PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 405/04, 311/22, 311/70 C07D 493/04, A61K 31/40 A61K 31/47 // (C07D 493/04 C07D 311:00, 303:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/20672 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1992 (26.11.92)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00357

(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Mai 1992 (06.05.92)

(30) Prioritätsdaten:
P 41 15 521.1 11. Mai 1991 (11.05.91) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastraße 48, D-2000 Hamburg 20 (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* ARMAH, Ben [DE/DE]; Hemmingstedterweg 123f, D-2000 Hamburg 52 (DE). MUSTER, Dieter [DE/DE]; Erlenstraße 20, D-1000 Berlin 41 (DE). RÜHTER, Gerd [DE/DE]; Vierzigstücken 53, D-2101 Hamburg 96 (DE). SCHOTTEN, Theo [DE/DE]; Christian-Förster-Str. 15, D-2000 Hamburg 20 (DE). STENZEL, Wolfgang [DE/DE]; Lerchenweg 8, D-2057 Reinbek (DE).

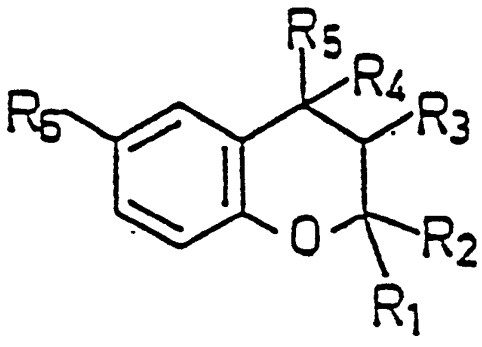
(74) Anwalt: BEIERSDORF AG; Unnastraße 48, D-2000 Hamburg 20 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ISOINDOLYL AND ISOCHINOLYL-SUBSTITUTED BENZOPYRANE DERIVATIVES, INTERMEDIATE PRODUCTS, AND PROCESS FOR PRODUCING THEM

(54) Bezeichnung: ISOINDOLYL- UND ISOCHINOLYLSUBSTITUIERTE BENZOPYRAN-DERIVATE, ZWISCHENPRODUKTE, SOWIE VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(I)

(57) Abstract

Benzopyrane derivatives of general formula (I), in which the substituents have the meanings given in the description and the tautomeric and isomeric forms of (I) and the salts and/or acid addition products.

(57) Zusammenfassung

Benzopyran-Derivate der allgemeinen Formel (I), mit der in der Beschreibung angegebenen Bedeutung der Substituenten und die tautomeren und isomeren Formen von (I) sowie die Salze und/oder Säureadditionsprodukte.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

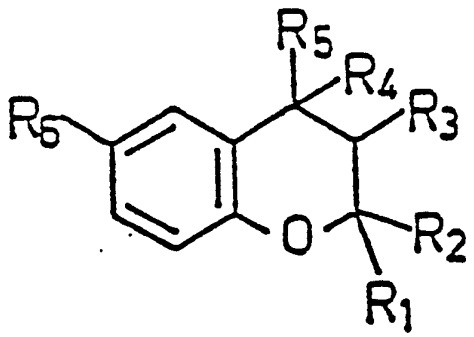
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Beschreibung

Isoindolyl- und isochinolylsubstituierte Benzopyran-Derivate, Zwischenprodukte, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Benzopyran-Derivate der allgemeinen Formel I,



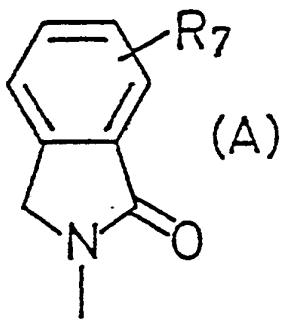
in der
R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-verzweigt-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder zusammen mit dem von ihnen eingeschlossenen Kohlenstoffatom C_{3-7}-Spiroalkyl bedeuten,

R_3 Hydroxy, C_{1-8}-Alkoxy, Formyloxy, C_{1-8}-Alkylcarbonyloxy, C_{1-8}-Alkoxycarbonyloxy, C_{1-8}-Mono-alkylaminocarbonyloxy oder C_{1-8}-Dialkylamino-carbonyloxy bedeutet, wobei die C_{1-8}-Alkyl- oder -Alkoxygruppen sowohl linear als auch verzweigt sein können, und

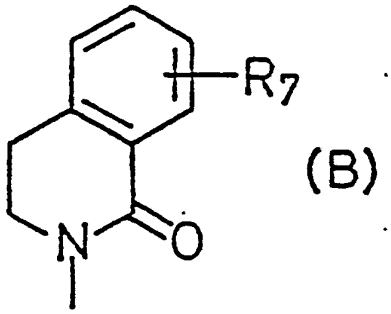
R_4 für Wasserstoff steht oder

R_3 und R_4 zusammen eine Bindung bilden,

R_5 einen Heterocyclus der Formel A



oder der Formel B



bedeutet, wobei

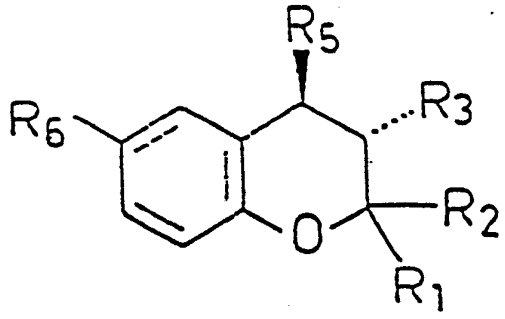
R_7 für Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6} Alkoxy, Halogen, Nitro oder mono- oder disubstituiertes C_{1-6}-Alkylamino steht,

R_6 Difluormethoxy, Difluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl Trifluormethylsulfonyl, Trifluorethylthio, Trifluorethylsulfinyl oder Trifluorethylsulfonyl bedeutet, wobei sich der Heterocyclus R_5 vorzugsweise

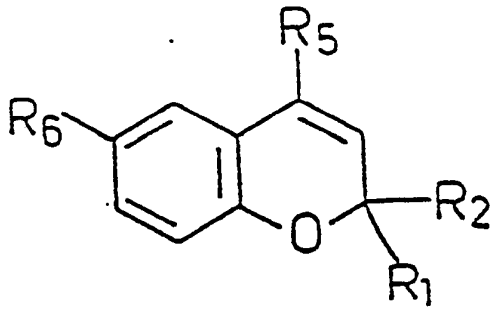
in trans-Stellung zum Rest R_3 befindet, wenn R_3 und R_4 nicht zusammen eine Bindung bedeuten,

ausgenommen Verbindungen der Formel I, in der zugleich R_5 einen Heterocyclus A bedeutet wobei R_7 Wasserstoff ist, und R_3 Hydroxy und R_4 Wasserstoff und R_6 Trifluormethylsulfonyl oder Trifluormethylsulfinyl und R_1 und R_2 jeweils Methyl bedeuten,
sowie deren Salze und Säureadditionssalze, Tautomere und optische Isomere, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten.

Im folgenden wird unterschieden zwischen Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib. In Ia hat R_3 die angegebene Bedeutung und R_4 bedeutet Wasserstoff, in Ib bedeuten R_3 und R_4 zusammen eine Bindung.



(Ia)



(Ib)

Der Einfachheit halber sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in nur einer durch Formel I wiedergegebenen tautomeren Form definiert. Die Erfindung erstreckt sich jedoch auf alle tautomeren Formen der Verbindungen.

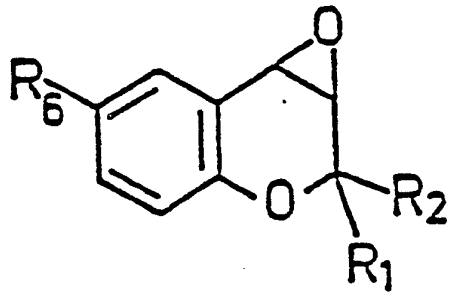
Obgleich pharmazeutisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze der neuen Verbindungen der Formeln I und deren tautomeren Formen bevorzugt sind, liegen

alle Salze innerhalb des Bereiches der Erfindung. Alle Salze sind wertvoll zur Herstellung der Verbindungen, selbst wenn das spezielle Salz nur für Zwecke der Reinigung oder Identifizierung gebildet wird, oder wenn es als ein Zwischenprodukt bei der Herstellung eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, beispielsweise durch Ionenaustauschverfahren, verwendet wird.

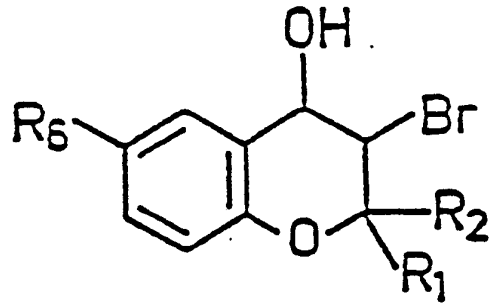
Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze und Säureadditionssalze enthalten asymmetrische Kohlenstoff- und Schwefelatome. Daher sind auch die verschiedenen optischen Isomeren sowie Diastereomeren Gegenstand der Erfindung. Die Racemate können nach an sich bekannten Methoden in die optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Jene Enantiomere oder Diastereomere, die an der 3-Position des 3,4-Dihydro-2H-benzo(b)pyransystems eine S-Konfiguration aufweisen und an der 4-Position R-Konfiguration aufweisen, sind besonders bevorzugt.

