 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 274,1060 ($\text{M}+\text{H}^+$, výpočet 274,1055).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ (%)
 - C 57,14, H 5,16, N 5,13, nalezeno (%) - C 57,15, H 5,43, N 5,01.

Krok 3

Příprava ethylesteru 6-(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

K suspenzi N-(2-formyl-4-(trifluormethylfenyl)-2,2-

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,67 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,62 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,60 (široký s, 1H), 4,32 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{13}H_{11}F_3NO_2$ (%)
- C 49,57, H 3,27, N 4,13, nalezeno (%) - C 49,23, H 2,81,
N 3,93.

Příprava ethylesteru 6-trifluormethyl-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

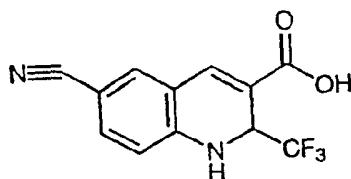
Ethylester 6-trifluormethyl-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny z kroku 3 (45 mg, 0,13 mmol) se suspenduje ve směsi methanol-tetrahydrofuran-

-voda (10 ml, 7:2:1). Přidá se hydroxid lithný (24 mg, 0,52 mmol) a směs se mírně vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové do dosažení pH 1. Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu s obdržením suspenze surové žluté tuhé látky. Přidá se diethylether (20 ml) a roztok se promyje vodou (2 x 20 ml), nasyceným roztokem síranu amonného (2 x 20 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením 6-trifluormethyl-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (0,041 g, 0,132 mmol, 99 %) o teplotě tání 150 až 156 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,17 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 310,0307 (M-H výpočet 310,0303).

Příklad 164



6-Kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)- -3-chinolinkarboxylové kyseliny

Z N,N-dimethylformamidu (5 ml) se odstraní vzduch promýváním proudem dusíku po dobu 30 min v tříhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené chladičem, zařízením pro sledování teploty, zařízením pro promývání proudem dusíku a zahřívacím pláštěm. Ethylester 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin- karboxylové kyseliny (příklad 158) (0,522 g, 1,32 mmol) a kyanid zinečnatý (0,102 g, 0,792 mmol) se přidají k N,N-dimethylformamidu a směs se energicky míchá po dobu 10 min. Přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,068 g, 0,53 mmol) a směs se jemně zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 2 h pod atmosférou dusíku. Přidá se ethylacetat (20 ml) a následuje extrakce vodným 2 N roztokem hydroxidu amonného (2 x 10 ml), vodou (2 x 10 ml), nasyceným roztokem chloridu amonného (2 x 10 ml), vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla ve vakuu s obdržením žluté tuhé látky. Tento produkt se čistí mžikovou chromatografií (silikagel, směs ethylacetat-hexan 3:1) s obdržením po odpaření příslušných frakcí ethylesteru 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (188 mg, 48 %) o teplotě tání 211 až 212 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,68 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,69 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,22 (m, 1H), 4,98 (široký s, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 314,1147 (M-NH_4^+ , výpočet 314,1116).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$ (%)
- C 56,76, H 3,74, N 9,46, nalezeno (%) - C 56,44, H 4,03,
N 9,29.

Krok 2

Příprava 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin- karboxylové kyseliny

K suspenzi ethylesteru 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (140 mg, 0,45 mmol) ve směsi methanol-tetrahydrofuran-voda (10 ml, 7:2:1) se přidá hydroxid lithný (76 mg, 0,91 mmol) a směs se mírně vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Dále se směs ochladí na teplotu místnosti a přidává se vodný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové do dosažení pH 1. Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu s obdržením suspenze surové žluté tuhé látky. Přidá se diethylether (20 ml) a roztok se promyje vodou (2 x 20 ml), nasyceným roztokem síranu amonného (2 x 20 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté tuhé látky (116 mg, 95 %) o teplotě tání 238 až 240 °C.

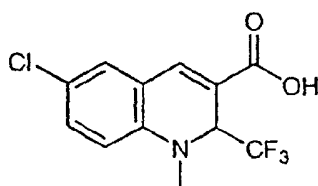
^1H NMR ($CD_3OD/300$ MHz): 7,75 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,19 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 267,0405 (M-H, výpočet 267,0381).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$ (%)
- C 53,74, H 2,63, N 10,45, nalezeno (%) - C 53,99, H 2,89,

N 10,19.

Příklad 165



6-Chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava ethylesteru 6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Ethylester 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (příklad 157, krok 2) (1,28 g, 4,21 mmol), tetrabutylamoniumjodid (0,36 g, 0,92 mmol) a vodný roztok hydroxidu sodného (50 %, 2 ml) se energicky míchá v methylenchloridu (40 ml). Ke tmavě oranžové směsi se přidává dimethylsulfat (2,12 g, 16,84 mmol) injekční stříkačkou v průběhu 2 h. Přidá se hexan (5 ml) a roztok se promyje vodou (2 x 20 ml), nasyceným roztokem chloridu amonného (2 x 20 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením surového esteru ve formě žluté tuhé látky. Tato tuhá látka se vyčistí mžikovou chromatografií (silikagel) 50 g, směsí ethylacetat-hexan 1:19)

s obdržením při zahuštění příslušných frakcí ethylesteru 6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (1,2 g, výtěžek 90 %) o teplotě tání 118 až 120 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,71 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,77-6,74 (m, 1H), 5,12 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 4,44-4,22 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 320,0701 (M-H, výpočet 320,0665).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Cl}$ (%) - C 52,60, H 4,10, N 4,38, nalezeno (%) - C 52,57, H 4,14, N 4,32.

Krok 2

Příprava 6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Ethylester 6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (1,21 g, 3,78 mmol) se suspenduje ve směsi methanol-tetrahydrofuran-voda (20 ml, 7:2:1). Přidá se hydroxid lithný (0,262 g, 6,24 mmol) a směs se jemně zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidává se 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové do dosažení pH 1. Organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu s obdržením suspenze surové žluté tuhé látky. Přidá se diethylether (20 ml) a výsledný roztok se promyje vodou (2 x 20 ml), nasyceným roztokem chloridu amonného (2 x 20 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením produktu ve formě

^2H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,69 (d, 1H, $J = 2,5\text{ Hz}$), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, $J = 9,5, 2,5\text{ Hz}$), 5,13 (q, 1H, $J = 7,0$), 3,16 (s, 3H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{12}H_9F_3NO_2Cl$ (%)

- C 49,42, H 3,11, N 4,80, Cl 12,16, nalezeno (%)
- C 49,88, H 3,29, N 4,59, Cl 12,42.

Clc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2Cc4ccc(cc4)C(F)(F)F)C(F)(F)F(=O)O

Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 229 až 231 °C.

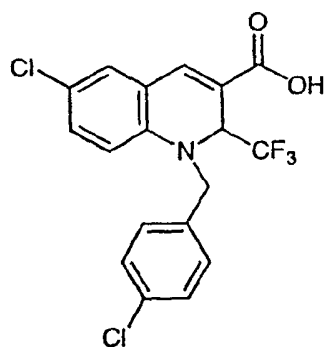
$$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD/300 MHz): 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J =$$

2,4), 7,13 (dd, 1H, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 5,27 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 4,90 (ab, 2H, J = 16,7 Hz, $\Delta\nu = 95,2$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie EIHRMS m/z 434,0401 (výpočet pro M-H 434,0383).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{19}H_{14}F_6NO_2Cl$ (%) - C 52,13, H 3,22, N 3,22, nalezeno (%) - C 52,36, H 2,91, N 3,21.

Příklad 167



6-Chlor-1-[(4-chlorfenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 250 až 253 °C.

^1H NMR ($CD_3OD/300$ MHz): 7,74 (s, 1H), 7,32-7,13 (m,

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 400,0105 (M-H, výpočet 400,0119).

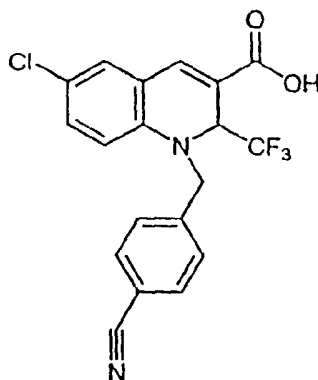
COc1ccc(cc1)CN2C(=O)C(=O)C3=C(C(F)(F)F)C=C(C4=CC=CC=C4Cl)C=C5C3=CC=CC=C52

Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 196 až 197 °C.

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 396,0625 (M-H, výpočet 396,0614).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{19}H_{14}F_6NO_2Cl$ (%)
 - C 52,13, H 3,22, N 3,22, nalezeno (%) - C 52,36, H 2,91,
 N 3,21.

Příklad 169



6-Chlor-1-[(4-kyanofenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 258 až 260 °C.

