



H U 0 0 0 2 2 2 0 1 7 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 017 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 01553

(22) A bejelentés napja: 1993. 11. 19.

(30) Elsőbbségi adatok:

9224922.6 1992. 11. 27. GB

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 93/03257

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/12492

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 405/04

C 07 D 257/04

(40) A közzététel napja: 1996. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Geen, Richard Graham, Harlow, Essex (GB)
Johnson, Graham, Worthing, West Sussex (GB)
Mann, Inderjit Singh, Harlow, Essex (GB)
Novack, Vance, Philadelphia, Pennsylvania (US)
Smith, Neil, Worthing, West Sussex (GB)

(73) Szabadalmaz:

SmithKline Beecham Plc., Brendford,
Middlesex (GB)

(74) Képviselő:

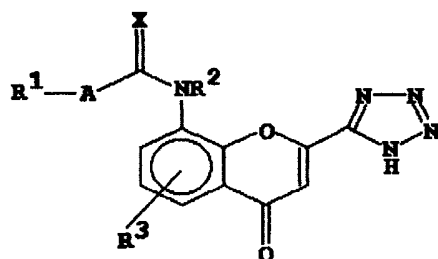
Derzsi Katalin, S. B. G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest

(54)

Eljárás benzopiránszármazékok előállítására

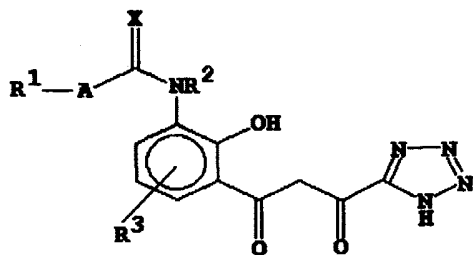
KIVONAT

A találmány szerinti ismert (I) általános képletű



(I)

benzopiránszármazékok előállítási eljárásának utolsó lépése a megfelelő (II) általános képletű



(II)

nyílt láncú intermedierek gyűrűzárása, ahol a képletekben:

R¹ jelentése alkil-, alkenil-, alkinilcsoport vagy adott esetben helyettesített karbociklusos gyűrű;R² jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, nitro- vagy -COOR₄ általános képletű csoport, alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport;ahol R⁴ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

A jelentése egyes kötés vagy adott esetben helyettesített szénhidrogén-csoport;

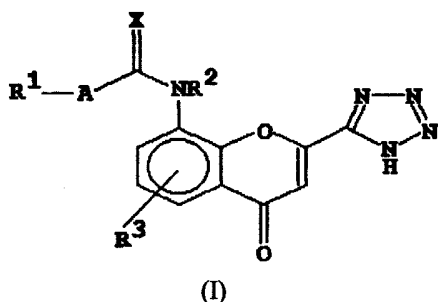
X jelentése oxigén- vagy kénatom.

A találmány tárgya új eljárás bizonyos (I) általános képletű, helyettesített benzopiránvegyületek előállítására.

A technika állása szerint igen nagy számú helyettesített benzopiránszármazék ismert. Például az EP 0 173 516-A számú európai szabadalmi bejelentés a helyettesített benzopiránvegyületek egyik olyan csoportját ismerteti, amely vegyületek leukotriénantagonista hatással rendelkeznek, s amelyek jól alkalmazhatók például a leukotriének és 5- α -reduktáz által indukált betegségek gyógyászati kezelésében.

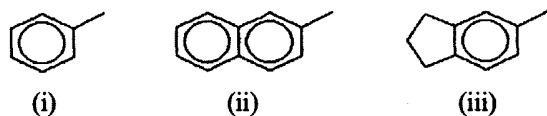
A jelen találmány az EP 0 173 516-A számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett, helyettesített benzopiránvegyületek szűkebb körének olyan, új előállítási eljárására vonatkozik, amely eljárás lényegesen kevesebb reakciólépésből áll, mint az eddig ismertté vált eljárások. A végtermékek előállításához szükséges reakciólépések számának csökkenése lényegesen hatékonyabb és jobb költség-hasznosítású eljárást eredményez, mint amilyenek a sok reakciólépésből álló eljárások.

A jelen találmány tárgya eljárás egy (I) általános képletű vegyület



– ahol a képletben

R¹ jelentése 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport, 2–20 szénatomos alkinilcsoport vagy egy (i), (ii) vagy (iii) képletű csoport,



amely utóbbiak mindegyikét adott esetben a következő szubsztituensek közül egy vagy kettő egymástól függetlenül helyettesítheti: 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–20 szénatomos alkinilcsoport, amely csoportokban adott esetben legfeljebb 5 szénatom helyén oxigénatom, kénatom, nitrogénatom, benzolgyűrű, tioféngyűrű, naftalingyűrű, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport, karbonilcsoport, karbonil-oxi-csoport, vagy nitrocsoporth állhat;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