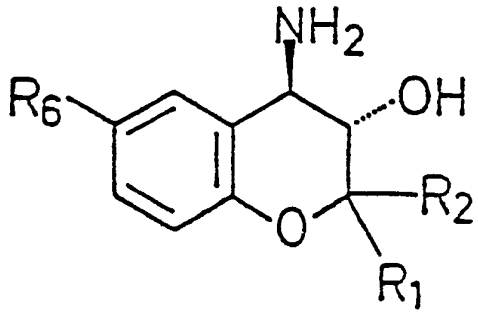
Gegenstand der Erfindung sind auch die neuen Verbindungen der Formeln II, III, IV, V und VI:



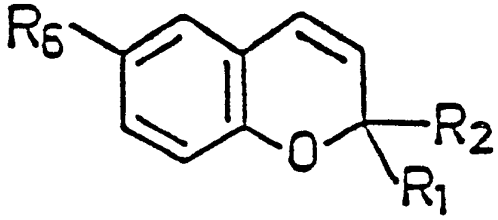
(II)



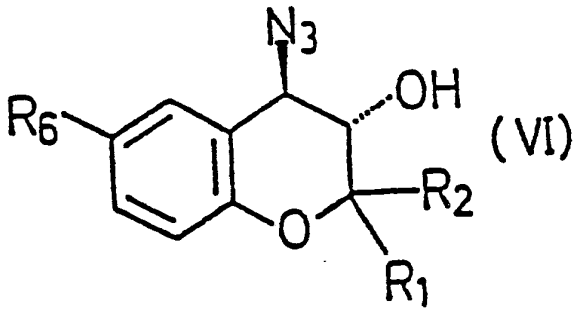
(III)



(IV)



(V)



(VI)

mit den vorstehend angegebenen Bedeutungen für R_1, R_2 und R_6 und die Verfahren zu ihrer Herstellung. Sie dienen als Vorprodukte oder Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

Mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung strukturell verwandte Verbindungen sind in den Europäischen Patentanmeldungen EP-0 158 923 und EP-0 314 446 sowie US 4,908,378 und WO 90/12 011 beschrieben. Die Verbindungen der Anmeldung WO 90/12 011 wurden in dem "disclaimer" berücksichtigt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden aber weder spezifisch offenbart noch nahegelegt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeichnen sich insbesondere durch eine deutlich höhere Wirkstärke bei deutlich verlängerter Wirkdauer gegenüber den bekannten Verbindungen aus.

Soweit nicht anders angegeben, können die erfindungsgemäßen Alkylgruppen und Alkylteile beziehungsweise Alkylenteile von Gruppen geradkettig oder verzweigt sein, und sie besitzen jeweils bevorzugt 1 - 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 - 4 Kohlenstoffatome, insbesondere bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die verzweigten Alkylgruppen besitzen mindestens 3 Kohlenstoffatome. Bevorzugte Alkyl- oder Alkylenteile sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl,

Butyl beziehungsweise entsprechend Methylen, Ethylen, n-Propylen, Isopropylen und Butylen.

Vorzugsweise besitzen erfindungsgemäße Cycloalkylgruppen und Cycloalkylteile wie Cycloalkylreste von Cycloalkylalkylgruppen 3 bis 7 Kohlenstoffatome, insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt sind Cyclopropyl und Cyclohexyl.

Es sollen bedeuten:

Formyl	: H-CO-,
Formyloxy	: H-CO-O-,
C_{1-8}-Alkylcarbonyloxy	: C_{1-8}-Alkyl-CO-O-,
C_{1-8}-Alkoxycarbonyloxy	: C_{1-8}-Alkyl-O-CO-O-,
C_{1-8}-Monoalkylamino-carbonyloxy	: C_{1-8}-Alkyl-NH-CO-O-,
C_{1-8}-Dialkylaminocarbonyloxy	: $(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2N$-CO-O-,
C_{1-8}-Alkylcarbonyl	: C_{1-8}-Alkyl-CO-,
C_{1-6}-Alkylcarbonyl	: C_{1-6}-Alkyl-CO-,
C_{1-8}-Alkoxycarbonyl	: C_{1-8}-Alkoxy-CO.
Halogen	: Fluor, Chlor, Brom, Iod

Die Trifluorethylgruppe oder Trifluorethyl als Teil anderer erfindungsgemäßer Reste wie Trifluorethylthio ist vorzugsweise 2,2,2-Trifluorethyl.

C_{3-7}-Cycloalkyl-substituiertes C_{1-9}-Alkyl ist vorzugsweise Cyclopropylmethyl.

R_1 ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, davon besonders bevorzugt Methyl.

R_2 ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, davon besonders bevorzugt Methyl.

R_1 und R_2 sind besonders bevorzugt beide zugleich Methyl.

Falls R_1 und R_2 für bevorzugtes verzweigt-Alkyl oder Cycloalkyl steht, sind Isopropyl bzw, Cyclopropyl besonders bevorzugt.

Falls R_1 und R_2 zusammen mit dem von ihnen eingeschlossenen Kohlenstoffatom einen Spiroalkylring bilden,sind Spirocyclopentyl und Spirocyclohexyl bevorzugt.

R_3 steht bevorzugt für Hydroxy oder bildet besonders bevorzugt zusammen mit R_4 eine Bindung, so daß zwischen C_3- und C_4- Position des Benzopyrangerüstes eine Doppelbindung besteht. Die erfindungsgemäßen

Verbindungen mit dieser $C_3 = C_4$ - Doppelbindung werden besonders bevorzugt.

Falls R_3 für Alkoxy steht, sind Ethoxy und besonders Methoxy bevorzugt.

Falls R_3 für Alkylcarbonyloxy steht, sind Propionyloxy und besonders Acetoxy und Formyloxy bevorzugt.

R_5 ist bevorzugt ein Heterocyclus der Formel A.

R_6 ist bevorzugt Difluormethoxy, Difluormethylthio, Difluormethylsulfonyl, Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl, davon besonders bevorzugt Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl, insbesondere Difluormethoxy, Trifluormethylthio und Trifluormethylsulfonyl.

R_7 ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Halogen, besonders bevorzugt ist Wasserstoff. Von den Halogenen ist Chlor bevorzugt.

Vorteilhaft sind Benzopyran-Derivate der allgemeinen Formel I, in welchen

R_1 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

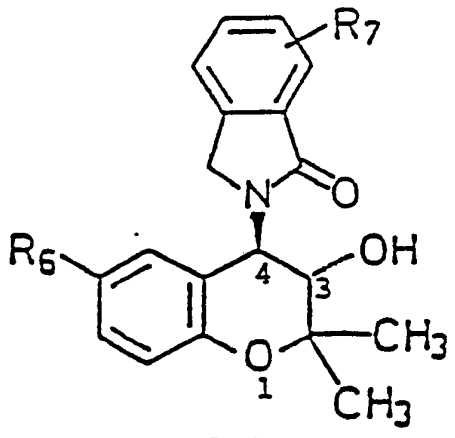
R_2 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R_3 entweder mit R_4 zusammen eine Bindung symbolisiert oder gewählt wird aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

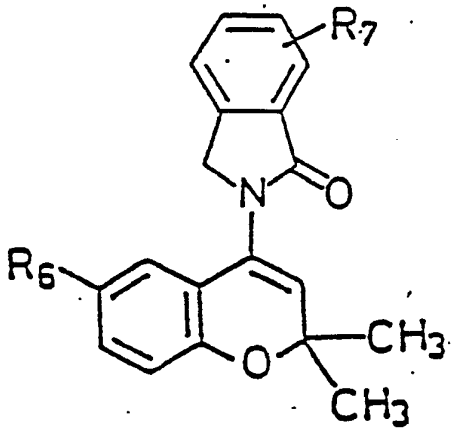
R_6 gewählt wird aus der Gruppe Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl und

R_7 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Chlor.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln Ia1 und Ib1:



Ia1



Ib1

worin R_6 Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl oder Trifluormethylsulfonyl bedeutet und R_7 für Wasserstoff steht.

Insbesondere werden Verbindungen der Formel Ia, die eine 3S,4R-Konfiguration besitzen, bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen, deren Tautomere und deren optische Isomere:

a) trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethoxy)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

b) trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethylthio)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

c) 2-(2,2-Dimethyl-6-(difluormethoxy)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

d) 2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylthio)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

e) 2-(2,2-Dimethyl-6-trifluormethylsulfinyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

f) 2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylsulfonyl)-
-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, ihre physiologisch verträglichen Salze und Säureadditionsprodukte sowie deren tautomere und optische Isomere sind therapeutische Wirkstoffe, besitzen hohe pharmakologische Wirkung und sind wertvolle Arzneimittel. Insbesondere zeigen sie vasodilatierende, gefäßspasmolytische, insbesondere broncholytische Wirkung. Dabei kann sich die gefäßspasmolytische Wirkung im gesamten Gefäßsystem oder auch mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten wie Gehirn-, Coronar- oder Peripheriegebieten entfalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben insbesondere blutdrucksenkende Wirkung und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Substanzen zeichnen sich durch eine beträchtlich Senkung des arteriellen Blutdrucks aus. Dosen von 0,01 - 10 mg/kg s.c. führen zu einer Senkung des Blutdrucks um mindestens 20% an hypertensiven Ratten.

Die erfindungsgemäßen Substanzen zeichnen sich durch eine besondere Beeinflussung der Kaliumionenströmung in den Zellen aus. Insbesondere sind sie Kaliumkanalaktivatoren. Sie eignen sich zur Prophylaxe und zur Behandlung folgender Krankheiten bei Warmblütern, insbesondere Menschen:

1. Bluthochdruck, insbesondere arterieller Bluthochdruck,

2. Herzinsuffizienz, Coronar-Insuffizienz, Angina Pectoris,

3. arterielle Verschlußkrankheit und periphere Durchblutungsstörungen,

4. cerebrale Insuffizienz, Migräne, Schwindel, Erkrankungen des Innenohrs und des Gehörapparats,

5. erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Sehschwäche

6. Niereninsuffizienz, organische Erkrankungen der harnleitenden Wege sowie der akzessorischen Drüsen der Harnwege, Potenzstörungen,

7. organische Störungen des Magendarmtraktes sowie der Bauchspeicheldrüse und Leber,

8. mangelnde Durchblutung der Kopfhaut, Haarausfall,

9. Erkrankungen der Luftwege einschließlich Asthma bronchiale,

10. metabolische Erkrankungen,

11. spasmogene Erkrankungen des Uterus,

12. Inkontinenz.

Weiterhin fördern die erfindungsgemäßen Verbindungen die Durchblutung der Kopfhaut und den Haarwuchs. Sie sind auch tokolytisch wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine lange Wirkdauer bei nur geringer Toxizität. Daher eignen sie sich insbesondere zur Behandlung akuter und chronischer Herzkrankheiten, zur Therapie des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz sowie zur Behandlung von Asthma und cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können beim Menschen oral oder parenteral in einer Dosierung von 0,001 bis 100 mg, vorzugsweise 0,01 bis 50 mg, besonders bevorzugt 0,05 bis 10 mg pro Tag, angewendet werden, insbesondere auch in unterteilten Dosen, zum Beispiel zweimal bis viermal täglich. Diese Dosierungen sind vorteilhaft für die Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten, insbesondere von Herzkrankheiten, Hypertonie, Asthma und Durchblutungsstörungen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg dem Menschen pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 30 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg pro Tag.