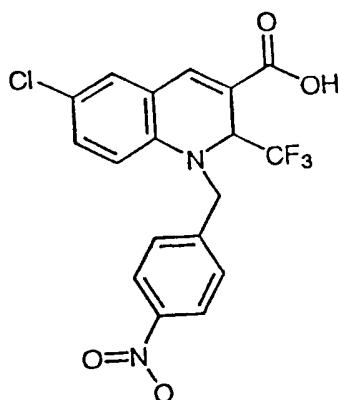
^1H NMR ($CD_3OD/300$ MHz): 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,7$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,31 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,94 (ab, 2H, $J = 17,1$, $\Delta \nu = 91,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 391,0443 (M-H,

výpočet 391,0461).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{19}H_{12}F_3N_2O_2Cl + 0,53 \% H_2O$ (%) - C 57,79, H 3,55, N 7,09, nalezeno (%) - C 57,26, H 3,17, N 6,78.

Příklad 170



6-Chlor-1,2-dihydro-1-[(4-nitrofenyl)methyl]-2-(trifluoromethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

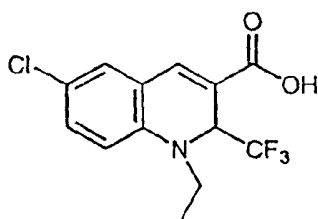
Tto 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 225 až 228 °C.

^1H NMR (CD_3OD -3 % TFA/300 MHz): 8,14 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,77 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 5,27 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,93 (ab, 2H, $J = 17,2$ Hz, $\delta \nu = 95,0$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 411,0327 (M-H,

výpočet 411,0359).

Příklad 171



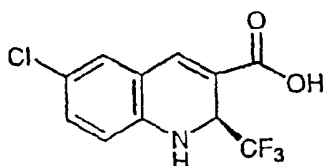
6-Chlor-1,2-dihydro-1-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-karboxylová kyselina

Tato 1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 165 a její teplota tání je 201 až 202 °C.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/300\text{ MHz}$): 7,67 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 5,21 (q, 1H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie ESHRMS m/z 304,0360 (M-H, výpočet 304,0352).

Příklad 172



(S)-6-Chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolin-
karboxylová kyselina

K roztoku 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (příklad 157) (6,75 g, 24,3 mmol) v ethylacetatu (25 ml) se přidá (S)-(-)- α -methylbenzylamin (1,50 g, 12,2 mmol). K výslednému roztoku se přidá hexan (50 ml) za míchání. Míchání se přeruší a reakce se ponechá probíhat za statických podmínek při teplotě místnosti po dobu 16 h a v průběhu této doby se vytvářejí žluté krystaly. Tyto krystaly se oddělí a promyje směsí ethylacetat-hexan (100 ml, 1:2). Výsledná žlutá tuhá látka (932 mg) se rozpustí v ethylacetatu (20 ml) a extrahuje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 10 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. (S)-6-Chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina se obdrží jako žlutá tuhá látka (648 mg, výtěžek 10 %) o teplotě tání 173 až 176 °C.

¹H NMR (acetone-d₆, 300 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0, J = 2,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,60 (široký s, 1H), 5,20 (m, 1H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_7NO_3F_3Cl$ (%)



De:

(七)

21,1 h. Přidá se 3 N roztok kyseliny chlorovodíkové, provede se extrakce ethylacetatem, promytí vodou, roztokem chloridu sodného, vysušení síranem hořečnatým a odpaření ve vakuu s obdržením hnědé olejovité kapaliny (1,02 g). Tato olejovitá kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu elucí 10% směsí ethylacetat/hexan s obdržením hnědé olejovité kapaliny (0,77 g, 58 %).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$): 7,72 (d, 1H, $J = 3,4 \text{ Hz}$), 7,34 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,5 \text{ Hz}$), 5,71 (q, 1H, $J = 6,8 \text{ Hz}$), 4,83 (q, 1H, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 4,33 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 0,11 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 443 ($M+H$).

Krok 2

Příprava 6-(1-hydroxy-2,2,2-trifluorethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

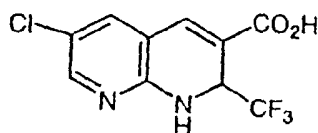
Ester z kroku 1 (0,15 g, 0,34 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml) a ethanolu (2 ml), zpracuje se 2,5 N NaOH (1 ml, 2,5 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18,6 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu, okyselí se 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, extrahuje ethylacetatem, promyje 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením žluté olejovité kapaliny, které se překrystaluje ze směsi ethylacetat/hexan s obdržením bílé tuhé látky (0,03 g, 25 %) o teplotě tání 114 až 120 °C.

^1H NMR (aceton- $d_6/300 \text{ MHz}$): 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, $J = 8,2 \text{ Hz}$, $2,0 \text{ Hz}$), 7,11 (d, 1H, $J =$

8,3 Hz), 5,87 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 5,24 (q, 1H, J = 7,0 Hz).

Hmotnostní spektrometrie FABLRMS m/z 341 (M-H),
ESHRMS m/z 341,0241 (M-H, výpočet 341,0249).

Příklad 174



6-Chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]napthyridin-3-
-karboxylová kyselina

Krok 1

Příprava N-[5-chlorpyridin-2-yl]-2,2-dimethylpropanamidu

K 2-amino-5-chlorpyridinu (10,0 g, 0,078 mol)
(Aldrich) a triethylaminu (12 ml, 0,086 mol) v methylenchlo-
ridu (200 ml) se při teplotě 0 °C přidává po kapkách trime-
thylacetylchlorid v methylenchloridu (15 ml). Reakční směs
se ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc.
Výsledná směs se promyje vodou, roztokem chloridu sodného
a vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje. Odpaření filtrá-

tu ve vakuu poskytuje bezbarvou olejovitou kapalinu (19,2 g). Tato olejovitá kapalina se rozpustí v hexanu a ochladí, čímž dojde k vysrážení tuhé látky. Tato tuhá látka se oddělí filtrací s obdržením amidu ve formě bílé tuhé látky (14,96 g, 90 %) o teplotě tání 51,4 až 53,4 °C.

 ^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 8,25-8,15 (m, 2H), 8,00 (široký s, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_{10}H_{13}N_2OCl$ (%) - C 56,47, H 6,16, N 13,17, nalezeno (%) - C 56,72, H 6,34, N 12,88.

Krok 2

Příprava N-[5-chlor-3-formylpyridin-2-yl]-2,2-dimethyl-
propanamidu

K vychlazenému (-78 °C) míchanému roztoku amidu (krok 1) (5,0 g, 0,024 mol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidává po kapkách terc.butyllithium (1,7 M roztok v pentanu, 32,4 ml, 0,055 mol). Po kapkách se přidává dimethylformamid (2,3 ml, 0,03 mol) při teplotě -78 °C v průběhu 3 h a reakční směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se ledová voda (200 ml) a provede se extrakce ethylacetatem. Výsledná organická fáze se suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na objem 20 ml. Vysráží se bílá tuhá látka, která se oddělí filtrací s obdržení formylovaného produktu (3,24 g, 56 %) o teplotě tání 168,7 až 170,8 °C.

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{/300 MHz): 10,60 (široký s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).$$

Elementární analýza: výpočet pro $C_{11}H_{13}N_2O_2Cl$ (%) - C 54,89, H 5,44, N 11,64, nalezeno (%) - C 54,87, H 5,42, N 11,40.

Krok 3

Příprava 2-amino-5-chlor-3-formylpyridinu

Produkt z kroku 2 (2,7 g, 11 mmol) a 3 N roztok kyseliny chlorovodíkové (50 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a odpaří se ve vakuu s obdržením světla žluté tuhé látky (2,1 g). Tato tuhá látka se rozdělí mezi ethylacetat a 2,5 N roztok hydroxidu sodného. Ethylacetatová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením tuhé látky (1,7 g). Tato tuhá látka se překrystaluje z ethylacetatu s obdržením žádaného substituovaného pyridinu ve formě žlutých jehliček (1,2 g, 68 %) o teplotě tání 176,1 až 177,3 °C.

^1H NMR ($CDCl_3$ /300 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,75 (široký s, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro $C_6H_5N_2OCl$ (%) - C 46,03, H 3,22, N 17,89, nalezeno (%) - C 45,90, H 3,24, N 17,80.

Krok 4

Příprava ethylesteru 6-chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]nafthyridin-3-karboxylové kyseliny

Substituovaný pyridin z kroku 3 (1,7 g, 11 mmol),

bezvodý uhličitan draselný (3,0 g, 22 mmol) a ethylester kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonové (3,3 ml, 22 mmol) se smísí v bezvodém dimethylformamidu (20 ml) a směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 2 h. Reakční směs se ponechá ochladit na teplotu místnosti a rozdělí se mezi ethylacetat (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetatem (100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu s obdržením voskovité jantarově zbarvené tuhé látky. Tato tuhá látka se trituruje diethyletherem s obdržením esteru ve formě žluté tuhé látky (613 mg, 18 %). Malé množství se překrystaluje z ethylacetatu pro obdržení analytických údajů. Teplota tání je 180,1 až 181,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3 /300 MHz): 7,99 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,00 (široký s, 1H), 5,33-5,20 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 3H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$ (%) - C 47,00, H 3,29, N 9,13, nalezeno (%) - C 46,83, H 3,03, N 9,18.