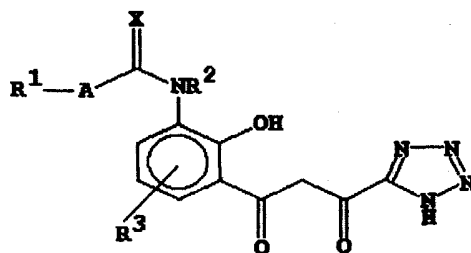
R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxycsoport, nitrocsoporth, egy –COOR₄ általános képletű csoport, amelyben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport vagy 1–6 szénatomos alkil-tio-csoport;

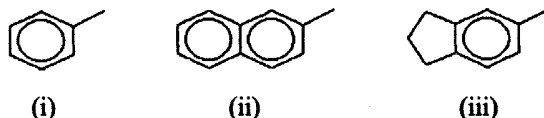
A jelentése egyes kötés vagy adott esetben 1–10 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy fenilcsoporttal egyezően, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, vinilén-, propenilén-, butenilén-, butadienilén- vagy etinilén-csoport; valamint

X jelentése oxigénatom vagy kénatom – vagy a vegyület egy sója, szolvátja vagy hidrátja előállítására, amelynek során egy (II) általános képletű vegyületet



– amelynek képletében R¹, R², R³, A és X jelentése megegyezik az (I) általános képlet esetén értelmezettekkel – ciklizálunk vagy a vegyület egy sóját, hidrátját vagy szolvátját ciklizáljuk, és ezt követően kívánt esetben a képződött vegyületnek egy sóját, szolvátját vagy hidrátját alakítjuk ki.

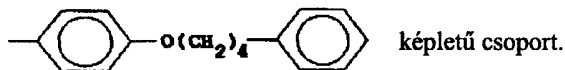
Előnyösen R¹ jelentése 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport, 2–20 szénatomos alkinilcsoport vagy egy (i), (ii) vagy (iii) képletű csoport,



amely utóbbiak mindegyikét adott esetben a következő szubsztituensek közül egy vagy kettő egymástól függetlenül helyettesítheti: 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–20 szénatomos alkinilcsoport, amely csoportokban adott esetben legfeljebb öt szénatom helyén oxigénatom, kénatom, nitrogénatom, benzolgyűrű, tioféngyűrű, naftalingyűrű, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport, karbonilcsoport, karbonil-oxi-csoport vagy nitrocsoporth állhat.

Még előnyösebben R¹ jelentése egy (i) képletű csoport, amelyet adott esetben a következő szubsztituensek közül egy vagy kettő egymástól függetlenül helyettesíthet: 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–20 szénatomos alkinilcsoport, amely csoportokban adott esetben legfeljebb egy szénatom helyén oxigénatom, kénatom, nitrogénatom, benzolgyűrű, tioféngyűrű, naftalingyűrű, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport, karbonilcsoport, karbonil-oxi-csoport, vagy nitrocsoporth állhat.

Legelőnyösebben R¹ jelentése egy olyan (i) képletű csoport, amelyet a fentiek közül egyetlen szubsztituens *para*-helyzetben helyettesít. Különösen előnyösen R¹ jelentése egy



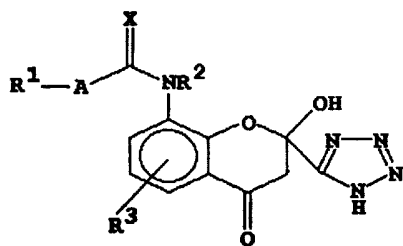
Előnyösen R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport. Előnyösen R^2 jelentése hidrogénatom.

Előnyösen R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsopót, nitrocsopót vagy egy $-\text{COOR}^4$ általános képletű csopót – amelyben R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport – vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkil-tio-csoport. Előnyösen R^3 jelentése hidrogénatom.

Előnyösen A jelentése egyes kötés vagy adott esetben 1–10 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy fenilcsoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, vinilén-, propenilén-, butenilén-, butadienilén- vagy etinilén-csoport. Előnyösen A jelentése egy egyes kötés.

Előnyösen a (II) általános képletű vegyület ciklizálását egy sav jelenlétében hajtjuk végre. Például a gyűrűzárást elvégezhetjük kénsav jelenlétében és oldószeres közegként metanolban vagy ecetsavban. Előnyösen a reakciót metanol/tetrahidrofurán oldószerkeletben és hidrogén-klorid jelenlétében valósítjuk meg. Az ezen a területen jártas szakember számára kézenfekvők az alternatív módon alkalmazható sav/oldószer összetételek; ezek közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: savként hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, perklórsav, p-toluolszulfonsav, valamint Lewis-savak, így alumínium-triklorid; oldószerként víz, 1–4 szénatomos alkoholok, például etanol vagy metanol, továbbá telítetlen karbociklusos szénhidrogének, például benzol vagy toluol.