Die vorstehend genannten Dosierungen werden für die Behandlung der Hypertonie besonders bevorzugt.

Es kann trotzdem gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht beziehungsweise der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund des individuellen Verhaltens gegenüber dem Medikament oder der der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt oder dem Zeitintervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der vorstehenden Krankheiten sowie Verfahren zur Behandlung dieser Krankheiten, in denen diese Verbindungen verwendet werden sowie ihre Verwendung im Verfahren zur Herstellung von Mitteln, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung dieser Krankheiten sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen.

Gemäß der Erfindung werden pharmazeutische Präparate oder Zusammensetzungen beschrieben, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder deren pharmazeutisch verträgliches Salz oder Säureadditionssalze zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger enthalten. Die üblichen pharmazeutischen Zusatzstoffe sind hier anwendbar.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern und gegebenenfalls mit anderen Hilfsmitteln vermischt und beispielsweise oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können vorzugsweise oral in Form von Granulaten, Kapseln, Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen, Dispersionen, Aerosolen und Lösungen sowie Flüssigkeiten oder parenteral in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Oral zu verabreichende Präparate können einen oder mehrere Zusätze wie Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthalten. Tabletten können den Wirkstoff mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsmitteln vermischt enthalten, zum Beispiel inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose und Talk, Granulierungsmitteln und Mitteln, die den Zerfall der Tabletten bei oraler Verabreichung fördern wie Stärke oder Alginsäure,

Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk.

Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Milchzucker (Lactose), Gelatine, Maisstärke, Stearinsäure, Ethanol, Propylenglycol, Ether des Tetrahydrofurylalkohols und Wasser.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Glycole (z.B. Propylenglycol, Polyethylenglycol), feste Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkoholester, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B: im Falle der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder

intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendung gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

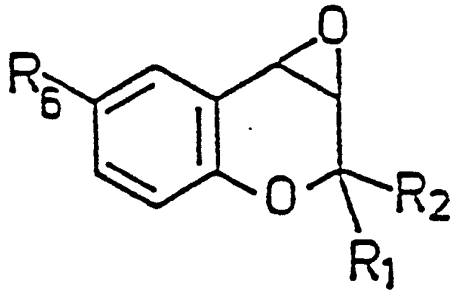
Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Tabletten können nach bekannten Arbeitsweisen überzogen werden, um den Zerfall und die Resorption im Magen-Darmtrakt zu verzögern, wodurch die Aktivität des Wirkstoffs sich über einen längeren Zeitraum erstrecken kann. Ebenso kann in den Suspensionen der Wirkstoff mit Hilfsmitteln vermischt sein, die für die Herstellung solcher Zusammensetzungen üblich sind, zum Beispiel Suspendiermittel wie Methylcellulose, Tragacanth oder Natriumalginat, Netzmitteln wie Lecithin, Polyoxyethylenstearat und Polyoxyethylensorbitanmonooleat und Konservierungsmitteln wie Ethylparahydroxybenzoat. Kapseln können den Wirkstoff als einzigen Bestandteil oder vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin enthalten. Die injizierbaren Präparate werden ebenfalls in an sich bekannter Weise formuliert.

Die pharmazeutischen Präparate können den Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 90 Gewichtsprozent, insbesondere 1 bis 90 Gewichtsprozent enthalten, d.h., in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen, wobei der Rest ein Trägerstoff oder Zusatzstoff ist. Im Hinblick auf die Herstellung und Verabreichung werden feste Präparate wie Tabletten und Kapseln bevorzugt. Vorzugsweise enthalten die Präparate den Wirkstoff in einer Menge von 0,05 bis 10 mg.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Salze und gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel vermischt.

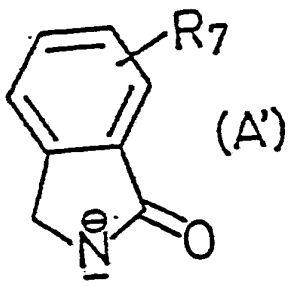
Die Verbindungen der Formel I sind direkt oder indirekt durch nucleophile Ringöffnung von 2,2,6-substituierten 3,4-Dihydro-3,4-oxiranyl-2H-benzo(b)pyranen der Formel II zugänglich:



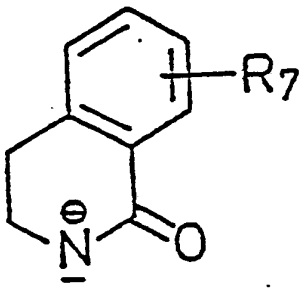
(II)

Als Nucleophile werden vorzugsweise die Anionen der Formeln A' oder B', sowie Ammoniak eingesetzt. Die daraus resultierenden Verbindungen der Formeln I bzw. IV fallen als trans-Isomere an und sind praktisch frei von cis-Isomeren.

Die Anionen A' und B' sind aus den Verbindungen der Formeln H-A und H-B durch Einwirkung einer starken Base zugänglich. R_7 hat die oben angegebene Bedeutung. Als Base wird bevorzugt Natriumhydrid verwendet.



(A')



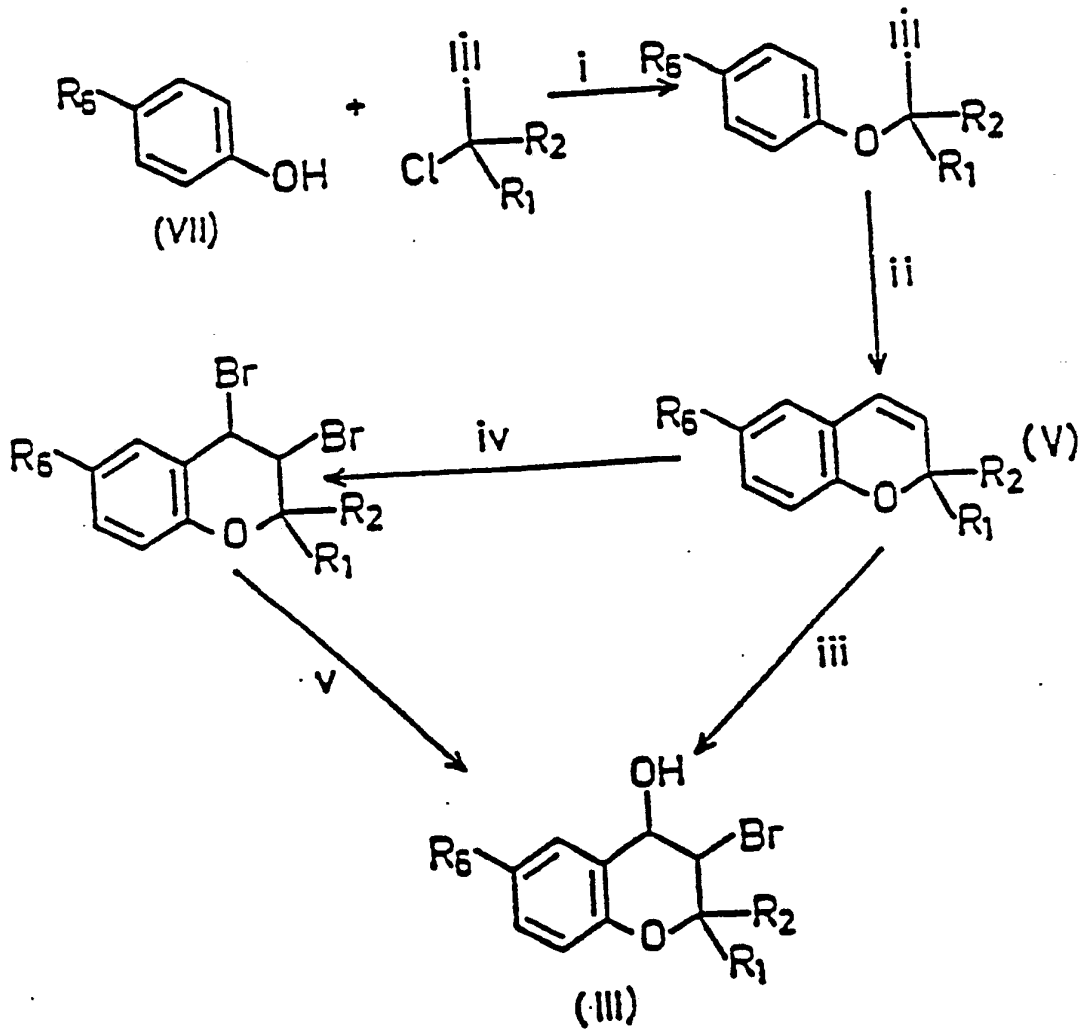
(B')

Nachfolgend sind einige bevorzugte Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgezeigt.

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln III und V

Verbindungen der allgemeinen Formel III, bei denen Bromatom und Hydroxygruppe zueinander trans-ständig sind, sowie Verbindungen der allgemeinen Formel V können nach an sich üblichen Verfahren hergestellt werden. Diese Verfahren entsprechen dem nachfolgenden Schema 1. Sie sind mehrfach beschrieben worden, z.B. EP 0 076 075, J.Org.Chem. 38 (22), 3832 (1973), ibid. 39 (7), 881 (1974), ibid. 37 (6), 841 (1972):

Schema 1


R6
OH
(VII)
III
Cl
R2
R1
i
R6
III
O
R2
R1
ii
R6
(V)
O
R2
R1
iv
Br
Br
R6
O
R2
R1
v
iii
OH
Br
R6
O
R2
R1
(III)

Die folgenden Bedingungen werden bevorzugt:

i) z.B. K_2CO_3/Aceton ; Rückfluß
oder K_2CO_3/Butanon; Rückfluß
oder K_2CO_3/Dimethylformamid; 90° C
oder NaOH/40% Triethylbenzylammoniumhydroxid in Methanol; Raumtemperatur

ii) z.B. 1,2-Dichlorbenzol, 180° C
oder N,N-Diethylanilin, 200° C
oder ohne Lösungsmittel, 200° C

iii) N-Bromsuccinimid / Dimethylsulfoxid / Wasser

iv) Brom, Tetrachlormethan

v) Aceton / Wasser

Die 4-substituierten Phenole (VII), in denen R_6 die oben angegebene Bedeutung hat, sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, z.B. durch Reduktion der entsprechenden 4-substituierten Nitroaromaten, beispielsweise mit Wasserstoff und Raney-Nickel als Katalysator oder durch nascierenden Wasserstoff zu den entsprechenden 4-substituierten Anilinen und Diazotierung und Verkochung zu den entsprechenden Phenolen.