Krok 5

Příprava 6-chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]-nafthyridin-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 4 (1,3 g, 4,4 mmol) a 2,5 N roztok hydroxidu sodného (3,5 ml, 9 mmol) se smísí s tetrahydrofuranem (25 ml), methanolem (10 ml) a vodou (25 ml). Směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 4 h, ponechá se ochladit na teplotu místnosti a odpaří se ve vakuu pro odstranění tetrahydrofuranu a methanolu. Výsledný vodný roztok se promyje

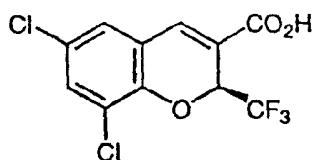
03 000000

diethyletherem (2 x 100 ml). Vodná fáze se okyselí 3 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vysráží se žlutá tuhá látka (1,1 g). Tato tuhá látka se trituruje směsí ethanol-aceton a oddělí se filtrací za odsávání s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (276 mg, 23 %) o teplotě tání 287,4 až 288,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 11,50 (široký s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (široký s, 1H), 5,42-5,30 (m, 1H).

Elementární analýza: výpočet pro $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$ (%)
- C 43,11, H 2,17, N 10,05, nalezeno (%) - C 42,88, H 2,03, N 10,06.

Příklad 175



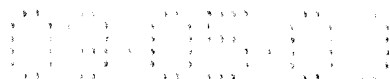
(S)-6,8-Dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

6,8-Dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina (příklad 32) (300 g, 1,04 mol) se přidá k ethylacetatu (750 ml). Směs se míchá po dobu 5 min, zahřeje se na 70 °C a udržuje se na této teplotě po dobu 5 min. Výsledný roztok se ochladí na 50 °C a přidá se (S)-(-)- α -methylbenzylamin (58 g, 0,48 mol). Přidá se heptan (1880 ml) a směs se míchá po dobu 0,5 h, poté se míchání přeruší. Reakční směs se ponechá ochladit na 22 °C a odstaví na dobu 8 h. V průběhu této doby vykřystaluje sůl, která se oddělí filtrací s odsáváním. Tuhá látka se promyje směsí ethylacetat-heptan (1:3, 2 x 50 ml). Obdržená tuhá látka se vysuší při 40 °C ve vakuu (20 mm) po dobu 24 h s obdržením soli (35 g, 16 %).

Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o obsahu 2 litry se promyje proudem dusíku a plní se deionizovanou vodou (750 ml) a solí (103 g, 0,24 mol). Tato látka se obdrží způsobem podobným způsobu popsanému výše. K výsledné míchané suspenzi se po kapkách přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková (37 ml) v průběhu 0,5 h za dobrého míchání při teplotě pod 20 °C a přitom krystaluje karboxylová kyselina. Po míchání po dobu 2 h se suspenze oddělí filtrací s odsáváním a tuhá látka se promyje deionizovanou vodou (5 x 50 ml) do dosažení neutrální reakce promývacích podílů. Tuhá látka se vysuší s odsáváním při 40 °C (20 mm) v průběhu 12 h s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky (74 g, 100 %) o teplotě tání 166,0 až 168,4 °C.

^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,04 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie m/z 310,9489 (M-H, výpočet



310,9450).

Tato sloučenina má optickou čistotu vyšší než 90 % ee. Optická čistota se určuje způsobem popsáním v příkladu 66.

Biologické vyhodnocení

Zkouška s otokem chodidla u krys vyvolaným karrageenanem.

Zkouška s otokem chodidla u krys vyvolaným karrageenanem se provádí s látkami, činidly a způsoby, které v podstatě odpovídají popisu Wintera a kol. [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)]. Do každé skupiny se vyberou krysy samci Sprague-Dawley tak, aby mezi nimi byly co nejmenší hmotnostní rozdíly. Krysy nedostávají potravu a mají volný příjem vody 16 h před zkouškou. Krysy dostávají perorálně (v objemu 1 ml) sloučeniny suspendované ve vehikulu obsahujícím 0,5 % methylcelulósy a 0,025 % povrchově aktivní látky nebo samotné vehikulum. Po jedné hodině se podává subplantární injekce 0,1 ml 1% roztoku karrageenanu ve sterilním 0,9% roztoku chloridu sodného a objem nohy se měří plethysmometrem připojeným na tlakový převáděč s digitálním indikátorem. Tři h po injekci karrageenanu se opět změří objem nohy. Průměrný otok nohy ve skupině zvířat léčených lékem se srovnává s objemem u skupiny zvířat léčených placebo a stanoví se procentická inhibice otoku [Otterness a Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, v: Non-steroidal Antiinflammatory Drugs, (J. Lombardino, redakce 1985)]. Procentická inhibice ukazuje procento poklesu oproti objemu u kontrol stanovené tímto způsobem a údaje pro vybrané sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou shrnuty v tabulce I.

	Otok krysí nohy	Analgesi
	% inhibice	% inhibice
Příklad	30 mg/kg hmotnosti	30 mg/kg hmotnosti
1	57	58

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují inhibiční COX-2 in vitro. Inhibice aktivity COX-2 sloučeninami podle tohoto vynálezu popsanými v příkladech se stanoví následujícími způsoby.

Rekombinantní COX-1 a COX-2 se připraví podle popisu Gierse a kol. [J. Biochem., 305, 479-84 (1995)]. Fragment 2,0 kb obsahující kódovací oblast lidské či myší COX-1 nebo lidské či myší COX-2 se klonuje do místa BamHI vektoru přenosu bakuloviru pVL1393 (Invitrogen) pro vyvolání vektoru přenosu bakuloviru pro COX-1 a COX-2 způsobem podobným způsobu, který popisuje D. R. O'Reilly a kol. [Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual (1992)]. Rekombinantní bakuloviry se izolují přenosem 4 µg DNA vektoru přenosu bakuloviru do hmyzích buněk SF9 (2x10⁶) spolu s 200 ng linearizované DNA plazmidů bakuloviru způsobem používajícím fosforečnan vápenatý. Viz M. D. Summers a G. E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987). Rekombinantní viry se čistí trojnásobným čištěním

povlaku a připraví se materiály viru o vysokém titru (10^7 až 10^8 pfu/ml). Pro přípravu ve velkém měřítku se hmyzí buňky infikují ve fermentačních nádobách o obsahu 10 litrů ($0,5 \times 10^6$ /ml) materiálem rekombinantního bakuloviru, takže multiplicita infekce je 0,1. Po 72 h se buňky centrifugují a peleta buněk se homogenizuje v pufru Tris/sacharóza (50 mM: 25 %, pH 8,0), který obsahuje 1 % 3-[(cholamidopropyl)-dimethylamonio]-1-propansulfonátu (CHPS). Homogenát se centrifuguje při 10 000 g po dobu 30 min a výsledný supernatant se uloží při -80°C do doby stanovení aktivity COX.

b. Stanovení aktivity COX-1 a COX-2

Aktivita COX se stanoví jako množství vytvořeného PGE_2 /μg proteinu/čas s použitím rozboru ELISA pro detekci uvolňovaného prostaglandinu. Buněčné hmyzí membrány solubilizované prostředkem CHAPS obsahující příslušný enzym COX se inkubují v pufru na bázi fosforečnanu draselného (50 mM, pH 8,0) obsahujícím epinefrin, fenol a hem s přidavkem arachidonové kyseliny (10 μM). Sloučeniny se předem inkubují tímto enzymem po dobu 10 až 20 min před přidavkem arachidonové kyseliny. Reakce mezi arachidonovou kyselinou a enzymem se ukončí po 10 min při 37°C /při teplotě místnosti přenosem 40 μl reakční směsi do pufru ELISA 160 μl s 25 μM indometacinem. Vytvořený PGE_2 se měří standardním způsobem ELISA (Cayman Chemical). Výsledky ukazuje tabulka II.

c. Rychlé stanovení aktivity COX-1 a COX-2

Aktivita COX se stanoví jako množství vytvořeného PGE_2 /μg proteinu/čas s použitím rozboru ELISA pro detekci uvolňovaného prostaglandinu. Hmyzí buněčné membrány solubilizované CHAPS obsahující příslušný enzym COX se inkubují

v pufru na bázi fosforečnanu draselného (0,05 M fosforečnan draselný, pH 7,5, 2 μM fenol, 1 μM hem, 300 μM epinefrin) s přídávkem 20 μl 100 μM roztoku kyseliny arachidonové (10 μM). Sloučeniny se předem inkubují enzymem po dobu 10 min při teplotě 25 °C před přídávkem arachidonové kyseliny. Reakce mezi arachidonovou kyselinou a enzymem se přeruší po dvou min při 37 °C/teplotě místnosti přenosem 40 μl reakční směsi do 160 μl pufru ELISA s indomethacinem o koncentraci 25 μM . Vytvořený PGE_2 se měří standardním rozbořem ELISA (Cayman Chemical). Výsledky ukazuje tabulka II.