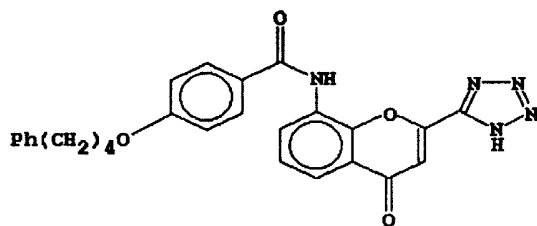
Fel kívánjuk hívni a figyelmet arra, hogy a (II) általános képlet – a konvencionális ábrázolásnak megfelelően – ugyan a „diketo”-forma szerinti szerkezetet ábrázolja, azonban a (II) struktúra a „keto-enol” formában, továbbá a (IIB) általános képletnek megfelelő „ciklusos hidroxi-kromanon” formában is létezhet:



(IIB)

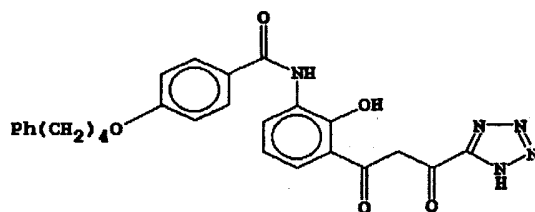
Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a (II) általános képletű szerkezet magában foglalja a (II) általános képletű vegyületek valamennyi tautomer formáját.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás egy (IA) képletű vegyületnek



(IA)

vagy a vegyület egy sójának, szolvátjának vagy hidrátjának az előállítási eljárására vonatkozik, amelynek során egy (IIA) képletű vegyületet

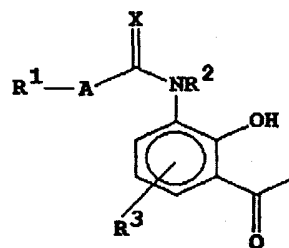


(IIA)

ciklizálunk vagy a vegyületnek egy sóját, szolvátját vagy hidrátját ciklizáljuk, és ezt követően kívánt esetben a képződött vegyületnek egy sóját, szolvátját vagy hidrátját alakítjuk ki. Legelőnyösebben a gyűrűzárási reakciót hidrogén-klorid jelenlétében és metanol/tetrahidrofurán oldószerkeletben hajtjuk végre.

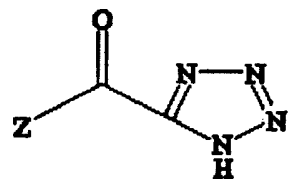
Éppúgy mint a (II) általános képletű vegyületek, a (IIA) képletű vegyület is létezhet a megfelelő keto-enol formában és a ciklusos kromanon formában, amelyek mindegyikét magában foglalja a (IIA) képletnek megfelelő szerkezet.

A (II) általános képletű vegyületek [és különösen a (IIA) képletű vegyület] újak. A (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet



(III)

– amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , A és X jelentése az (I) általános képlet esetén meghatározott – egy (IV) általános képletű vegyülettel



(IV)

– amelynek képletében Z jelentése egy aktivált kilépő-csoport – vagy a (IV) általános képletű vegyület egy sójával reagáltatunk.

Előnyösen a Z jelentésében szereplő aktivált kilépő-csoport például egy olyan, $N(R^5)(OR^5)$ általános képletű aktivált amid, amelyben R^5 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, R^6O , R^6S vagy R^6SO_2O általános képletű csopót, amelyben R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csopót vagy egy $R^7X-(C=X)-X-$ általános képletű csopót, amelyben R^7 jelentése 1–6 szénatomos al-

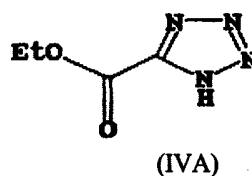
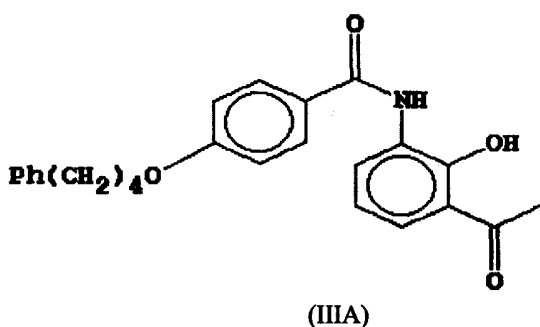
kilcsoport, adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és valamennyi X jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy kénatom. Előnyösen Z jelentése egy R⁶O általános képletű csoport.

Előnyösen R⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport. Még előnyösebben R⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, például metil-, etil-, izobutil- vagy *tert*-butil-csoport; legelőnyösebben R⁶ jelentése etilcsoport.