In Fällen, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, 2,2,2-Trifluorethylthio, 2,2,2-Trifluorethylsulfinyl und 2,2,2-Trifluorethylsulfonyl hat, können die genannten Reste vorteilhafter durch chemische Transformation von Zwischenprodukten, in denen R_6 eine andere als die oben

genannte Bedeutung hat, eingeführt werden. Beispielsweise werden 2H-Benzopyrane der allgemeinen Formel V, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl und 2,2,2-Trifluorethylsulfonyl hat, durch Umsetzung der entsprechenden Fluoralkylsulfonylfluoride mit 2H-Benzo(b)pyranen der allgemeinen Formel V, in denen R_6 die Bedeutung MgHal hat, erhalten. Dabei hat Hal die Bedeutung Chlor, Iod und insbesondere Brom.

Ebenso ist es möglich, die oben beschriebenen Grignard-Verbindungen von 2H-Benzo(b)pyranen mit Disulfiden der allgemeinen Formel R-S-S-R, in denen R die Bedeutung Trifluormethyl, Difluormethyl und 2,2,2-Trifluorethyl hat, zu 2H-Benzo(b)pyranen, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylthio, Trifluormethylthio und 2,2,2-Trifluorethylthio hat, umzusetzen.

Weiterhin ist es möglich, ausgehend von Zwischen- oder Endprodukten, in denen R_6 ein Schwefelatom enthält, nach an sich bekannten Methoden durch Reduktion oder insbesondere Oxidation zu Zwischen- oder Endprodukten, in denen das bezeichnete Schwefelatom eine andere Oxidationsstufe aufweist, zu gelangen.

Als möglich Oxidationsmittel seien beispielsweise genannt: Kaliumpermanganat, Natriumperiodat, Chlortrioxid oder bevorzugt Oxone^R (Kaliumpersulfat) und Wasserstoffperoxid/Eisessig.

So können z.B. 4.Difluormethylsulfonyl-phenol, 4-Trifluormethylsulfonyl-phenol oder 4-(2,2,2-Trifluorethylsulfonyl)-phenol günstiger als nach bekannten Verfahren durch Oxidation der entsprechenden Fluoralkylthiophenole mit Oxone^R in Methanol-Wassergemischen bei Temperaturen zwischen -10°

C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0° C und 25° C, erhalten werden.

Insbesondere in Fällen, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfinyl oder 2,2,2-Trifluorethylsulfinyl hat, ist es günstiger, ausgehend von den 4-Fluoralkylthiophenolen (VII) gemäß Schema 1 zunächst die entsprechenden 6-Fluoralkylthio-2H-benzo(b)pyrane V herzustellen, bei denen R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, und anschließend die gewünschte Oxidation zu den jeweiligen 6-Fluoralkylsulfinyl-2H-benzo(b)pyranen der allgemeinen Formel V vorzunehmen, bei denen R_6 die obengenannte Bedeutung hat.

Überraschenderweise ist die Selektivität dieser Reaktion bei den genannten Verbindungsklassen sehr hoch.

Die verwendeten Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren oder analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II

Um zu Verbindungen der allgemeinen Formel II zu gelangen, ist das folgende Herstellungsverfahren vorteilhaft:

2.1 Aus Verbindungen der Formel III (Bromhydrin) mit Basen (z.B. Natriumhydrid) in einem Lösungsmittel wie DMSO oder Tetrahydrofuran (THF) bei Temperaturen zwischen 10° C und 80° C, vorzugsweise Raumtemperatur.

Das sich in dieser Reaktion bildende Oxiran (Verbindung II) kann in situ weiter umgesetzt werden, es kann aber auch, wie weiter unten gezeigt, isoliert werden.

Die Verbindungen der Formeln H-A und H-B in den obengenannten Bedeutungen sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren dargestellt werden.

2.2 Oxirane der Formel II sind nach den in 2.1 beschriebenen Verfahren aus den Bromhydrinen gemäß der Formel III zugänglich. Falls erwünscht ist, die Oxirane zu isolieren, so ist es vorteilhaft, Bromhydrine der Formel III in einem Ether, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder THF mit einer Base, beispielsweise Kaliumhydroxid, bevorzugt aber Natriumhydrid in THF, umzusetzen.

2.3 Es ist ebenso möglich, Benzopyrane der Formel V durch Oxidation, vorteilhaft mit Persäuren, in Verbindungen gemäß der Formel II umzuwandeln. Besonders vorteilhaft ist dabei die Umsetzung mit m-Chlor-Perbenzoesäure, insbesondere dann, wenn eine Oxidation schwefelhaltiger Reste R_6 ebenfalls erwünscht ist.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV

Zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV gelangt man vorteilhaft, indem man Oxirane der Formel II mit Ammoniak umsetzt, bevorzugt in Lösungsmitteln wie Chloroform, Methylenchlorid oder niederen Alkoholen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder iso-Propanol. Bevorzugt werden Ethanol oder wäßrige Lösungen solcher Alkohole. Vorteilhaft sind Reaktionstemperaturen zwischen 0° C und dem Siedepunkt

des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise Raumtemperatur.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI können durch Umsetzung von Oxiranen der Formel II mit Alkalimetallaziden wie Natriumazid dargestellt werden.

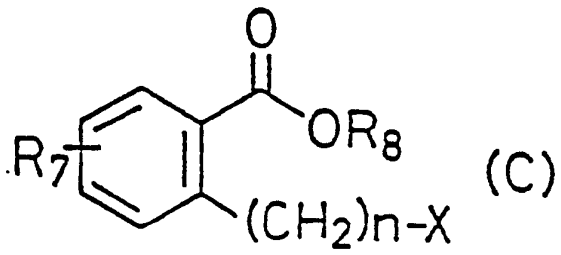
Diese Reaktion findet vorteilhaft in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 20° C und 120° C, bevorzugt bei 60° C bis 100° C, statt. Aus den 2,2,6-substituierten trans-4-Azido-2H-benzo(b)pyran-3-olen der Formel VI können durch Reduktion, bevorzugt durch Wasserstoff an 10% Palladium/Kohle die entsprechenden Verbindungen IV dargestellt werden.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5.1 Oxirane der allgemeinen Formel II werden mit Verbindungen der Formel H-A oder H-B in einem Lösungsmittel wie z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO) in Anwesenheit einer Base wie Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen 10° C und 80° C, vorzugsweise Raumtemperatur, umgesetzt. Dabei entstehen Verbindung der Formel Ia mit R_3 = OH und R_4 = H .

5.2 Verbindungen der Formel IV können mit Verbindungen der Formel C alkyliert werden. In den Verbindungen C kann n gleich 1 oder 2 sein, X ein Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, bedeuten, und R_8 einen

C_{1-6}-Alkylrest, bevorzugt Methyl oder Ethyl, darstellen.



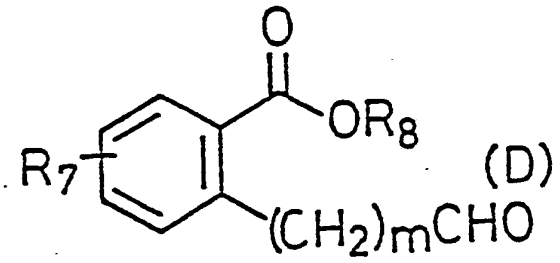
(C)

In diesem Reaktionsgemisch kann in situ eine intramolekulare Cyclisierung erfolgen, wobei Verbindungen der Formel Ia erhalten werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind z.B. niedere Alkohole wie Methanol und Ethanol, oder Nitromethan oder Acetonitril. Die Alkylierung wird in Anwesenheit organischer oder anorganischer Basen, beispielsweise tertiären Aminen wie Triethylamin oder Alkalimetallcarbonaten wie K_2CO_3, vollzogen.

Vorteilhaft ist, die Reaktion als Ein-Topf-Reaktion durchzuführen. Dazu werden Reaktionstemperaturen zwischen 0° C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels gewählt. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch zunächst auf Raumtemperatur bis zum Abschluß der Alkylierungsreaktion gehalten, und anschließend die Cyclisierung bei höherer Temperatur, bevorzugt der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels, in situ durchgeführt.

Verbindungen der Formel C sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren dargestellt werden.

5.3 Verbindungen der Formel IV können mit Verbindungen der Formel D reduktiv alkyliert werden.



In der Formel D bedeuten m 0 oder 1, R_8 stellt einen C_{1-6}-Alkylrest, vorzugsweise Methyl oder Ethyl dar. Ein Geeignetes Reduktionsmittel ist insbesondere Natriumcyanoborhydrid/Zinkchlorid. Wenn es gewünscht wird, können die Alkylierungsprodukte isoliert werden, es ist aber auch vorteilhaft, die intramolekulare Cyclisierung in situ zu vollziehen. Als Lösungsmittel für diese Reaktionen eignet sich insbesondere Toluol. Günstig ist, die Reaktionstemperatur zwischen 10° C und der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels zu wählen. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch zunächst auf Raumtemperatur bis zum Abschluß der reduktiven Alkylierung gehalten, und anschließend die Cyclisierung bei höherer Temperatur, bevorzugt der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels, in situ durchgeführt.

Verbindungen der Formel D sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren dargestellt werden.

5.4 Die nach den vorangehend beschriebenen Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel Ia enthalten die freie Hydroxylgruppe R_3. Sie können durch O-Alkylierung oder O-Acylierung in andere Verbindungen der Formel Ia überführt werden, in denen R_3 die Bedeutung C_{1-8}-Alkoxy oder C_{1-8}-Alkylcarbonyloxy, C_{1-8}-Alkoxycarbonyloxy, Formyloxy, C_{1-8}-Monoalkylaminocarbonyloxy oder C_{1-8}-Dialkylaminocarbonyloxy hat, R_1, R_2, R_5 und R_6 die

angegebene Bedeutung haben und R_4 für Wasserstoff steht.