Tabulka II

Příklad	COX-2* IC_{50} μM	COX-1* IC_{50} μM	COX-2 IC_{50} μM	COX-1 IC_{50} μM
1	0,3	45		
2	<0,1	78	<0,1	5,0
6	<0,1	>100		
7	0,1	16	<0,1	1,0
8	<0,1	61	<0,1	21
9	<0,1	1,4	<0,1	<0,1
12	7	55		
13	0,3	>100		
14	>100	>100		
15	>0,1	11	133,6	44
16	<0,1	24	1,4	51
18	12	>100		
21	11	3,5		
22	>100	>100		
23	7	>100	24	>100
25	>100	78		
26	>100	20		



Tabulka II Pokračování

Příklad	COX-2* IC ₅₀ μM	COX-1* IC ₅₀ μM	COX-2 IC ₅₀ μM	COX-1 IC ₅₀ μM
27	67	>100		
29	<0,1	>100		
30	<0,1	1,2	16	3,8
31	<0,1	94		
32	0,3	31	0,3	0,7
33	<0,1	5,7	8,2	28
35	2,2	8,9	1,7	11
38	0,2	6,2	25,7	57
39	0,2	45	1,3	>100
40	<0,1	24	74	43
42	<0,1	2,3	<0,1	11
43	99	85		
44	0,3	72	21	>100
45	0,2	47	46	>100
46	0,2	24	74	43
47	1,9	31	1,7	>100
49	24	>100	31	>100
50	79	>100		
52	20	>100		
53	8	13	6	>100
54	19	>100		
55	46	>100	53	>100
56	12	>100	29	>100
57	21	10	21	>100
59	43	>100		
63	1,4	>100		
65	<0,1	1,0		
66	82	38	<0,1	16,9
67	<0,1	30	<0,1	6,7

Tabulka II Pokračování

Příklad	COX-2* IC ₅₀ μM	COX-1* IC ₅₀ μM	COX-2 IC ₅₀ μM	COX-1 IC ₅₀ μM
81	<0,1	10,5	<0,1	1,6
82	<0,1	16	<0,1	5,6
83	<0,1	9,6	<0,1	1,4
84	0,1	25	<0,1	2,8
88	<0,1	12,4	<0,1	6,4
91	<0,1	23	0,2	36
96	0,2	>100	0,3	100
97	0,2	78	0,1	25
98	2,0	>100	1,5	19
99	0,2	36	<0,1	23
101	<0,1	18	<0,1	16
103	36	61		
104	<0,1	24	<0,1	8,2
105	0,3	4,5	0,2	0,1
106	0,2	21	<0,1	5,7
114	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
115	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
116	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
120	<0,1	98	<0,1	33
125	<0,1	0,2	<0,1	<0,1
129	0,2	2,6	<0,1	0,3
138	0,3	42,5	<0,1	11,1
152	<0,1	74	<0,1	10
154	0,5	68,5	<0,1	37
155	<0,1	1,6	<0,1	<0,1
156	<0,1	0,8	<0,1	0,1

* rychlé stanovení

Tento vynález též zahrnuje skupinu farmaceutických prostředků obsahujících aktivní sloučeninu obecného vzorce I spolu s jednou netoxickou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou a/nebo zředovacím prostředkem a/nebo adjuvantem (společně uváděnými zde jako "nosiče") a v případě požadavku s dalšími účinnými složkami. Účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, přednostně ve formě farmaceutického prostředku přizpůsobeného k tomuto způsobu podávání a v dávce účinné pro zamýšlené léčení. Účinné sloučeniny a prostředky se mohou například podávat perorálně, intravaskulárně, intraperitoneálně, subkutánně, intramuskulárně a lokálně.

Pojem "kombinovaná léčba" při definici použití prostředku inhibujícího cyklooxygenasu-2 a dalšího farmaceutického prostředku má význam zahrnující podávání každého prostředku postupně v dávkovacím režimu, který zajistí příznivé účinky kombinace léku a tento pojem též zahrnuje současné podávání těchto prostředků v podstatě současně, jako je tomu v jedné tobolce mající pevný poměr těchto aktivních složek nebo ve více oddělených tobolkách pro jednotlivé prostředky.

Pojem "terapeuticky účinné" znamená množství každého prostředku, které dosahuje cíle zlepšení závažnosti onemocnění a frekvence výskytu v průběhu léčby každým prostředkem samotným při předcházení nepříznivým vedlejším účinkům, které obvykle souvisí s alternativními způsoby léčení.

Pro perorální podávání může být farmaceutický prostředek například ve formě tablety, tobolky, suspenze či kapaliny. Farmaceutický prostředek se přednostně zhotovuje ve formě dávkové jednotky obsahující dané množství účinné složky. Příklady těchto dávkových jednotek jsou tablety či to-



že vodná fáze krémového základu zahrnovat například alespoň 30 hmotnostních procent polyolu, jako je propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol, polyethylen-glykol a jejich směsi. Lokální přípravky mohou zahrnovat sloučeninu zvyšující absorpci či penetraci účinné složky kůží nebo dalšími zasaženými plochami. Příklady takových prostředků pro zvýšení dermální penetrace zahrnují dimethylsulfoxid a příbuzné analogy. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též podávat transdermálním zařízením. Preferuje se lokální podávání použitím náplasti buď typu zásobníku a porézní membrány nebo tuhé matrice. V každém případě se účinná složka dodává nepřetržitě ze zásobníku nebo mikrotobolek membránou do adhesiva permeabilního pro účinnou složku, které je v kontaktu s kůží nebo sliznicí příjemce. Pokud se účinná složka absorbuje kůží, podává se příjemci řízený a předem určený přísun této účinné složky. V případě mikrotobolek může opouzdřovací prostředek rovněž působit jako membrána.

Olejovitá fáze emulzí podle tohoto vynálezu se může vytvářet ze známých složek známým způsobem. Tato fáze může obsahovat pouze emulgátor, avšak může též obsahovat směs alespoň jednoho emulgátoru s tukovou či olejovitou složkou nebo s oběma složkami, tukovou i olejovitou. Přednostně se používá hydrofilní emulgátor spolu s lipofilním emulgátorem, který působí jako stabilizátor. Také se preferuje použití obou složek, olejové a tukové. Spolu s emulgátorem (emulgátory), se stabilizátorem (stabilizátory) nebo bez nich se připraví tak zvaný emulgační vosk a vosk spolu s olejem a tukem vytvoří tak zvaný emulgační masťový základ, který tvoří olejovitou dispergovanou fázi krémových prostředků. Emulgátory a emulgační stabilizační prostředky vhodné pro použití v přípravku podle tohoto vynálezu zahrnují Tween

60, Span 80, cetostearylalkohol, myristylalkohol, glycerylmonostearat a laurylsulfat sodný kromě jiných prostředků.

Volba vhodných olejů či tuků pro přípravek se zakládá na dosažení žádaných kosmetických vlastností, jelikož rozpustnost účinné složky ve většině olejů běžně užívaných ve farmaceutických emulzních prostředcích je velmi nízká. Proto by měl krém být přednostně nemastný, neměl by vytvářet skvrny a měl by umožňovat vymytí při vhodné konzistenci, která by bránila vytékání z tub či jiných nádobek. Lze použít jednosytné či vícesytné alkylestery s přímým či rozvětveným řetězcem, jako je di-isoadipat, isoacetylstearat, propylen-glykolový diester kokosových mastných kyselin, isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-ethylhexylpalmitat nebo směs esterů s rozvětveným řetězcem. Mohou se použít samotné nebo v kombinaci v závislosti na požadovaných vlastnostech. Alternativně lze použít lipidy o vysokém bodu tuhnutí, jako je bílý měkký parafin a/nebo kapalný parafin či jiné minerální oleje.

Přípravky vhodné pro lokální podávání do oka rovněž zahrnují oční kapky, ve kterých jsou aktivní účinné složky rozpuštěné či suspendované ve vhodném nosiči, zejména ve vodném rozpouštědle pro účinné složky. Protizánětlivé účinné složky jsou přednostně přítomné v takových prostředcích v koncentracích 0,5 až 20 %, s výhodou 0,5 až 10 % a zejména okolo 1,5 hmotnostních procent.