A reakciót célszerűen egy szerves oldószerben, például *N,N*-dimetil-formamidban, éteres oldószerekben, például tetrahydrofuranban, illetve toluolban vagy benzolban, hexánokban vagy 1-6 szénatomos alkanolok-

ban, például metanolban vagy etanolban, és egy bázis, például egy alkálifém-alkoxid, így kálium-*tert*-butoxid, nátrium-metoxid vagy kálium-metoxid, hidridek, például nátrium-hidrid, vagy egy amid, például kálium-amid vagy nátrium-amid jelenlétében hajtjuk végre. Előnyösen a reakciót oldószerként tetrahydrofuranban és bázisként nátrium-metoxid jelenlétében végezzük.

A (II) általános képletű vegyületek előállításának is új. A (IIA) képletű vegyület előállítására különösen előnyös eljárás az, amelynek során egy (IIIA) képletű vegyületet oldószerként tetrahydrofuranban és nátrium-metoxid jelenlétében egy (IVA) képletű vegyülettel vagy a (IVA) képletű vegyületnek egy sójával reagáltatunk:



A (III) és (IV) általános képletű vegyületeket a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető kiindulási anyagokból, standard eljárások alkalmazásával állítjuk elő. Például a (III) általános képletű vegyületek előállítása megtalálható az EP 0 173 516-A számú európai szabadalmi bejelentésben. A (IV) általános képletű vegyületeket – például amelyekben Z jelentése R⁶O általános képletű csoport – úgy állíthatjuk elő, hogy nátrium-azidot egy megfelelő alkil-(ciano-formiát)-tal, például etil-(ciano-formiát)-tal ismert módon reagáltatunk, illetve a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető tetrazol-5-karbonsav-dinátrium-sót a megfelelő alkil-, aril- vagy aril-alkil-(halogén-formiát)-tal, például etil-(klór-formiát)-tal vagy izobutil-(klór-formiát)-tal reagáltatjuk. A (IV) általános képletű vegyületeknek a megfelelő tetrazol-5-karbonsav-dinátrium-sóból történő előállítási eljárása új, s ez az eljárás is a jelen találmány tárgyát képezi. Meg kívánjuk jegyezni, hogy a (IV) általános képletű vegyületek előállítását és izolálását végrehajthatjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületekkel történő reakció előtt, vagy pedig *in situ* végezzük a (IV) általános képletű vegyületek szintézisét, amelyeket ezt követően előzetes izolálás nélkül reagáltatunk a (III) általános képletű vegyületekkel.

A találmány szerinti megoldás különösen jól alkalmazható az (IA) képletű vegyületnek azon előállításában, amelynek során (IIIA) és (IVA) képletű vegyületekből kiindulva előbb (IIA) képletű intermediert alakítunk ki, majd a kívánt termék előállítása érdekében a közötti gyűrűzárási reakciónak vetjük alá. A (II) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyü-

tekké történő ciklizálást megelőzően elkülöníthetjük a reakciókeverékből, vagy pedig alternatív módon (amint az a példákban ismertetésre kerül) a (III) és (IV) általános képletű vegyületek közötti reakciót, majd ezt követően az így képződött (II) általános képletű vegyületek ciklizálását végrehajthatjuk egyedényes („one-pot”) eljárásnak megfelelően, másképpen fogalmazva a képződött intermedierek izolálása nélkül.

Az alábbi példák a találmány részletesebb bemutatását szolgálják. A hőmérsékleti értékeket Celsius-fok (°C) egységben adjuk meg.

Példák

1. Az etil-1H-tetrazol-5-karboxilát előállítása

Nátrium-azid (12,59 g; 0,19 M) 2,6-lutidinnel (100 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához 8 °C és 12 °C közötti hőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt körülbelül 30 perc időtartamban cseppenként trifluor-ecetsavat (24,47 g; 0,21 M) adtunk. Hétperces kevertetést követően egy részletben etil-(ciano-formiát)-ot (20,4 g; 0,20 M) adtunk a keverékhez. Az így nyert reakciókeveréket 6 órán keresztül 75 °C hőmérsékleten kevertettük, majd lehűtést követően a kevertetést 16 órán át szobahőmérsékleten folytattuk. Miután 10 °C hőmérsékletre hűtöttük, a keveréket jég (250 g) és 11 mólos sósav (100 ml) keverékéhez adtuk, miközben a hőmérsékletet 20 °C alatt tartottuk. A terméket etil-acetátba extraháltuk (1 × 250 ml, 1 × 200 ml, 2 × 100 ml), ezt követően az egyesített extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt végzett bepárlással eltávolítottuk az oldószert. Az így nyert olajos terméket (38,22 g) feloldottuk dietil-éterben

(50 ml) és az oldathoz hexánt (25 ml) adtunk. Kéthárom napig tartó 4 °C hőmérsékleten végzett tárolást követően a kristályos etil-1H-tetrazol-5-karboxilátot kiszűrtük, hideg dietil-éterrel mostuk és levegőn szárítottuk. A címvegyületet 14,12 g mennyiségben (52,6%-os kitermeléssel) állítottuk elő.

Olvadáspont: 88–93 °C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 13,6–13,8 (1H, s), 4,6–4,5 (2H, q), 1,5–1,4 (3H, t).