Eine Alkylierung kann z.B. durch Verwendung eines C_{1-8}-Alkyliodids in einem inerten Solvens wie Toluol oder Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base wie Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid ausgeführt werden.

Eine Veresterung kann durch Verwendung eines C_{1-8}-Acylchlorids oder Acylanhydrids oder eines anderen aktivierten Derivates der betreffenden Alkansäure, gegebenenfalls unter Anwesenheit einer organischen Base wie Pyridin oder Triethylamin oder einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, gegebenenfalls unter Mitwirkung von Katalysatoren wie 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin oder Kondensationsreagentien wie Dicyclohexylcarbodiimid in einem inerten Solvens, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, durchgeführt werden.

Eine Umsetzung zu Carbonaten erfolgt analog durch Reaktion mit Chlorameisensäure-C_{1-8}-alkylestern unter oben angegebenen Bedingungen.

Die Umsetzung zu Carbamaten erfolgt entweder in Analogie zu oben beschriebenen Verfahren durch Reaktion mit Mono- oder Dialkylaminocarbamoylchloriden oder durch Umsetzung mit C_{1-8}-Alkylisocyanaten in einem inerten Solvens, z.B. Toluol, bei Temperaturen zwischen 0° C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Durch Umsetzung mit Ameisensäure in Anwesenheit von Pyridin läßt sich Formyloxy einführen.

5.5 Die nach den vorangehend beschriebenen Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel I , die die freie Hydroxylgruppe R_3 enthalten (Verbindungen Ia), können

durch Dehydratisierung in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, die eine Doppelbindung (Verbindungen Ib) enthalten.

Die Dehydratisierung wird durch Reagentien wie Natriumhydrid in einem inerten Solvens wie THF, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches ausgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel Ib können gegebenenfalls auch als Nebenprodukte bei der Umsetzung von Oxiranen der Formel II mit Heterocyclen der Formeln H-A oder H-B nach dem unter 5.1 beschriebenen Verfahren erhalten werden. Dabei reagieren die intermediär gebildeten Hydroxyverbindungen unter Wasserabspaltung weiter zu Produkten des Typs Ib.

Insbesondere können die Verbindungen der Formel Ib unter den in 5.1 beschriebenen Bedingungen als Hauptprodukte erhalten werden, wenn die Umsetzung der Oxirane II mit den Heterocyclen H-A oder H-B bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise 40° C, längeren Reaktionszeiten und überschüssiger Base, z.B. Natriumhydrid erfolgt.

Eventuell anfallende Gemische von Verbindungen der Typen Ia und Ib können durch übliche Verfahren wie Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden.

5.6 Verbindungen der Formel I, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylthio, Trifluormethylthio oder 2,2,2-Trifluorethylthio hat, können durch geeignete Oxidationsmittel wie z.B. Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Oxone^R in Methanol-Wasser-Gemischen bei Temperaturen zwischen 0° C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, bevorzugt bei Temperaturen

zwischen 20° C und 60° C, in Verbindungen der Formel I überführt werden, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, 2,2,2-Trifluorethylsulfinyl oder 2,2,2-Trifluorethylsulfonyl hat.

Eventuell anfallende Gemische von Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen können durch übliche Verfahren wie Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation in die reinen Komponenten aufgetrennt werden.

Die Verbindungen der Formel I können basische Eigenschaften haben und daher in Form ihrer Salze oder Säureadditionssalze aus den Reaktionsgemischen isoliert werden. Sie lassen sich als Basen mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren nach bekannten Verfahren in Salze überführen.

Für diese Umsetzung kommen insbesonder Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsöure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure,

p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäuren. Zur Herstellung wird die heiße alkoholische Lösung der Base mit der alkoholischen Lösung einer geeigneten Säure versetzt, und man erhält, gegebenenfalls nach Zufügen von Ether das Salz.

Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Aufreinigung der Verbindungen verwendet werden. Verbindungen der Formel I können infolge asymmetrischer Schwefel- oder Kohlenstoffatome ein oder mehrere chirale Zentren besitzen. Sie können daher bei ihrer Herstellung als Racemate, diastereomere Mischungen von Racematen, oder, falls optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet werden, auch in optisch aktiver Form als Enantiomere oder Mischungen von Diastereomeren erhalten werden.

Weisen die Verbindungen z.B. zwei oder mehrere chirale Zentren auf, dann können sie bei der Synthese als Gemische von Racematen anfallen, aus denen man die einzelnen Racemate, beispielsweise durch Umkristallisieren aus inerten Lösungsmitteln, in reiner Form isolieren kann. So haben z.B. Verbindungen der Formel I, worin $R_1 = R_2$, R_3 = OH und R_4 = H ist, zwei chirale Zentren an C(3) und C(4) des 3,4Dihydro-2H-benzopyrangerüstes. Bei der Herstellung durch Reaktion von Verbindungen der Formel II mit Nucleophilen, insbesondere den Anionen A' und B' oder Ammoniak, entsteht jedoch ganz überwiegend ein Racemat mit trans-Stellung der Substituenten R_3 = OH und R_5 .

Die Racemate können, falls erwünscht, nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. So können durch Umsetzung mit einem chiralen Trennmittel Diastereomere gebildet werden. Als Trennmittel für basische Verbindungen der

Formel I eignen sich z.B. chirale Säuren wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure, Camphersulfonsäuren, Mandelsäure, Äpfelsäure oder Milchsäure. Carbinole, d.h. Verbindungen der Formel Ia mit R_3 = OH , können insbesondere mit S- oder R-a-Methylbenzylisocyanat oder R- oder S-1-(1-Naphtyl)-ethylisocyanat verestert und dann getrennt werden (vgl. EP-A2-0 314 446). Die verschiedenen Formen der Enantiomeren der Formel I können in an sich bekannter Weise aus den Diastereomeren in Freiheit gesetzt werden. Enantiomerentrennungen gelingen ferner durch Chromatographie an chiralen Trägermaterialien. Gemäß der Erfindung ist es jedoch auch möglich, die reinen Enantiomeren durch asymmetrische Synthese zu erhalten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Hilfsstoffe in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne daß indes beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

Formel Ia, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_6 = CF_3S-$, $R_7 =$ H

trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethyl-thio)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Eine Lösung von 0,9 g trans-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethylthio)-2H-1-benzopyran-4-amin (Formel IV; $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_6 = CF_3$-S-) in 20 ml absolutem Acetonitril werden zusammen mit 0,3 g Kaliumiodid, 1,52 g K_2CO_3 und 0,9 g 2-(Brommethyl)-benzoesäureethylester eine Stunde bei Raumtemperatur, dann 16 Stunden bei 75° C - 80° C gerührt. Nach Abkühlen wird filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen und die organische Phase eingeengt. Das verbleibende Öl wird durch HPLC (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 98:2) gereinigt. Man erhält 0,9 g der im Titel angegebenen Verbindung (60 % der Theorie) als farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 216 - 217° C.

Beispiel 1a

Formel Ia, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_6 = CHF_2S-$, $R_7 = H$

trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethylthio)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

Die Verbindung ist analog Beispiel 1 aus trans-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-6-difluormethylthio)-2H-1-benzopyran-4-amin (Formel IV; $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_6 = CHF_2S-$) in 55%
Ausbeute zugänglich.

Beispiele 2 und 3

Formel Ia, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_6 = CHF_2SO$ oder $R_6 = CHF_2SO_2$, $R_7 = H$

Zu einer Lösung von 0,41 g der gemäß Beispiel 1 erhaltenen Verbindung in 14 ml Methanol werden 1,9 g Oxone^R in 10 ml Wasser zugesetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Tagen werden weitere 1,2 g Oxone^R in 5 ml Wasser zugesetzt und nochmals 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, das Filtrat wird eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet (über Na_2SO_4) und eingedampft. Nach zweimaliger Reinigung über HPLC (Kieselgel, Hexan/Aceton 7:3, dann Methylenchlorid/Ethylacetat 8:2) erhält man 30 mg (6,8 % der Theorie)

trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethyl-sulfonyl)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

sowie 80 mg (18,7 % der Theorie)

trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethyl-sulfinyl)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

Beispiel 4

Formel Ia, $R_1 = R_1 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_6 = CHF_2O-$, $R_7 = H$

trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethoxy)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on.

Die Verbindung ist analog zu Beispiel 1 zugängig aus trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethoxy)- -2H-1-benzopyran-4-amin und 2-(Brommethyl)-benzoesäureethylester.

Man erhält Kristalle der Verbindung (Schmelzpunkt 198 - 201° C).

Beispiel 5

Formel Ib, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 + R_4$ = Bindung, $R_6 = CF_3S$-, R_7 = H

2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylthio)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

200 mg der analog Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in 5 ml absolutem THF gelöst und mit überschüssigem Natriumhydrid 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 98:2), Man erhält 160 mg der im Titel angegebenen Verbindung (40 % der Theorie) als farbloses Öl.

Beispiel 1'

4-Trifluormethylsulfonyl-phenol

Methode A':
1 g (5,2 mMol) 4-Trifluormethylthiophenol werden in 20 ml Methanol gelöst und bei 0°C wird unter Rühren eine Suspension von 9,6 g Oxone^{R} in 20 ml Wasser zugegeben. Nach 5 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird mit 50ml Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert (3 x 50 ml). Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben 1.1 g farblose Kristalle 4-Trifluormethylsulfonyl-phenol (94% d. Th.) M^{+}=226 (8)

Methode B':
1 g (5,2 mMol) 4-Trifluormethylthio-phenol wird zusammen mit 4 ml Eisessig und 4 ml 30%igem Wasserstoffperoxid 20 Stunden bei 50°C gerührt, anschließend werden nochmals 2 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugesetzt und nach weiteren 2 Stunden bei 50°C wird wie bei A' aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 230 mg farblose Kristalle 4-Trifluormethylsulfonyl-phenol (20% d. Th.) Smp. 123°C (Lit.: 119-120°C)

Beispiel 2'

4-Difluormethylsulfonyl-phenol

Die Verbindung ist analog dem unter 1', A' oder 1', B' beschriebenen Verfahren zugänglich.