Pro terapeutické účely se účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu obvykle kombinují s jedním či více adjuvanty vhodnými pro indikovaný způsob podávání. Při perorálním podávání se tyto sloučeniny mohou mísit s laktosou, sacharosou, škrobovým práškem, celulosovými estery alkanových kyse-

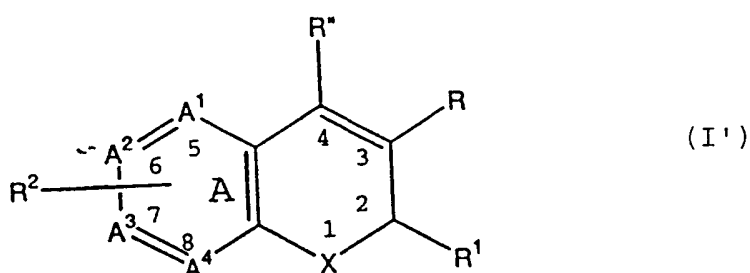
lin, celulosovými alkylestery, mastkem, kyselinou stearovou, stearatem hořečnatým, oxidem hořečnatým, sodnými a vápenatými solemi kyseliny fosforečné a kyseliny sírové, želatinou, akáciovou klovatinou, alginatem sodným, polyvinylpyrrolidonom a/nebo polyvinylalkoholem s následným tabletováním nebo uzavíráním do tobolek pro vhodný způsob podávání. Tyto tobolky či tablety mohou obsahovat prostředek s řízeným uvolňováním, který lze získat disperzí účinné látky v hydroxypropylmethylcelulose. Přípravky pro parenterální podávání mohou být ve formě vodných či nevodných isotonických sterilních injekčních roztoků či suspenzí. Tyto roztoky a suspenze se mohou připravit ze sterilních prášků či granulí s jedním či více nosiči či zředovacími látkami popsány pro použití v prostředcích pro perorální podávání. Tyto sloučeniny se mohou rozpouštět ve vodě, polyethylenglykolu, propylenglykolu, ethanolu, kukuřičném oleji, oleji z bavlňených semen, podzemnicovém oleji, sezamovém oleji, benzylalkoholu, chloridu sodném a/nebo různých pufrech. Ostatní adjuvantní látky a způsoby podávání jsou dobře a široce známy v oblasti farmacie.

Všechny zmíněné odkazy se zde zahrnují formou citace, tak, jako kdyby se zde popisovaly. Prioritní dokument, USSN 60/044 485 se rovněž zahrnuje formou citace.

I když se tento vynález popisuje vzhledem k jeho specifickým ztělesněním, netvoří podrobnosti těchto ztělesnění žádná omezení.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I'



ve kterém se

X volí z případů atom kyslíku, atom síry, skupina CR^cR^b a NR^a ,

R^a se volí z případů atom vodíku, C_1 - C_3 alkylová skupina, případně substituovaná fenyl- (C_1 - C_3 alkylová skupina), alkylsulfonylová skupina, fenylsulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, acyl- a karboxy- (C_1 - C_6 alkylová skupina),

R^b a R^c se nezávisle volí z případů atom vodíku, C_1 - C_3 alkylová skupina, fenyl- (C_1 - C_3 alkylová skupina), C_1 - C_3 perfluoralkylová skupina, atom chloru, C_1 - C_6 -alkylthioskupina, C_1 - C_6 alkoxykupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano- (C_1 - C_3 alkylová skupina),

R se volí z případů karboxylová skupina, aminokarbonylová skupina, C_1 - C_6 alkylsulfonylaminokarbonylová

skupina a C_1-C_6 alkoxykarbonylová skupina,

R'' se volí z případů atomu vodíku, fenylová skupina, thienylová skupina, a C_2-C_6 alkenylová skupina,

R^1 se volí z případů C_1-C_3 perfluoralkylová skupina, atom chloru, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkoxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano- (C_1-C_3 alkylová skupina),

R^2 je jedna či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina, C_2-C_6 alkinylová skupina, halo- (C_2-C_6 alkinylová skupina), aryl- (C_1-C_3 alkylová skupina), aryl- (C_2-C_6 alkinylová skupina), aryl- (C_2-C_6 alkenylová skupina, C_1-C_6 alkoxyskupina, methylenedioxyskupina, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkylsulfinylová skupina, aryloxyskupina, arylthioskupina, arylsulfinylová skupina, heteroaryloxyskupina, C_1-C_6 alkoxy- (C_1-C_6 alkylová skupina), aryl- (C_1-C_6 alkyl-oxyskupina), heteroaryl- (C_1-C_6 alkyloxyskupina), aryl- (C_1-C_6 alkoxy)- (C_1-C_6 alkylová skupina), C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxyskupina, C_1-C_6 haloalkyl- thioskupina, C_1-C_6 haloalkylsulfinylová skupina, C_1-C_6 haloalkylsulfonylová skupina, (C_1-C_3 halo- alkyl)- (C_1-C_3 hydroxyalkylová skupina), C_1-C_6 hydroxyalkylová skupina, hydroxyimino- (C_1-C_6 alkylová skupina), C_1-C_6 alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aryl- (C_1-C_6 alkylaminoskupina), heteroarylamino- skupina, heteroaryl- (C_1-C_6 alkylaminoskupina), nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylaminosulfonylová skupina, arylamino- sulfonylová skupina, heteroarylamino- sulfonylová sku-

pina, aryl-(C₁-C₆ alkylaminosulfonylová skupina), heteroaryl-(C₁-C₆ alkylaminosulfonylová skupina), heterocyklylsulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina), případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroaryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina), heteroarylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina, formylová skupina, C₁-C₆ haloalkylkarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina a atomy kruhu A,

A¹, A², A³ a A⁴ se nezávisle volí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň 2 z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku nebo

R² spolu s kruhem A tvoří skupinu zvolenou z případů naftylová skupina, chinolylová skupina, isochinololylová skupina, chinolizinylová skupina, chinoxalinylová skupina a dibenzofurylová skupina

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které

X se zvolí z příkladů atom kyslíku, atom síry, skupina CR^cR^b a skupina NR^a,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, C₁-C₃ alkylová skupina, případně substituovaná fenylová -(C₁-C₃ alkylová) skupina, acylová skupina a karboxy-(C₁-C₆-alkylová) skupina,

R^b a R^c se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku, C_1-C_3 alkylová skupina, fenyl- (C_1-C_3) alkylová skupina, C_1-C_3 perfluoralkylová skupina, atom chloru, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano- (C_1-C_3) alkylová skupina, R se zvolí z případů karboxylová skupina, aminokarboxylová skupina, C_1-C_6 -alkylsulfonaminokarboxylová skupina a C_1-C_6 -alkoxykarboxylová skupina,

R'' se zvolí z případů atom vodíku, fenylová skupina, thienylová skupina a C_2-C_6 alkenylová skupina,

R^1 se zvolí z případů C_1-C_3 perfluoralkylová skupina, atom chloru, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, nitroskupina, kyanoskupina a kyano- (C_1-C_3) alkylová skupina,

R^2 je jedna či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina, (C_2-C_6) alkinylová skupina, halo- (C_2-C_6) alkinylová skupina, aryl- (C_1-C_3) alkylová skupina, aryl- (C_2-C_6) alkinylová skupina, aryl- (C_2-C_6) alkenylová skupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, methylenedioxy skupina, C_1-C_6 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkylsulfinylová skupina, aryloxy skupina, arylthioskupina, arylsulfinylová skupina, heteroaryloxy skupina, (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkylová skupina, aryl- (C_1-C_6) alkoxy skupina, heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyloxy skupina, aryl- (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkylová skupina, C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxy skupina, C_1-C_6 haloalkylthioskupina, C_1-C_6 haloalkylsulfinylová skupina, C_1-C_6 haloalkylsulfonylová skupina, (C_1-C_3) haloalkyl- (C_1-C_3) hydroxyalkylová skupina, C_1-C_6 hydroxyalkylová skupina, hydroxyimino- (C_1-C_6) alkylová skupina, C_1-C_6 alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aryl- (C_1-C_6) alkyl-

amino)skupina, heteroarylamínoskupina, heteroaryl-(C₁-C₆ alkylamínoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylamínosulfonylová skupina, arylamínosulfonylová skupina, heteroarylamínosulfonylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylamínosulfonylová) skupina, heteroaryl-(C₁-C₆ alkylamínosulfonylová) skupina, heterocyklylsulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylsulfonylová) skupina, případně substituovaná aryllová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, aryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová) skupina, heteroaryl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová) skupina, heteroarylsulfonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina, formylová skupina, C₁-C₆ haloalkylkarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina a atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A se nezávisle na sobě zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku nebo R² spolu s kruhem A vytvářejí naftyllovou nebo chinolylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které

X se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a, ve které

R^a se zvolí z případů atom vodíku, C₁-C₃ alkylová skupina a (případně substituovaná fenylmethylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R'' se zvolí z případů atom vodíku a C_2-C_6 alkenylová skupina,