Feldolgozási változat

Nagyobb mennyiségek (83,4 g nátrium-azid) alkalmazása esetén – a hidrogén-azid felszabadulásának megelőzése érdekében – az előbbtől eltérő feldolgozási módszert alkalmazunk.

A 75 °C-os és a 20 °C-on végzett kevertetés után a reakciókeverékhez körülbelül 10 perc alatt 20–30 °C hőmérsékleten nátrium-nitrit (63 g) vízzel (300 ml) készült oldatát adtuk. A keveréket 20–25 °C hőmérsékleten 20 percen keresztül kevertettük, majd víz (1,5 liter) és 11 mólos sósav (690 ml) lehűtött elegyét adtuk hozzá, miközben a hőmérsékletet 25 °C és 30 °C közötti értéken tartottuk. A terméket ezt követően etil-acetáttal extraháltuk és a fentiekben ismertetett módon kristályosítottuk.

2. Az izobutil-1H-tetrazol-5-karboxilát előállítása

Tetrazol-5-karbonsav-dinátrium-só (15,8 g; 0,1 mol) *N,N*-dimetil-formamiddal (100 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt, 5 °C hőmérsékleten körülbelül 15 perc alatt cseppenként izobutil-(klór-formiát)-ot adtunk. A keveréket előbb 5–10 °C hőmérsékleten 2 órán keresztül, majd 20 °C-on 2 órán át kevertettük. A keveréket ezt követően vízre (500 ml) öntöttük és etil-acetáttal (2×200 ml) extraháltuk. A vizes fázist tömény sósavval pH 1 értékig megsavanyítottuk és etil-acetáttal (2×200 ml) tovább extraháltuk. Az utóbbi extraktumokat vízzel (2×200 ml) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet gumi formájában és 8,6 g mennyiségben (50,5%-os kitermeléssel) nyertük.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (6H, d, CH₃) 2,08 (1H, tq, CH), 4,25 (2H, d, CH₂).

3. A metil-4-(4-fenil-butoxi)-benzoát előállítása

Metil-(4-hidroxi-benzoát) (13,4 kg; 88 mol) *N,N*-dimetil-formamiddal (52 liter) készült oldatát szobahőmérsékleten, enyhe nitrogénáram alatt cseppenként hozzáadtuk nátrium-metoxid (4,8 kg; 89 mol) és *N,N*-dimetil-formamid (50 liter) keverékéhez. A reakciókeveréket kevertetés közben egy órán keresztül 60–70 °C hőmérsékleten melegítettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. Ehhez a keverékhez cseppenként 4-fenil-butyl-bromid (16,92 kg; 79,4 mol) *N,N*-dimetil-formamiddal (5 liter) készült oldatát adtuk. A kapott keveréket állandó kevertetés közben egy órán keresztül 60–70 °C hőmérsékleten melegítettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. Miután 1 N nátrium-hidroxid-oldatot (110 liter) adtunk a reakciókeverékhez, a terméket etil-acetáttal kétszer (50 liter és 80 liter) kiextraháltuk. Az extraktumokat 1 N nátrium-hidroxid-oldattal (110 liter) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (20 liter) igen alaposan mostuk, majd ezt követően vákuum alatt szárazra

pároltuk. Ennek eredményeképpen kvantitatív hozammal nyertük a címvegyületet.

4. A 4-(4-fenil-butoxi)-benzoésav előállítása

A 3. példa szerinti vegyület metanollal (50 liter) készült oldatához 3 N nátrium-hidroxid-oldatot (46 liter) adtunk. A keveréket 1,5 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A reakció befejeződése után a metanolt vákuum alatt végzett desztilláció útján eltávolítottuk. A maradékhoz jég/víz keveréket (120 liter) adtunk és a semleges anyagokat dietil-éterrel (3×30 liter) extraháltuk. Az egyesített éteres extraktumokat 2 N nátrium-hidroxid-oldattal (25 liter) mostuk. A vizes fázisokat egyesítettük és a pH-értéküket tömény sósav (16 liter) segítségével 2–3 közé állítottuk be. A kicsapódott szilárd anyagokat centrifugaszűrés segítségével kinyertük, vízzel mostuk és légáram alatti, 70–80 °C-os melegítéssel szárítottuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet 17,67 kg (65,4 mol) mennyiségben (a 4-hidroxi-benzoátra vonatkoztatva 82%-os kitermeléssel) állítottuk elő.