Beispiel 3'

4-(2,2,2-Trifluormethylsulfonyl)-phenol

Die Verbindung ist analog Verfahren 1', A' oder 1', B' erhältlich.

Beispiel 4'

6-Trifluormethylthio-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

a) 3-(4-(Trifluormethylthio)-phenoxy)-3-methyl-1-butin

In einer Lösung von 19,4 g (0,1 Mol) 4-(Trifluormethylthio)-phenol in 250 ml trockenem Butanon werden 13,8 g (0,1 Mol) getrocknetes Kaliumcarbonat und 1,6 g (0,01 Mol) Kaliumiodid suspendiert und 15,4 g (0,15 Mol) 3-Chlor-3-methyl-1-butin zugetropft. Dann wird unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nochmals werden 15,4 g 3-Chlor-3-methyl-1-butin und 13,8 g Kaliumcarbonat zugesetzt und weiterhin wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anorganische Bestandteile werden abfiltriert, die Lösung eingeengt, der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 1N NaOH-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, der Rückstand wird über Kieselgel filtriert.
Ausbeute: 22 g (85% d. Th.)

b) 6-Trifluormethylthio-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

22 g (0,085 Mol) der vorstehend (4'a) beschriebenen Verbindung werden in 50 ml 1,2-Dichlorbenzol unter

Argon 2 Stunden auf 180°C erhitzt und anschließend im Vakuum fraktioniert.
Ausbeute: 13 g farbloses Öl (59,1% d. Th.) Kp 55°C/2 Pa

Beispiel 5'

6-Trifluormethylsulfonyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

1 g (4,4 mMol) 4-Trifluormethylsulfonyl-phenol werden zusammen mit 0,66 g Kaliumcarbonat, 80 mg Kaliumiodid und 2 g 3-Chlor-3-methyl-1-butin in 13 ml trockenem Butanon 20 Stunden unter Argon bei 80 - 90°C gerührt. Dann werden nochmals 0,33 g Kaliumcarbonat, 40 mg Kaliumiodid und 1 g 3-Chlor-3-methyl-1-butin zugesetzt und es wird weitere 20 Stunden bei 80 - 90°C gerührt. Man läßt abkühlen, filtriert und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit Wassergewaschen (2 x 20 ml), getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl (1,3 g) wird in o-Dichlorbenzol (3 ml) 3 Stunden unter Argon auf 180°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,5 g farbloses Öl (50% d. Th.). M^+=292 (5).

Beispiel 6'

6-Trifluormethoxy-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)-pyran

In einer Lösung von 90 g (0,5 Mol) 4-Trifluormethoxyphenol in 900 ml trockenem Aceton werden 69,2 g (0,5 Mol) getrocknetes Kaliumcarbonat und 8,3 g (0,05 Mol) Kaliumiodid suspendiert und es werden 70 g (0,68 Mol) 3-Chlor-3-methyl-1-butin zugetropft.

Nach 36 Stunden Rühren bei Rückflußtemperatur werden nochmals 35 g (0,34 g Mol) 3-Chlor-3-methyl-1-butin zugesetzt und es wird weitere 36 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Die abgekühlte Suspension wird filtriert, mit Aceton nachgewaschen, das Filtrat wird eingeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 1N-NaOH-Lösung extrahiert. Die Methylenchloridphase wird neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.
Ausbeute: 67 g (54,9% d. Th.)
67 g der vorstehenden Verbindung werden in 380 ml 1,2-Dichlorbenzol 4 Stunden auf 180°C erhitzt. Fraktionierung im Vakuum ergibt das gewünschte Produkt.
Ausbeute: 45 g (67,2% d.Th.) Kp: 75 - 80°C/1,3 Pa

Beispiel 7'

6-Trifluormethylsulfinyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

a) 2 g (7,7 mMol) 6-Trifluormethylthio-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran (beispiel 4') werden in 40 ml Methanol gelöst und bei 0°C wird eine Suspension von 14,2 g (23,1 mMol) Oxone^{R} in 40 ml Wasser zugesetzt. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert (3 x 100ml) und der nach Trocknen und Eindampfen verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1 g farbloses Öl (47% d. Th.) M^{+}=276(9)

b) 6-Trifluormethylsulfonyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran
2 g (7,7 mMol) 6-Trifluormethylthio-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran werden zusammen mit 6 ml Eisessig und 6

ml 30% Wasserstoffperoxid 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird auf 100 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert (30 x 70 ml). Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben 2 g farbloses öl. Mittels HPLC (Laufmittel 98:2 Chloroform:Methanol) erhält man 0,3 g farbloses öl 6-Trifluormethylsulfinyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran (14% d. Th.) und 0,2 g farbloses öl 8-Trifluormethylsulfonyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran (9% d. Th.).

Analog wurden:

Beispiel 8'

6-Difluormethylsulfinyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

und

Beispiel 9'

6-(2,2,2-Trifluorethylsulfinyl)-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

erhalten.

Weitere 6-substituierte 2H-Benzo(b)pyrane der allgemeinen Formel V werden analog hergestellt.

Beispiel 10'

6-Trifluormethylthio-3,4-dihydro-3-bromo-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran4-ol

Einer Lösung von 7 g (0,027 Mol) des vorstehend beschriebenen Benzopyrans (Beispiel 4'b) in 60 ml DMSO und 1 ml Wasser werden bei 20 - 25°C 7,7 g (0,043 Mol) N-Bromsuccinimid zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde auf Eis gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 50 ml), getrocknet und eingeengt, wobei das Produkt auskristallisiert.
Ausbeute: 8 g (83% d. Th.) leicht bräunliche Kristalle.

Beispiel 11'

6-Trifluormethylthio-3,4-dihydro-3,4-oxiranyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran

Zu einer Lösung von 32 g (0,09 Mol) des vorstehend beschriebenen Bromhydrins in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff entöltes Natriumhydrid (3,5 g, 80%, in Paraffinöl) portionsweise zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird nochmals 1 g Natriumhydrid zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wird über Kieselgel abfiltriert und die Lösung eingedampft.
Ausbeute: 26 g (100% d. Th.)

Beispiel 12'

6-Trifluormethylsulfinyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-bromo-2H-benzo(b)pyran-4-ol

Zu einer Lösung von 5 g (18 mMol) 6-Trifluormethylsulfinyl-2,2-dimethyl-2H-benzo(b)pyran in 45 ml DMSO und 0,7 ml Wasser werden bei 20 - 25°C

51 g (28,6 mMol) N-Bromsuccinimid zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde auf Eis gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 100ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (3 x 50 ml), getrocknet und eingeengt, wobei das Produkt auskristallisiert.
Ausbeute 6,1 g (90% d. Th.) hellbraune Kristalle.

Beispiel 13'

6-Trifluormethylsulfinyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-oxiranyl-2H-benzo(b)pyran

Zu einer Lösung von 5,6 g (15 mMol) des vorstehend beschriebenen Bromhydrins in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff entöltes Natriumhydrid (0,58 g, 80%, in Paraffinöl) portionsweise zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird nochmals 0,2 g Natriumhydrid zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wird über Kieselgel abfiltriert und die Lösung eingedampft.
Ausbeute: 4,3 g (100% d. Th.)

Beispiel 14'

Formel IV, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_6 = CF_3S$-

trans-2,3-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethylthio)-2H--1-benzopyran-4-amin

1 g des in Beispiel 11' erhaltenen Oxirans wird in 5 ml Ethanol gelöst und bei 0° C mit 8 ml einer 25% igen wäßrigen Ammoniaklösung versetzt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur wird eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet (über Na_2SO_4) und der nach erneutem Einengen verbleibende Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 98:2). Man erhält 1 g farblose Kristalle (95 % der Theorie, Schmelzpunkt 86 - 88° C).

Beispiel 6

Herstellung von Tabletten und Kapseln

Tabletten und Kapseln, welche die nachstehend angegebenen Bestandteile enthalten, werden nach bekannten Arbeitsweisen hergestellt. Diese sind für die Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten, insbesondere der Hypertonie, in Dosierungsmengen von jeweils einer Tablette oder Kapsel einmal täglich geeignet.

Bestandteile	Gewicht (mg)	
	Tablette	Kapsel
trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethylthio)-4H-1-benzopyran-4-yl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	0,5	0,2
Tragacanth	10,0	-
Lactose	247,5	300
Maisstärke	25,0	-
Talk	15,0	-
Magnesiumstearat	2,5	-

Beispiel 7

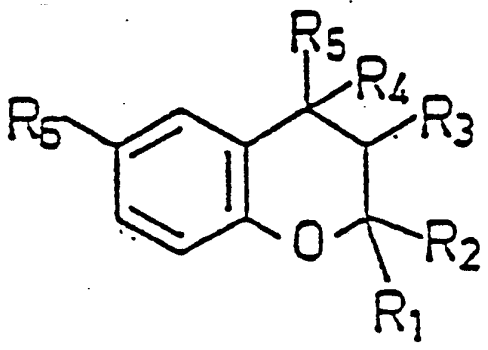
Herstellung von Ampullen

Ampullen, die die im folgenden genannten Bestandteile enthalten, lassen sich in bekannter Weise herstellen. Der Wirkstoff wird in Wasser und 1,2-Propandiol gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylsulfonyl)--2H-1-benzopyran-4-yl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	0,05 mg
1,2-Propandiol	0,8 ml
dest. Wasser ad	2,0 ml

Patentansprüche

1. Benzopyran-Derivate der allgemeinen Formel I



(I)

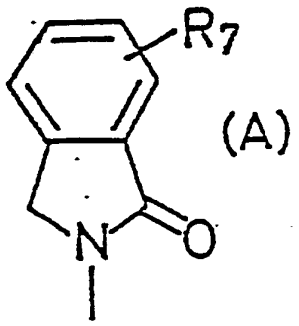
in der
R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-verzweigt-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder zusammen mit dem von ihnen eingeschlossenen Kohlenstoffatom C_{3-7}-Spiroalkyl bedeuten,