R^1 je C_1-C_3 perfluoralkylová skupina,

R^2 je jedna či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina, C_2-C_6 alkinylová skupina, halo- $(C_2-C_6$ alkinylová) skupina, fenyl- $(C_1-C_6$ alkylová) skupina, fenyl- $(C_2-C_6$ alkenylová) skupina, C_1-C_3 alkoxy skupina, methylenedioxy skupina, $(C_1-C_3$ alkoxy)- $(C_1-C_3$ alkylová) skupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfonylová skupina, fenylthio skupina, fenylsulfonylová skupina, $(C_1-C_3$ haloalkyl)- $(C_1-C_3$ hydroxyalkylová skupina), fenyl- $(C_1-C_3$ alkoxy)- $(C_1-C_3$ alkylová) skupina, C_1-C_3 haloalkylová skupina, C_1-C_3 haloalkoxy skupina, C_1-C_3 haloalkylthioskupina, C_1-C_3 hydroxyalkylová skupina, $(C_1-C_3$ alkoxy)- $(C_1-C_3$ alkylová) skupina, hydroxyimino- $(C_1-C_3$ alkylová) skupina, C_1-C_6 alkylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylamino-sulfonylová skupina, N-heteroarylamino-sulfonylová skupina, N-(fenyl- C_1-C_6 alkyl)-aminosulfonylová skupina, N-(heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)aminosulfonylová skupina, fenyl- $(C_1-C_3$ alkylsulfonylová) skupina, pětičlenná až osmičlenná heterocyklylsulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná pětičlenná až devítičlenná heteroarylová skupina, fenyl- $(C_1-C_6$ alkylkarbonylová) skupina, fenylkarbonylová skupina, 4-chlorfenylkarbonylová skupina, 4-hydroxyfenylkarbonylová skupina, 4-trifluormethylfenylkarbonylová skupina, 4-methoxyfenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina,

atomy

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 kruhu A se nezávisle zvolí jako atomy uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou, benzofurylfenylovou nebo chinolylovou skupinu,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které

X se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a ,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina, (4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová skupina a (4-kyano)benzylová skupina, (4-nitro)benzylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R'' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R^1 se zvolí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R^2 je jedna či více skupin zvolených nezávisle na sobě z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina,

na, 4-methoxyfenylethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, methylenedioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, případně substituovaná fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 kruhu A se nezávisle zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou nebo chinolylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

5. Sloučenina podle nároku 4 zvolená z následujícího

souboru sloučenin a jejich isomerů a farmaceuticky
přijatelných solí

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-ethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-

-karboxylová kyselina,
8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
5,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-isopropyloxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7,8-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-bis(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
7-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
7-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,

6,8-dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dimethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-nitro-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
ethylester 6-amino-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylové kyseliny,
6-chlor-8-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-6-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,8-difluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-brom-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-brom-6-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-brom-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-brom-5-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-brom-8-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
7-(N,N-diethylamino)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-[[(fenylmethyl) amino] sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-

-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-aminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(methylamino)sulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-6-[[(fenylmethyl) amino] sulfonyl]-2-trifluormethyl-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-N,N-diethylaminosulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-(2,2-dimethylpropylkarbonyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-[[(2-furylmethyl) amino] sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-[(fenylmethyl)sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-[[(fenylethyl) amino] sulfonyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-jod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-brom-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-brom-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
5,6-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,7,8-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(methylsulfinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
5,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-

-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-2,7-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
5-methoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorbenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-hydroxybenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-chlor-6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(3-chlor-4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-chlor-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(hydroxyimino)methyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-8-(hydroxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-(pentafluorethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(methoxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(benzyloxymethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-ethenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-ethinyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(2-furanyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(5-chlor-1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(1-pentynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(3,3-dimethyl-1-butynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-chlorfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methoxyfenyl)ethinyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(fenylethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-

pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(3-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methylthio)fenyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methylsulfonyl)fenyl]-2-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-brom-8-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-fluorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
8-chlor-6-fluor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,8-dijod-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-(5-chlor-2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-bromfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina,
6-(ethinyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-8-(4-methoxyfenyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-ethenyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-(trifluormethyl)-4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-4-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothio-
pyran-3-karboxylová kyselina,
7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-
-3-karboxylová kyselina,
7-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová

kyselina,
6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6,7-difluor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(trifluormethyl)fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1-[(4-chlorfenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-1-[[4-(methoxy)fenyl]methyl]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1-[(4-kyanofenyl)methyl]-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-[(4-nitrofenyl)methyl]-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-1,2-dihydro-1-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
6-chlor-2-(trifluormethyl)-1,2-dihydro[1,8]nafthyridin-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-2H-nafto[1,2-b]pyran-3-karboxylová kyselina,

2-trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová
kyselina,
2-trifluormethyl-2H-nafto[2,3-b]pyran-3-karboxylová
kyselina,
5-(hydroxymethyl)-8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-pyrano-
[2,3-c]pyridin-3-karboxylová kyselina,
6-(trifluormethyl)-6H-1,3-dioxolo[4,5-g][1]benzopyran-7-
-karboxylová kyselina,
3-(trifluormethyl)-3H-benzofuro[3,2-f][1]benzopyran-2-
-karboxylová kyselina.

6. Sloučenina podle nároku 2, ve které

X je atom kyslíku,

R je karboxylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a C_2-C_6 alkenylová
skupina,

R¹ se zvolí z C_1-C_3 perfluoralkylových skupin,

R² značí jednu či více skupin zvolených nezávisle z případů
atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, fenyl-
-(C_1-C_6 alkylová) skupina, fenyl-(C_2-C_6 alkinylová) skupina,
fenyl-(C_2-C_6 alkenylová) skupina, C_1-C_6 alkoxykupina, fe-
nyloxykupina, pětičlenná či šestičlenná heteroaryloxykupina,
fenyl-(C_1-C_6 alkyloxy) skupina, pětičlenná či šestičlen-
ná heteroaryl-(C_1-C_6 alkyloxykupina), C_1-C_6 haloalkylová
skupina, C_1-C_6 haloalkoxykupina, N-(C_1-C_6 alkyl)amino-
kupina, N,N-di-(C_1-C_6 alkyl)aminoakupina, N-fenylaminoakupina,
N-(fenyl- C_1-C_6 alkyl)aminoakupina, N-heteroarylaminoakupina,
N-(heteroaryl)-(C_1-C_6 alkylaminoakupina), nitroskupina,

aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-(C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, N,N-di-(C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, N-arylamino-sulfonylová skupina, N-heteroarylamino-sulfonylová skupina, N-(fenyl-C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, N-(heteroaryl-C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, N-(heteroaryl-C₁-C₆ alkyl)aminosulfonylová skupina, pětičlenná až osmičlenná heterocyklylsulfonylová skupina, C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná pětičlenná či šestičlenná heteroarylová skupina, fenyl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová) skupina, heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C₁-C₆ alkylkarbonylová skupina, atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A se nezávisle zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

7. Sloučenina podle nároku 6, ve které

X je atom kyslíku,

R je karboxylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R¹ se zvolí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom

jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenyllová skupina, fenyllová skupina substituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina a jeden z atomů

A¹, A², A³ a A⁴ je atom dusíku a ostatní tři jsou atomy

uhlíku

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

9. Sloučenina podle nároku 7,

ve které

X je atom kyslíku,

R je karboxylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R¹ se zvolí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí jednu nebo více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenylethinylová skupina, 4-chlorfenylethinylová skupina, 4-methoxyfenylethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, hydroxymethylová skupina, hydroxyimino-

methylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylamino-sulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenyllová skupina, fenyllová skupina substituovaná jednou nebo více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienyllová skupina, thienyllová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A jsou atomy uhlíku

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

10. Sloučenina podle nároku 9 zvolená z následujícího seznamu sloučenin včetně jejich isomerů a farmaceuticky přijatelných solí

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-

-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
(S)-6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-7-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová
kyselina,
(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
(S)-6-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina,
6-hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-(difluormethyl)-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
2,6-bis((trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,

5,6,7-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6,7,8-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-(pentafluorethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-benzoyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
6-(4-chlorbenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-hydroxybenzoyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-fenoxy-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,
2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-(3-chlor-4-methoxyfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(4-chlorfenoxy)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
8-chlor-2-(trifluormethyl)-6-[4-(trifluormethyl)fenoxy]-
-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-kyano-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-

-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(2-thienyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(fenylethynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-chlorfenyl)ethynyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-[(4-methoxyfenyl)ethynyl]-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
(S)-6-chlor-8-[4methoxyfenyl)ethynyl]-2-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(fenylethynyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(4-chlorfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-
-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-fenyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-(4-bromfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-
-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-(4-methoxyfenyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzo-
pyran-3-karboxylová kyselina,
6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-
-benzopyran-3-karboxylová kyselina.

11. Sloučenina podle nároku 2,

ve které

X je atom síry,

R je karboxylová skupina,

R¹ se zvolí z C₁C₃ perfluoralkylových skupin,

R^2 značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1-C_6 alkylová skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkylová) skupina, fenyl- (C_2-C_6 alkinyllová) skupina, fenyl- (C_2-C_6 alkenyllová) skupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkoxy skupina), pětičlenná či šestičlenná heteroaryl-oxyskupina, fenyl- (C_1-C_6 alkoxy skupina), pětičlenná či šestičlenná heteroaryl- (C_1-C_6 alkoxy skupina), C_1-C_6 haloalkyllová skupina, C_1-C_6 haloalkoxy skupina, C_1-C_6 alkylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N- (fenyl- C_1-C_6 alkyl) aminoskupina, N-heteroarylaminoskupina, N- (heteroaryl- (C_1-C_6 alkyl) aminoskupina), nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylamino sulfonylová skupina, N-heteroarylaminosulfonylová skupina, N- (fenyl- (C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, N- (heteroaryl- (C_1-C_6 alkyl) aminosulfonylová skupina, pětičlenná až osmičlenná heterocyklylsulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina případně substituovaná fenylová skupina, případně substituovaná pětičlenná až šestičlenná heteroaryllová skupina, fenyl- (C_1-C_6 alkylkarbonylová) skupina, heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, atomy

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 kruhu A se nezávisle na sobě zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A^1 , A^2 , A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

12. Sloučenina podle nároku 11,

ve které

X je atom síry,

R je karboxylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R¹ se zvolí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenylloxyskupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylendioxyskupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina,

na, fenylová skupina, fenylová skupina subvstituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylovou skupinou, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenyلكarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A jsou atomy uhlíku

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

13. Sloučenina podle nároku 12 zvolená z následujícího seznamu sloučenin včetně jejich isomerů a farmaceuticky přijatelných solí

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
6-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
6-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
6,7-dimethyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
8-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,
2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová

kyselina,

6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,

7-chlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,

6,7-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina,

2-(trifluormethyl)-6-[(trifluormethyl)thio]-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina a

6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina.