5. A 3-[4-(4-fenil-butoxi)-benzoil-amino]-2-hidroxi-acetofenon előállítása

A 4. példa szerinti vegyület (18,1 g; 67 mmol) metilén-kloriddal (45 ml) készült oldatához nitrogénáram alatt szobahőmérsékleten katalitikus mennyiségű *N,N*-dimetil-formamidot (0,45 ml), majd ezt követően tionil-kloridot (6,26 ml; 85,8 mmol) adtunk. Két órán keresztül végzett visszafolyatás mellett forralást követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük és hozzáadtuk 3'-amino-2'-hidroxi-acetofenon-hidroklorid (12 g; 64 mmol) és piridin (15,5 ml; 192 mmol) metilén-kloriddal (90 ml) készült oldatához, miközben a hőmérsékletet 0–3 °C közötti értéken tartottuk. A reakciókeveréket 0–3 °C hőmérsékleten két órán keresztül kevertettük, majd 2 N sósavra (200 ml) öntöttük. A vizes réteget elkülönítettük. A vizes rétegben lévő terméket metilén-kloriddal kétszer (150 ml és 100 ml) extraháltuk. A metilén-kloridos fázisokat egyesítettük, egymás után vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (150 ml) és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal (150 ml) mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. A kapott oldatot vákuum alatt addig töményítettük, amíg néhány kristály precipitálódott. Etil-acetátot (150 ml) adtunk a maradékhoz, majd az oldatot vákuum alatt addig töményítettük, amíg az etil-acetát fele kidesztillált. A keveréket ezt követően hozzávetőleg 0 °C hőmérsékletre hűtöttük. A kivált kristályokat szűrővel kinyertük és vákuum alatt szárítottuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet 21,6 g (53,6 mmol) mennyiségben (90%-os kitermeléssel) állítottuk elő.

6. A 2-[4-(4-fenil-butoxi)-benzoil-amino]-6-[1,3-dioxo-3-(tetrazol-5-il)-propil]-fenol előállítása

Nitrogénatmoszféra alatt és kevertetés közben száraz *N,N*-dimetil-formamidban kálium-*tert*-butoxidot (31,36 g; 0,28 mol) oldottunk. Az így nyert oldathoz szobahőmérsékleten előbb az 5. példa során nyert hidroxi-acetofenon-vegyületet (16,12 g; 0,04 mol), majd ezt követően az 1. példa során nyert 5-etoxi-karbonil-tetrazolt (7,39 g; 0,052 mol; 1,3 ekv.) adtuk. A reakcióhőmérséklet hozzávetőleg 45 °C-ra emelkedett. A keve-

réket 3 órán keresztül olajfürdőben 40 °C hőmérsékleten kevertettük, majd 30 °C-ra hűtöttük és hideg 1 N sósavra (800 ml) öntöttük. A kapott csapadékot kiszűrtük, vízzel (500 ml) mostuk, majd szellőztetett kemencében 70 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeképpen 19,4 g mennyiségben (97%-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. A tisztítást az alábbi módszerek valamelyikének alkalmazásával végeztük.

1. módszer: A nyerstermék (10 g) etil-acetáttal (150 ml) készült, kevertetett szuszpenzióját 2 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítettük. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után a keveréket hűtőszekrénybe helyeztük és 2 órán keresztül ott tartottuk. A terméket kiszűrtük, hideg etil-acetáttal (15 ml) mostuk és szellőztetett kemencében 70 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeképpen 8,5 g mennyiségben (85%-os kitermeléssel) nyertük a tisztított terméket.

2. módszer: A nyerstermék (5 g) acetonnal (50 ml) készült, kevertetett szuszpenzióját 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Szobahőmérsékletre történő hűtés után a keveréket hűtőszekrénybe helyeztük és 2 órán keresztül ott tartottuk. A terméket kiszűrtük, hideg acetonnal (5–10 ml) mostuk és szellőztetett kemencében 70 °C hőmérsékleten szárítottuk. Ennek eredményeképpen 4,1 g mennyiségben (82%-os kitermeléssel) nyertük a tisztított terméket.

7. *A 4-oxo-8-[4-(4-fenil-butoxi)-benzoil-amino]-2-(tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirán-hemihidrát előállítása*

A 6. példa szerint előállított és tisztított termék (7,984 g; 0,016 mol) metanollal (72 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához tömény kénsavat (0,6 ml) adtunk, majd a reakciókeveréket kevertetés közben 3 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A keveréket ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 2 órás időtartamra hűtőszekrénybe helyeztük. A sűrű keveréket szűrtük és hideg metanollal (40 ml), ezt követően vízzel (90 ml), végül ismételt hideg metanollal (30 ml) mostuk. A terméket szellőztetett kemencében 70 °C hőmérsékleten szárítottuk, majd 24 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk. Ennek eredményeképpen 7,36 g mennyiségben (96%-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Fizikai állandók:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆; CDCl₃ 1:1) δ 1,83 (4H, m, CH₂, CH₂), 2,70 (2H, t, ArCH₂), 4,08 (2H, t, CH₂O), 7,02 (2H, d, Ar-H), 7,17 (1H, t, Ar-H), 7,19 (1H, s, C(3)H), 7,21 (2H, t, Ar-H), 7,27 (2H, t, Ar-H), 7,47 (1H, t, Ar-H), 7,87 (1H, dd, Ar-H), 7,98 (2H, d, Ar-H), 8,57 (1H, dd, Ar-H), 9,67 (1H, s, NH).