R_3 Hydroxy, C_{1-8}-Alkoxy, Formyloxy, C_{1-8}-Alkylcarbonyloxy, C_{1-8}-Alkoxycarbonyloxy, C_{1-8}-Mono-alkylaminocarbonyloxy oder C_{1-8}-Dialkylamino-carbonyloxy bedeutet, wobei die C_{1-8}-Alkyl- oder -Alkoxygruppen sowohl linear als auch verzweigt sein können, und

R_4 für Wasserstoff steht oder

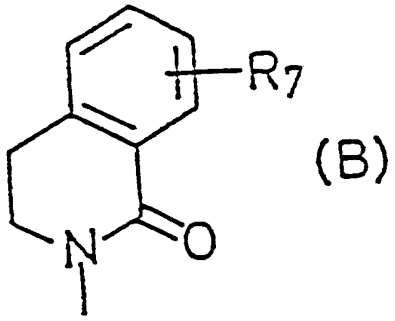
R_3 und R_4 zusammen eine Bindung bilden,

R_5 einen Heterocyclus der Formel A



(A)

oder der Formel B



(B)

bedeutet, wobei

R_7 für Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6} Alkoxy, Halogen, oder Nitro oder mono- oder disubstituiertes C_{1-6}-Alkylamino steht,

R_6 Difluormethoxy, Difluormethylthio, Difluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl Trifluormethylsulfonyl, Trifluorethylthio, Trifluorethylsulfinyl oder Trifluorethylsulfonyl bedeutet, wobei sich der Heterocyclus R_5 vorzugsweise in trans-Stellung zum Rest R_3 befindet, wenn R_3 und R_4 nicht zusammen eine Bindung bedeuten,

ausgenommen Verbindungen der Formel I, in der zugleich R_5 einen Heterocyclus A bedeutet wobei R_7 Wasserstoff ist, und R_3 Hydroxy und R_4 Wasserstoff und R_6 Trifluormethylsulfonyl oder Trifluormethylsulfinyl und R_1 und R_2 jeweils Methyl bedeuten,

und die tautomeren und isomeren Formen von I sowie die Salze und/oder Säureadditionsprodukte.

2. Benzopyran-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

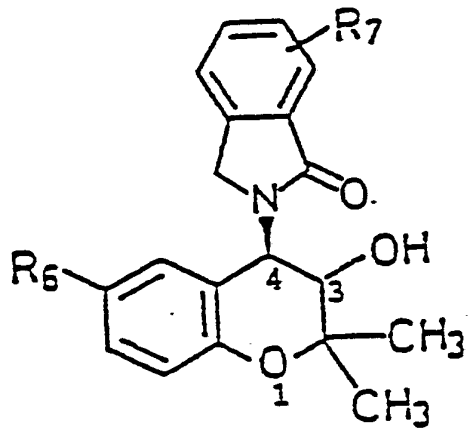
R_2 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R_3 entweder mit R_4 zusammen eine Bindung symbolisiert oder gewählt wird aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

R_6 gewählt wird aus der Gruppe Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl und

R_7 gewählt wird aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Chlor.

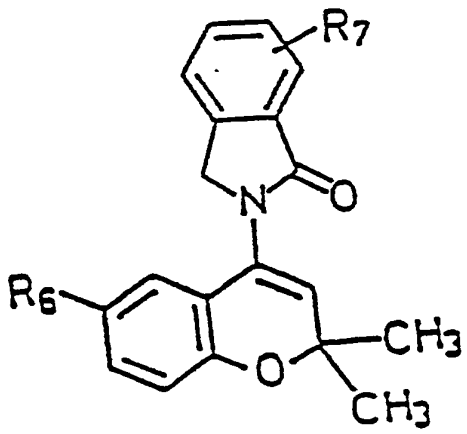
3. Benzopyran-Derivate nach Anspruch 1, durch die Strukturformel



gekennzeichnet, in welcher

R_6 Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl oder Trifluormethylsulfonyl bedeutet.

4. Benzopyran-Derivate, nach Anspruch 1, durch die Strukturformel



gekennzeichnet, in welcher
R_6 Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl oder Trifluormethylsulfonyl bedeutet.

5. Benzopyrane nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 beide Methyl bedeuten.

6. Benzopyrane nach einem der Ansprüche 1 - 4 , dadurch gekennzeichnet, daß sie eine 3S,4R-Konfiguration aufweisen.

7. Benzopyrane nach einem der Ansprüche 1 - 5 , dadurch gekennzeichnet, daß sie gewählt werden aus der Gruppe

a) trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(difluormethoxy)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

b) trans-2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-(trifluormethylthio)-4H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

c) 2-(2,2-Dimethyl-6-(difluormethoxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

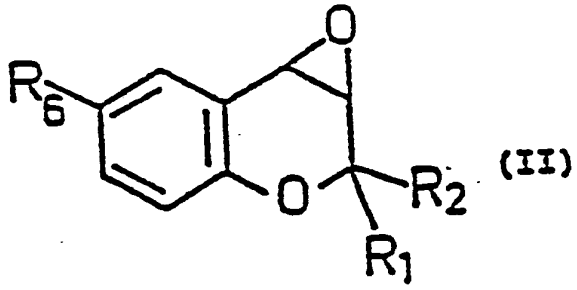
d) 2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylthio)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

e) 2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylsulfinyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

f) 2-(2,2-Dimethyl-6-(trifluormethylsulfonyl)-2H-1-benzopyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

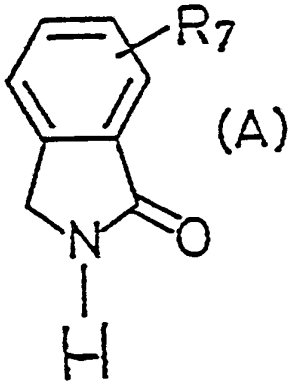
8. Verfahren zur Herstellung von Benzopyran-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Oxirane der allgemeinen Formel II

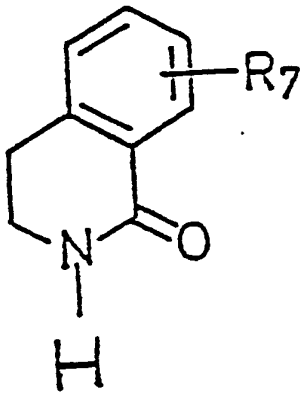


(II)

wobei R_1, R_2, R_3, R_4, und R_6 die genannte Bedeutung haben,
mit Verbindungen der Formel H-A oder H-B



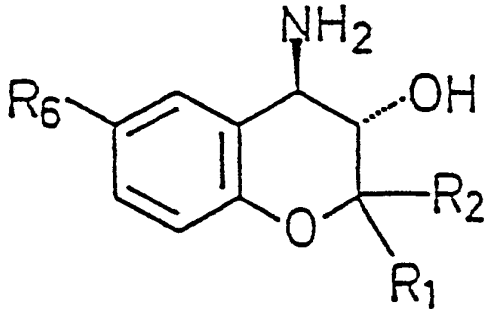
(A)



(B)

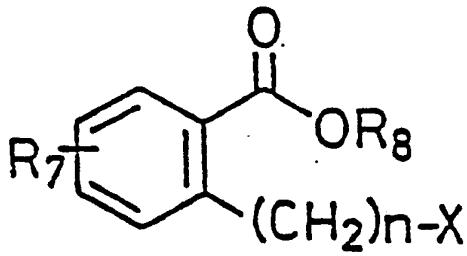
umgesetzt, wobei R_7 die genannte Bedeutung hat, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV)

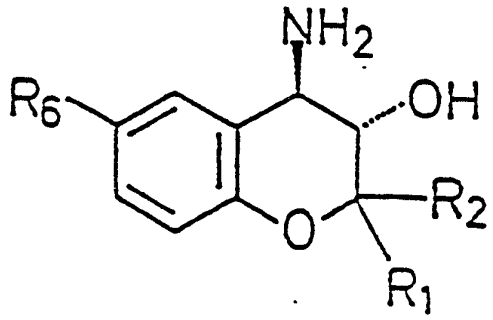
in der R_1, R_2, R_3, R_4, und R_6 die genannte Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel



(C)

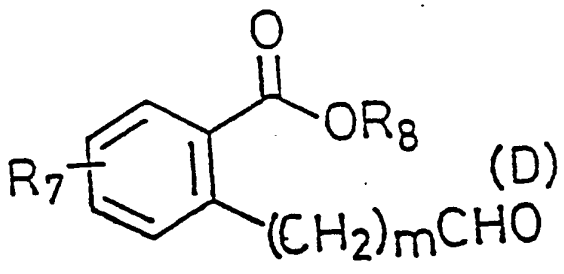
in denen n gleich 1 oder 2 sein kann, X ein Halogen, bedeutet, und R_8 einen C_{1-6}-Alkylrest darstellt, alkyliert und eine intramolekulare Cyclisierung durchführt, oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV)

in der R_1, R_2, R_3, R_4, und R_6 die genannte Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel



(D)

in welcher m 0 oder 1 bedeutet, R_8 einen C_{1-6}-Alkylrest, alkyliert und mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert, oder

d) jene Benzopyran-Derivate gemäß den Ansprüchen 1 - 7, welche die freie Hydroxylgruppe R_3 enthalten, durch O-Alkylierung oder O-Acylierung in andere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 - 7 überführt werden, in denen R_3 die Bedeutung C_{1-8}-Alkoxy oder C_{1-8}-Alkylcarbonyloxy, C_{1-8}-Alkoxycarbonyloxy, Formyloxy, C_{1-8}-Monoalkylaminocarbonyloxy oder C_{1-8}-Dialkylaminocarbonyloxy hat, wobei

da) eine Alkylierung in einem inerten Solvens in Anwesenheit einer Base ausgeführt werden kann,

db) eine Veresterung durch Verwendung eines C_{1-8}-Acylchlorids oder Acylanhydrids oder eines anderen aktivierten Derivates der betreffenden Alkansäure,

dc) eine Umsetzung zu Carbonaten durch Reaktion mit Chlorameisensäure-C_{1-8}-alkylestern durchgeführt werden kann,

dd) eine Umsetzung zu Carbamaten durch Reaktion mit Mono- oder Dialkylaminocarbamoylchloriden oder durch Umsetzung mit C_{1-8}-Alkylisocyanaten erfolgen kann,