14. Sloučenina podle nároku 2,

ve které

X je NR^a ,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, C_1 - C_3 alkylová skupina, fenyl-(C_1 - C_3 alkylová) skupina, acylová skupina a karboxy-(C_1 - C_3 alkylová) skupina,

R je karboxylová skupina,

R^1 se zvolí z C_1 - C_3 perfluoralkylových skupin,

R^2 značí jednu či více skupin zvolených nezávisle na sobě z případů atom vodíku, atom halogenu, C_1 - C_6 alkylová skupina, fenyl-(C_1 - C_6 alkylová) skupina, fenyl-(C_2 - C_6 alkinylová) skupina, fenyl (C_2 - C_6 alkenylová) skupina, C_1 - C_6 alkoxy skupina, fenyloxyskupina, pěti či šestičlenná heteroaryloxyskupina, fenyl-(C_1 - C_6 alkyloxyskupina), heteroaryl-(C_1 - C_6 alkyloxyskupina) s pětičlenným až šestičlenným heterocyklic-

kým kruhem, C_1-C_6 haloalkylová skupina, C_1-C_6 haloalkoxyskupina, C_1-C_6 alkylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(fenyl)-(C₁-C₆alkyl)aminoskupina, N-heteroarylamino skupina, N-(heteroaryl)-(C₁-C₆ alkylaminoskupina), nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina, N-arylamino sulfonylová skupina, N-heteroarylamino sulfonylová skupina, N-(fenyl)-(C₁-C₆ alkyl)amino sulfonylová skupina, N-(heteroaryl)-(C₁-C₆ alkyl)amino sulfonylová skupina, pětičlenná až šestičlenná heterocyklylsulfonylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina, případně substituovaná pětičlenná či šestičlenná heteroarylová skupina, fenyl-(C₁-C₆ alkylkarbonylová) skupina, heteroarylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a C_1-C_6 alkylkarbonylová skupina, atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A se nezávisle na sobě zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A¹, A², A³ a A⁴ jsou atomy uhlíku,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

15. Sloučenina podle nároku 14,

ve které

X je skupina NR^a,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina, (4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová skupina, (4-kyano)benzylová skupina a (4-nitro)benzylová skupina,

R je karboxylová skupina,

R' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R¹ se zvolí z případů trifluormethylová skupina a pentafluorethylová skupina,

R² značí jednu či více skupin nezávisle zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, methylová skupina, terc.butylová skupina, ethenylová skupina, ethinylová skupina, 5-chlor-1-pentinylová skupina, 1-pentinylová skupina, 3,3-dimethyl-1-butinylová skupina, benzylová skupina, fenylethylová skupina, fenyl-ethinylová skupina, 4-chlorfenyl-ethinylová skupina, 4-methoxyfenyl-ethinylová skupina, fenylethenylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina, fenyl-oxy skupina, fenylthioskupina, fenylsulfinylová skupina, pyridyloxyskupina, thienyloxyskupina, furyloxyskupina, fenylmethoxyskupina, methylen-dioxy skupina, benzyloxymethylová skupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethoxyskupina, trifluormethylthioskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxy-trifluorethylová skupina, methoxymethylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, N-methylaminoskupina, N-fenylaminoskupina, N-(benzyl)aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-fenylaminosulfonylová skupina, N-furylaminosulfonylová skupina, N-(benzyl)aminosulfonylová skupina, N-(furylmethyl)aminosulfonylová skupina, benzylsulfonylová skupina, fenylethylaminosulfonylová skupina, furylsulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, fenyllová skupina, fenyllová skupina substituovaná jednou

či více skupinami zvolenými z případů atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methoxyskupina, methylthioskupina a methylsulfonylová skupina, benzimidazolylová skupina, thienylová skupina, thienylová skupina substituovaná atomem chloru, furylová skupina, furylová skupina substituovaná atomem chloru, benzylkarbonylová skupina, furylkarbonylová skupina, fenylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, formylová skupina a methylkarbonylová skupina, atomy

A¹, A², A³ a A⁴ kruhu A jsou atomy uhlíku

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

16. Sloučenina podle nároku 15 zvolená z následujícího seznamu sloučenin včetně jejich isomerů a farmaceuticky přijatelných solí

6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6,7-difluor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 1,2-dihydro-6-(trifluormethoxy)-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6-(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
 6-kyano-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,

(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarbo-
xylová kyselina.

ve které

X se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a ,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, C₁-C₃ alkylová skupina, fenyl-(C₁-C₃ alkylová) skupina, acylová skupina a karboxy-(C₁-C₃ alkylová) skupina,

R je karboxylová skupina,

R^1 se zvolí z C_1 - C_3 perfluoralkylových skupin, atomy

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 kruhu A se nezávisle na sobě zvolí z atomů uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A^1 , A^2 ,



A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku a

R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou či chinolylovou skupinu
nebo

isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

18. Sloučenina podle nároku 17,

ve které

X se zvolí z příkladů atom kyslíku, atom síry a skupina NR^a ,

R^a se zvolí z případů atom vodíku, methylová skupina,
ethylová skupina, (4-trifluormethyl)benzylová skupina,
(4-chlormethyl)benzylová skupina, (4-methoxy)benzylová
skupina a (4-kyano)benzylová skupina, (4-nitro)benzylová
skupina,

R je karboxylová skupina,

R'' se zvolí z případů atom vodíku a ethenylová skupina,

R^1 se zvolí z případů trifluormethylová skupina a
pentafluorethylová skupina, atomy

A^1 , A^2 , A^3 a A^4 kruhu A se nezávisle na sobě zvolí z atomů
uhlíku a dusíku s podmínkou, že alespoň tři z atomů A^1 , A^2 ,
 A^3 a A^4 jsou atomy uhlíku nebo

R^2 spolu s kruhem A tvoří naftylovou či chinolylovou
skupinu,

1 June

včet

1971

- X se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^a,
- R^a je alkylová skupina,
- R se zvolí z případu karboxylová skupina, aminokarbonylová skupina, alkylsulfonylaminokarbonylová skupina a alkoxykarbonylová skupina,
- R¹ se zvolí z případů haloalkylová skupina, alkylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina a arylová skupina případně substituovaná jednou či více skupinami zvolenými z případů alkylthioskupina, nitroskupina a alkylsulfonylová skupina a
- R² značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, aralkylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aralkyloxyskupina, heteroaralkyloxyskupina, haloalkylová skupina, haloalkoxyskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, heteroarylamínoskupina, heteroarylalkylaminoskupina, nitroskupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, alkylaminosulfonylová skupina, arylaminosulfonylová skupina, heteroarylamínosulfonylová skupina, aralkylaminosulfonylová skupina, heteroaralkylaminosulfonylová skupina, heterocyklosulfonylová skupina, alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, aralkylkarbonylová skupina, heteroarylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina a alkylkarbonylová skupina nebo R² spolu



s kruhem A tvoří naftylovou skupinu,
nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

21. Sloučenina podle nároku 20,

ve které

X je atom kyslíku nebo atom síry,

R se zvolí z případů karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší aralkylová skupina a nižší alkoxykarbonylová skupina,

R¹ se zvolí z případů nižší haloalkylová skupina, nižší alkylová skupina a fenylová skupina a

R² značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší haloalkylová skupina, nižší haloalkoxy skupina, nižší alkylaminoskupina, nitroskupina, aminoskupina, amino-sulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, heteroarylalkylaminosulfonylová skupina s pětičlenným až šestičlenným heterocyklickým kruhem, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, pětičlenná či šestičlenná heterocyklylsulfonylová skupina obsahující atom dusíku, nižší alkylsulfonylová skupina, případně substituovaná fenylová skupina, nižší aralkylkarbonylová skupina a nižší alkylkarbonylová skupina nebo R² spolu s kruhem A tvoří naftylovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

22. Sloučenina podle nároku 21,

ethylová skupina, dichlorpropylová skupina, difluormethylová skupina a trifluormethylová skupina a