Elemi analízis: C₂₇H₂₃N₅O₄·0,5H₂O

talált: C 66,38; H 4,74; N 14,12;

számított: C 66,11; H 4,93; N 14,28.

Olvadáspont: 232–233 °C (bomlik).

8. és 9. példa

Ez a két példa azt az egyedényes („one-pot”) eljárást mutatja be, amelynek során az (I) általános képletű vegyületeket a (III) és (IV) általános képletű köztermékekből állítjuk elő.

8. *A 4-oxo-8-[4-(4-fenil-butoxi)-benzoil-amino]-2-(tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirán-hemihidrát előállítása*

Nátrium-metoxid (15 g; 0,28 mol) száraz tetrahydrofuránnal készült, kevertetett szuszpenziójához körülbelül 25 °C hőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt részletekben hozzáadtuk az 5. példa szerinti eljárás során hidrox-acetofenon-származékot (16 g; 0,04 mol). Ezt követően az így nyert keverékhez az 1. példa szerinti eljárás során nyert etil-tetrazol-5-karboxilát (7,3 g; 0,05 mol) tetrahydrofuránnal készült oldatát adtuk, miközben a reakció hőmérsékletét körülbelül 25 °C-os értéken tartottuk. A 6. példa szerinti diketonszármazék teljes kialakulásának biztosítása érdekében a reakciókeveréket körülbelül 100 percen keresztül refluxhőmérsékleten kevertettük. A reakciókeverékhez előbb metanolt, majd tömény sósavat (28 ml; 0,34 mol) adtunk, s ezt követően körülbelül 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk a reakciókeveréket. Ennek eredményeképpen a képződött címvegyület kikristályosodott az oldatból. Körülbelül 20 °C hőmérsékletre történő lehűtés után a terméket szűrővel kinyertük és metanollal mostuk. A tisztítást úgy végeztük, hogy az elkülönített szilárd anyagot metanolban átalakítottuk a megfelelő nátriumsóvá, majd sósavval ismételt kicsaptuk a címvegyületet. Az ismételt precipitált terméket szűrővel izoláltuk, vizes metanollal mostuk, szárítottuk és szobahőmérsékleten visszahidratáltuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet 18,56 g mennyiségben (94%-os kitermeléssel) állítottuk elő.

Fizikai állandók: a 7. példánál megadottak.

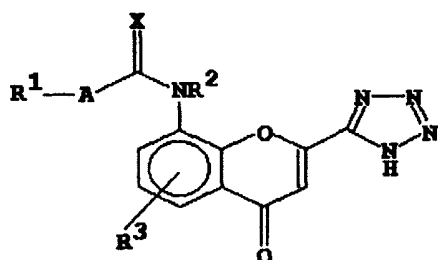
9. *A 4-oxo-8-[4-(4-fenil-butoxi)-benzoil-amino]-2-(tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirán-hemihidrát előállítása*

Nátrium-metoxid (14,1 kg; 261 mol) száraz tetrahydrofuránnal készült, kevertetett szuszpenziójához körülbelül 25 °C hőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt részletekben hozzáadtuk az 5. példa szerinti eljárás során hidrox-acetofenon-származékot (15,0 kg; 47,9 mol). Ezt követően az így nyert keverékhez az 1. példa szerinti eljárás során nyert etil-tetrazol-5-karboxilát (6,8 kg; 47,9 mol) tetrahydrofuránnal készült oldatát adtuk, miközben a reakció hőmérsékletét körülbelül 25 °C-os értéken tartottuk. A 6. példa szerinti diketonszármazék teljes kialakulásának biztosítása érdekében a reakciókeveréket körülbelül 100 percen keresztül refluxhőmérsékleten kevertettük. A reakciókeverékhez előbb metanolt, majd tömény sósavat (31,4 kg; 314 mol) adtunk, s ezt követően körülbelül 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk a reakciókeveréket. Ennek eredményeképpen a képződött címvegyület kikristályosodott az oldatból. Körülbelül 20 °C hőmérsékletre történő lehűtés után a terméket szűrővel kinyertük és metanollal mostuk. A tisztítást úgy végeztük, hogy az elkülönített szilárd anyagot metanolban átalakítottuk a megfelelő nátriumsóvá, majd sósavval ismételt kicsaptuk a címvegyületet. Az ismételt precipitált terméket szűrővel izoláltuk, vizes metanollal mostuk, szárítottuk és szobahőmérsékleten visszahidratáltuk. Ennek eredményeképpen a címvegyületet 15,5 kg mennyiségben (85%-os kitermeléssel) állítottuk elő.