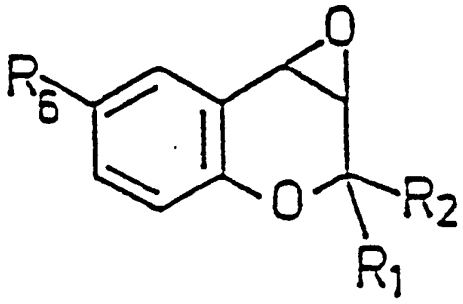
de) eine Umsetzung zu Formyloxy-Verbindungen durch Umsetzung mit Ameisensäure in Anwesenheit einer Base erfolgen kann,

oder

e) jene Benzopyran-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 - 7, die die freie Hydroxylgruppe R_3 enthalten, durch Dehydratisierung in solche Benzopyranderivate

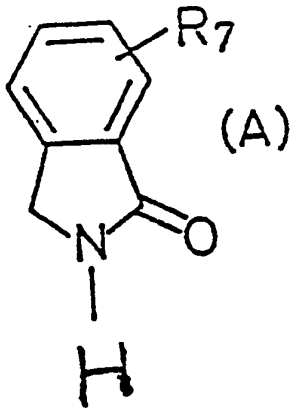
überführt, in denen R_3 und R_4 zusammen eine Bindung symbolisieren, oder

ea) Oxirane der Formel



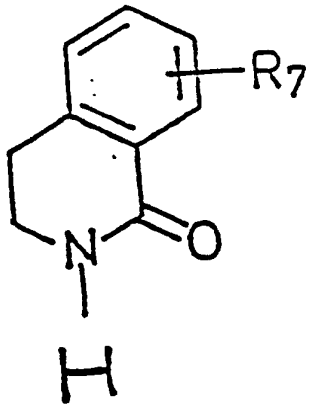
(II)

mit Verbindungen der Formel



(A)

oder



(B)

bei höheren Temperaturen, in Gegenwart überschüssiger Base umsetzt,

f) Benzopyran-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 - 7, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylthio,

Trifluormethylthio oder 2,2,2-Trifluorethylthio hat, durch geeignete Oxidationsmittel in Verbindungen der überführt, in denen R_6 die Bedeutung Difluormethylsulfinyl, Difluormethylsulfonyl, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, 2,2,2-Trifluorethylsulfinyl oder 2,2,2-Trifluorethylsulfonyl hat,

und

g) eventuell anfallende Gemische von Verbindungen in welchen R_3 und R_4 eine Bindung symbolisieren, un solchen, in denen R_3 und R_4 eine andere Bedeutung haben, gewünschtenfalls auftrennt, und/oder

eventuell anfallende Gemische von Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen gewünschtenfalls in die reinen Komponenten auftrennt, und/oder

eventuelle Isomerengemische gewünschtenfalls in die reinen Isomeren auftrennt, und/oder

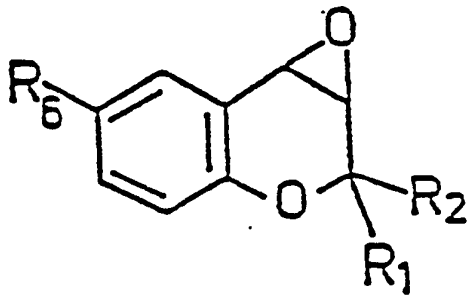
die auf solche Weise erhaltenen Benzopyran-Derivate gewünschtenfalls in ihre Salze oder Säureadditionsprodukte überführt.

9. Pharmazeutische Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere Benzopyran-Derivate nach einem der Ansprüche 1 - 7 als Wirkstoff oder Wirkstoffe enthalten, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren Hilfs- oder Zusatzstoffen.

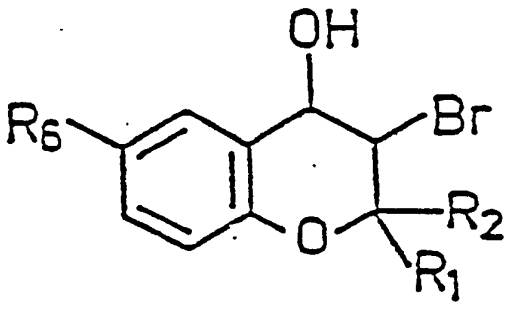
10. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Mittels zur Prohpylaxe und

Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, peripheren Durchblutungsstörungen, cerebraler Insuffizienz, Asthma und akuten und chronischen Herzkrankheiten.

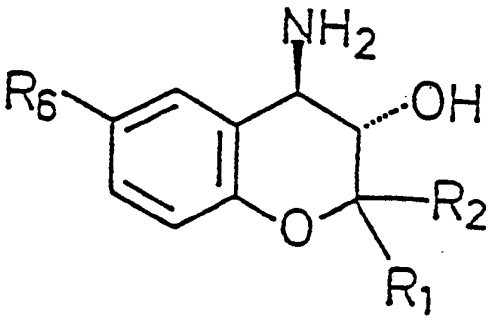
11. Verbindungen der Formeln II, III, IV, V und VI mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung der Substituenten:



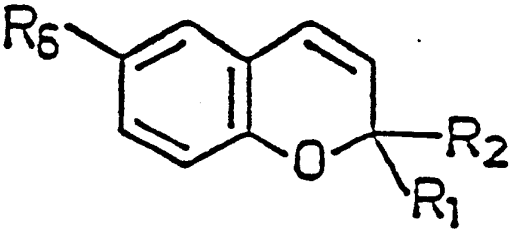
(II)



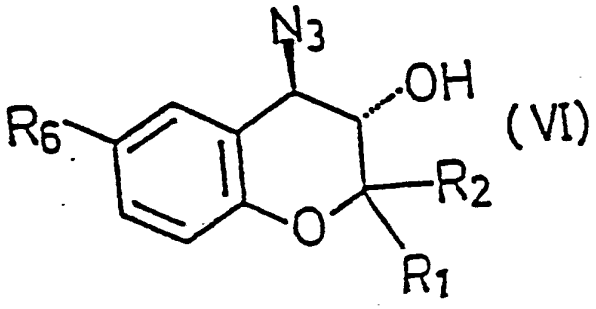
(III)



(IV)



(V)



(VI)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE92/00357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07D 405/04; C07D 311/22; C07D 311/70; C07D 493/04
A61K 31/40; A61K 31/47; //(C07D 493/04,311:00,303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, A,9 012 011 (AMERICAN HOME PRODUCTS) 18 October 1990; cited in the application see pages1-5; examples 4,5; claims 1-3, 8-11	1-6,8-10
X	see pages 2,5; examples 3,4	11
Y	EP, A,0 350 805 (BEIERSDORF) 17 January 1990 see pages 4-5,14-20; examples 2,8,19-22,32,44; claims 1-4,6	1-6,8-10
X	see pages 5-6; pages 40-43, examples 4'-13'; claim 5	11
A	EP, A,0 158 923 (BEECHAM) 23 October 1985 cited in the application see the whole document	1,8-10
P,X	EP, A, 0 482 931 (SANKYO) 29 April 1992 see page 4, line 28 - page 5, line 5; table 1, combinations 9-16, 28-31, 36, table 2, combinations 1, 5-10, 12; pages 11-12, 21; examples 3, 10-13, page 40, line 24 - page 41, line 10	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 1992 (29.06.92)	10 July 1992 (10.07.92)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9200357 SA 59291

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 29/06/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9012011	18-10-90	US-A- 4908378	13-03-90
		AU-A- 5525890	05-11-90
EP-A-0350805	17-01-90	DE-A- 3823533	08-02-90
		AU-A- 3799789	18-01-90
		JP-A- 2072171	12-03-90
		US-A- 5028711	02-07-91
		US-A- 5096914	17-03-92
EP-A-0158923	23-10-85	DE-A- 3584639	19-12-91
		JP-A- 60231674	18-11-85
		US-A- 4616021	07-10-86
EP-A-0482931	29-04-92	None	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/DE 92/00357

Internationales Aktenzeichen

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 C07D405/04; C07D311/22; C07D311/70; C07D493/04
A61K31/40; A61K31/47; //(C07D493/04,311:00,303:00)

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff [7]

Klassifikationssytem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C07D

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen [8]

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN [9]

Art.°	Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
Y	WO,A,9 012 011 (AMERICAN HOME PRODUCTS) 18. Oktober 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1-5; Beispiele 4,5; Ansprüche 1-3, 8-11	1-6,8-10
X	siehe Seiten 2,5; Beispiele 3,4	11
Y	EP,A,0 350 805 (BEIERSDORF) 17. Januar 1990 siehe Seiten 4-5,14-20; Beispiele 2,8,19-22,32, 44; Ansprüche 1-4,6	1-6,8-10
X	siehe Seiten 5-6; Sieten 40-43, Beispiele 4'-13'; Anspruch 5	11
A	EP,A,0 158 923 (BEECHAM) 23. Oktober 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1,8-10

-/--

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen [10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29.JUNI 1992	10. 07. 92
Internationale Recherchenbehörde	**Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten**
EUROPAISCHES PATENTAMT	R. F. ENGLISH Russell-English

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 1985)

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP,A,0 482 931 (SANKYO) 29. April 1992 siehe Seite 4, Zeile 28 - Seite 5, Zeile 5; Tabelle 1, Verbindungen 9-16,28-31,36; Tabelle 2, Verbindungen 1,5-10,12; Seiten 11-12,21; Beispiele 3,10-13; Seite 40, Zeile 24 - Seite 41, Zeile 10 ---	1-11

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9200357
SA 59291

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29/06/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9012011	18-10-90	US-A-	4908378	13-03-90
		AU-A-	5525890	05-11-90
EP-A-0350805	17-01-90	DE-A-	3823533	08-02-90
		AU-A-	3799789	18-01-90
		JP-A-	2072171	12-03-90
		US-A-	5028711	02-07-91
		US-A-	5096914	17-03-92
EP-A-0158923	23-10-85	DE-A-	3584639	19-12-91
		JP-A-	60231674	18-11-85
		US-A-	4616021	07-10-86
EP-A-0482931	29-04-92	Keine		

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82