R^2 značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, atom bromu, atom jodu, methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, terc.butylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, isopropyloxyskupina, terc.butyloxyskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, aminoskupina, N,N-dimethylaminoskupina, N,N-diethylaminoskupina, N-fenylmethylaminosulfonylová skupina, N-fenylethylaminosulfonylová skupina, N-(2-furylmethyl)aminosulfonylová skupina, nitroskupina, N,N-dimethylaminosulfonylová skupina, aminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-ethylsulfonylová skupina, 2,2-dimethylethylaminosulfonylová skupina, N,N-dimethylaminosulfonylová skupina, N-(2-methylpropyl)aminosulfonylová skupina, N-morfolinosulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, benzylkarbonylová skupina, 2,2-dimethylpropylkarbonylová skupina, fenylacetylová skupina a fenylová skupina nebo R^2 spolu s atomem kruhu A tvoří naftylovou skupinu,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

24. Sloučenina podle nároku 23,

ve které

R je karboxylová skupina,

R^1 je trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová

R^2 značí jednu či více skupin zvolených z případů atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, atom bromu, atom jodu, methylová skupina, ethylová skupina, isopropyllová skupina, terc.butylová skupina, methoxyskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, N-fenylmethylaminosulfonylová skupina, N-fenylethylaminosulfonylová skupina, N-(2-furylmethyl)aminosulfonylová skupina, N,N-dimethylaminosulfonylová skupina, N-methylaminosulfonylová skupina, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonylová skupina, dimethylaminosulfonylová skupina, 2-methylpropylaminosulfonylová skupina, N-morfolinosulfonylová skupina, methylsulfonylová skupina, benzylkarbonylová skupina a fenylová skupina nebo R^2 spolu s kruhem A tvoří naftyllovou skupinu

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

25. Sloučenina podle nároku 24 zvolená z následujících sloučenin včetně jejich isomerů a farmaceuticky přijatelných solí

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová
kyselina,

6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina,

8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
xylová kyselina,

6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

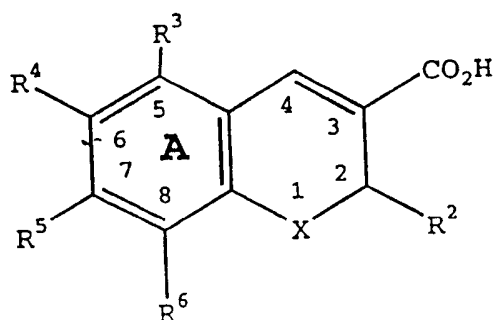
2-trifluormethyl-3H-naftopyran-3-karboxylová kyselina,

7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
5,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7,8-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
2-trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina,
6-chlor-8-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

lová kyselina,
 8-chlor-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 8-chlor-6-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 6-brom-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 8-brom-6-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 8-brom-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 8-brom-5-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 6-chlor-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 6-brom-8-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxy-
 lová kyselina,
 6-[[(fenylmethyl) amino] sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[(dimethylamino) sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[(methylamino) sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[(4-morfolino) sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzo-
 pyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[(1,1-dimethylethyl) aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
 -benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[(2-methylpropyl) aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-
 -benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karbo-
 xylová kyselina,
 8-chlor-6-[[(fenylmethyl) amino] sulfonyl]-2-trifluormethyl-
 -2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,

6-fenylacetyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6,8-dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 8-chlor-5,6-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6,8-dichlor-(S)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-benzylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-[[N-(2-fenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-jod-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluorethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina,
 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina.

26. Sloučenina obecného vzorce II



(II)

x je atom kyslíku nebo atom síry,

R^2 je nižší haloalkylová skupina,

R^3 se zvolí z případů atom vodíku a atom halogenu,

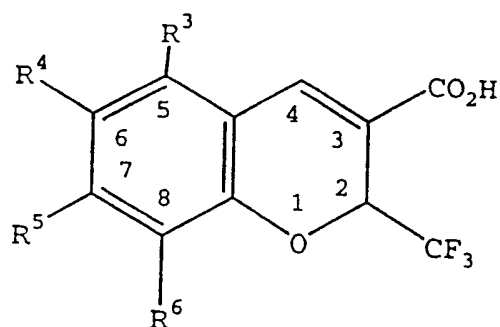
R⁴ se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší haloalkoxyskupina, nižší alkoxy skupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina a pětičlenná až šestičlenná heterocyklylsulfonylová skupina obsahující atom dusíku,

R⁵ se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina a arylová skupina a

R⁶ se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina a arylová skupina

nebo isomer farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

27. Sloučenina obecného vzorce IIa



(IIa)

ve které

- R^3 se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkoxy skupina a atom halogenu,
- R^4 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkylthioskupina, nižší haloalkylová skupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, formylová skupina, kyano skupina, nižší haloalkylthioskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina, nižší haloalkoxy skupina, nižší alkoxy skupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, pětičlenná či šestičlenná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina případně substituovaná fenyllová skupina a pětičlenná či šestičlenná hetero-

R⁵ se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxyskupina a fenylová skupina a

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

ve které

R^4 se zvolí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenyllová skupina,

R^6 se zvolí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová

upina

ého vzor



- om vodí

- om vodí

alkoxyskupina, nižší alkoxy skupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, pětičlenná či šestičlenná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina případně substituovaná fenylová skupina a pětičlenná až šestičlenná heterocyklylsulfonylová skupina obsahující atom dusíku,

R^5 se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxy skupina a fenylová skupina a

R^6 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, hydroxyiminomethylová skupina, nižší hydroxylalkylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkinylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, formylová skupina a fenylová skupina,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

30. Sloučenina podle nároku 29,

ve které

R^3 se zvolí z případů atom vodíku a atom chloru,

R^4 se zvolí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina,

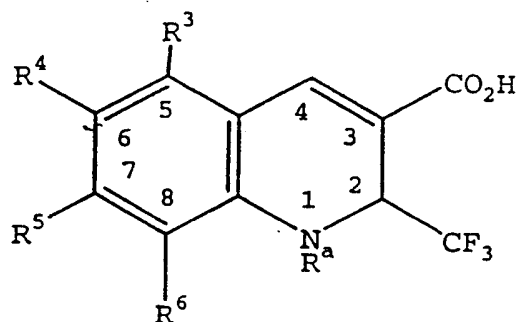
na, kyanoskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenyllová skupina,

R^5 se zvolí z případů atom vodíku, methylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru a

R^6 se zvolí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylethinylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenyllová skupina,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

31. Sloučenina obecného vzorce IIc



(IIc)

ve které

R^a se zvolí z případů atom vodíku a nižší aralkylová skupina,

R^3 se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší

alkoxyskupina a atom halogenu,

- R^4 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší alkylthioskupina, nižší haloalkylová skupina, aminoskupina, aminosulfonylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, formylová skupina, kyano-skupina, nižší haloalkylthioskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina, nižší haloalkoxyskupina, nižší alkoxyskupina, nižší aralkylkarbonylová skupina, nižší dialkylaminosulfonylová skupina, nižší alkylaminosulfonylová skupina, nižší aralkylaminosulfonylová skupina, nižší heteroaralkylaminosulfonylová skupina, pětičlenná či šestičlenná heteroarylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, případně substituovaná fenyllová skupina a pětičlenná či šestičlenná heterocyklosulfonylová skupina obsahující atom dusíku,
- R^5 se zvolí z případů atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší haloalkylová skupina, nižší alkoxyskupina a fenyllová skupina a
- R^6 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, hydroxyiminomethylová skupina, nižší hydroxyalkylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkinylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxyskupina, formylová skupina a fenyllová skupina,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

32. Sloučenina podle nároku 31,

ve které

R^a je atom vodíku,

R^3 se zvolí z případů atom vodíku a atom chloru,

R^4 se zvolí z případů atom chloru, methylová skupina, terc.butylová skupina, methylthioskupina, trifluormethylová skupina, difluormethylová skupina, pentafluormethylová skupina, trifluormethylsulfidová skupina, trifluormethoxyskupina, kyanoskupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylkarbonylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

R^5 se zvolí z případů atom vodíku, methylová skupina, terc.butylová skupina, atom chloru a

R^6 se zvolí z případů atom vodíku, atom chloru, thienylová skupina, hydroxyiminomethylová skupina, substituovaná či nesubstituovaná fenylethinylová skupina a substituovaná či nesubstituovaná fenylová skupina,

nebo isomer či farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

33. Způsob léčení poruchy zprostředkované cyklooxygenasou-2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje léčení subjektu, který má tuto poruchu nebo je citlivý vůči této poruše, terapeuticky účinným množstvím sloučeniny podle nároku 1 až 31 nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poruchou zprostředkovanou cyklooxygenasou-2 je zánět.

35. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poruchou zprostředkovanou cyklooxygenasou-2 je artritida.

36. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poruchou zprostředkovanou cyklooxygenasou-2 je bolest.

37. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poruchou zprostředkovanou cyklooxygenasou-2 je horečka.

38. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny zvolené ze skupiny sloučenin podle nároků 1 až 31 nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.