Fizikai állandók: a 7. példánál megadottak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

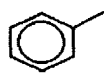
1. Eljárás egy (I) általános képletű benzopiránszármazék



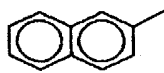
(I)

– ahol a képletben

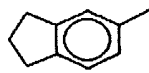
R¹ jelentése 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport, 2–20 szénatomos alkinilcsoport vagy egy (i), (ii) vagy (iii) képletű csoport,



(i)



(ii)



(iii)

amely utóbbiak mindegyike adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen egymástól függetlenül szubsztituált az 1–20 szénatomos alkilcsoport, 2–20 szénatomos alkenilcsoport és 2–20 szénatomos alkinilcsoport közül választott csoporttal, amely csoportokban adott esetben legfeljebb öt szénatom helyén oxigénatom, kénatom, nitrogénatom, benzolgyűrű, tiofénygyűrű, naftalingyűrű, 4–7 szénatomos cikloalkángyűrű, karbonilcsoport, karbonil-oxi-csoport, vagy nitrocsoport áll;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxycsoport, nitrocsoport, egy –COOR⁴ általános képletű csoport, amelyben

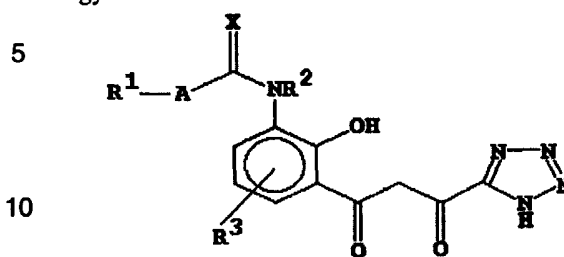
R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoport vagy 1–6 szénatomos alkil-tio-csoport;

A jelentése egyes kötés vagy adott esetben 1–10 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy fenilcsoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, vinilén-, propenilén-, butenilén-, butadienilén- vagy etinilén-csoport; valamint

X jelentése oxigénatom vagy kénatom –

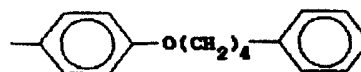
vagy a vegyület egy sója, szolvátja vagy hidrátja előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet



(II)

– amelynek képletében R¹, R², R³, A és X jelentése az (I) általános képlet esetén meghatározott – ciklizálunk vagy a vegyület egy sóját, hidrátját vagy szolvátját ciklizáljuk, és ezt követően kívánt esetben a képződött vegyületnek egy sóját, szolvátját vagy hidrátját alakítjuk ki.

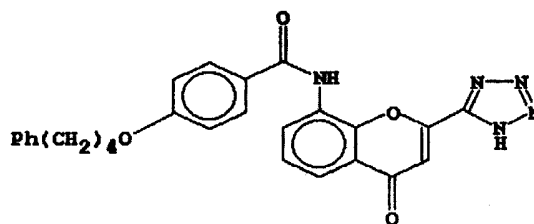
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R¹ jelentése



25 képletű csoport, A jelentése egy egyes kötés, X jelentése oxigénatom, R² jelentése hidrogénatom és R³ jelentése hidrogénatom.

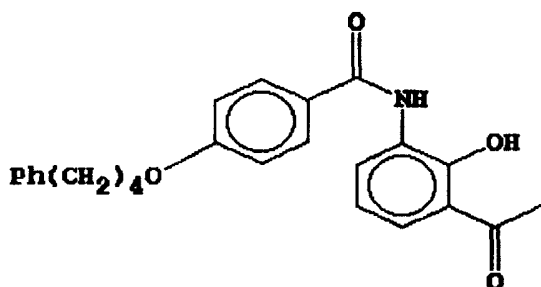
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyűrűzárási reakciót hidrogén-klorid jelenlétében és oldószerként metanol/tetrahidrofuran oldószer-elegyenben hajtjuk végre.

4. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IA) képletű vegyületnek

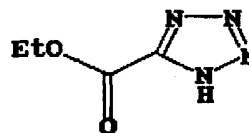


(IA)

vagy a vegyület egy sójának, szolvátjának vagy hidrátjának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (IIIA) képletű vegyületet egy (IVA) képletű vegyülettel vagy a (IVA) képletű vegyületnek egy sójával reagáltatunk,

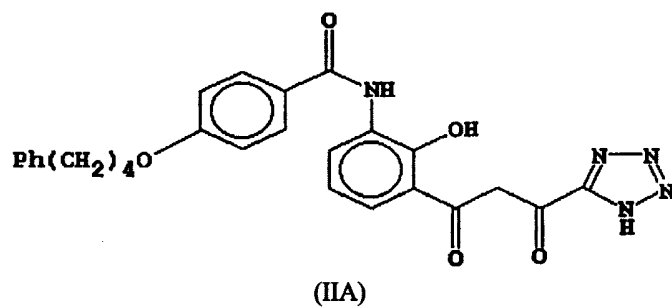


(IIIA)



(IVA)

majd az így képződött (IIA) képletű intermediárszármazékot



vagy köztermék egy sóját, hidrátját vagy szolvátját ciklizáljuk.

15