

61997

ELJÁRÁS ÚJ BENZOPIRÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ MAGAS VÉRNYOMÁS ELLENI ÉS ÉRTÁGÍTÓ HATÁSÚ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SANKYO COMPANY LIMITED,

Tokió,

JAPÁN

Feltalálók:

TOSHIHIKO, Hashimoto

Tokió

HIDEKAZU, Masuko

Tokió

HIROYUKI, Koike

Tokió

TOSHIO, Sada

Tokió

JAPÁN

A bejelentés napja: 1991. 10. 24.

Elsőbbsége: 1990. 10. 24. (2-286617)

JAPÁN

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás új, elsősorban magas vérnyomás elleni és értágító hatású ^{Walters és társai} benzopirán-származékok előállítására, ~~a szerves kémiából jól ismert módszerekkel.~~ A találmány szerinti benzopirán-származékok (I) általános képletében

R¹ jelentése 1 - 3 szénatomot tartalmazó perfluor-alkil-
-csoport,

R² jelentése (II) ~~általános képletű csoport - ebben a képletben~~

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxivagy nitrocsoport - ~~vagy (III) általános képletű csoport - ebben a képletben~~

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport - ~~,~~

α - β szén-szén egyszeres kötést (CH-CH) vagy szén-szén kettőskötést (C=C) jelent, és ha

α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, akkor R³ jelenté-

se hidroxilcsoport vagy nitro-oxicssoport ($-O-NO_2$) vagy ha $\alpha-\beta$ jelentése szén-szén kettőskötés, akkor R^3 jelentése hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy R^1 jelentése trifluor-metilcsoporttól eltérő akkor, ha R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, $\alpha-\beta$ jelentése egyszeres kötés, R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom.

61997

30953

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.
Budapest

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

NS205:

C07D 405/04,

A 61K 31/44, 31/40

ELJÁRÁS ~~ÚJ~~ BENZOPIRÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ MAGAS VÉRNYOMÁS ELLENI ÉS ÉRTÁGÍTÓ HATÁSÚ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SANKYO COMPANY LIMITED,

Tokió,

JAPÁN

Feltalálók:

TOSHIHIKO, Hashimoto

Tokió,

HIDEKAZU, Masuko

Tokió,

HIROYUKI, Koike

Tokió,

TOSHIO, Sada

Tokió,

JAPÁN

A bejelentés napja: 1991. 10. 24.

Elsőbbsége: 1990. 10. 24. (2-286617)

JAPÁN

A találmány tárgya eljárás új benzopirán-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó, magas vérnyomás elleni és értágító hatású gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti benzopirán-származékok tehát képesek a magas vérnyomást csökkenteni és így az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények felhasználhatók kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére és megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek közelebbről 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(perfluor-alkil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol-származékok, 3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-oxo-származékok, ezeknek a vegyületeknek a nitrátjai, továbbá olyan analógok, amelyeknél a pirángyűrű 3,4-helyzetében szén-szén teletlen kötés van, és ezeknek a vegyületeknek olyan nitrátjai, amelyeknél az izoindolinil- vagy piridilgyűrű szubsztituált.

Ilyen típusú, illetve ilyen típusú aktivitással rendelkező vegyületek ismeretesek a J. Med. Chem. 29, 2194 (1986) szakirodalmi helyről, továbbá a 350,805, 273,262 és 314,446 (ez a 4,925,839 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ekvivalense) számú európai szabadalmi leírásokból, valamint a 4,908,378 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásból. Az ezekben a szakirodalmi publikációkban ismertetett vegyületek közül a találmány szerinti vegyületekhez szerkezetileg leginkább közelálló vegyületeket a 350,805 számú európai szabadalmi leírásban és a 4,908,378 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertetik, és ezek közül a vegyületek közül is a leginkább közelálló szerkezetű az (A) képletű 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirroli-

dinil)-2H-1-benzopirán-3-ol, a (B) képletű 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopirán-3-ol és a (C) képletű 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol.

Az (A) vegyület Cromakalim márkanéven ismert ($\pm$)-6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-transz-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopirán-3-ol-izomerjét feltételezésünk szerint most vizsgálják mint kereskedelmi forgalomba kerülhető értégtő vegyületet.

Bár az itt ismertetett vegyületek elfogadható mértékű és hasznos aktivitással bírnak, ez az aktivitásuk, és különösen a hatásuk tartóssága messze nem kielégítő.

Meglepő módon felismertük, hogy a következőkben ismertetésre kerülő szűk körű vegyületek - amelyek hasonló aktivitásúak és amelyeknél a 4-helyzetben 1-oxo-izoindolin-2-il-csoport vagy 1,2-dihidro-2-oxo-1-piridilcsoport és a 6-helyzetben perfluor-alkil-szulfonilcsoport van - jóval hatékonyabbak és hosszabb a hatástartamuk.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű benzopirán-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése 1 - 3 szénatomot tartalmazó perfluor-alkil-csoport,

R² jelentése (II) általános képletű csoport - ebben a képletben

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-,

hidroxi- vagy nitrocsoport - vagy (III) általános képletű csoport - ebben a képletben

R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport -,

α - β szén-szén egyszeres kötést (CH-CH) vagy szén-szén kettőskötést (C=C) jelent, és ha

α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, akkor R^3 jelentése hidroxilcsoport vagy nitro-oxicsoport (-O-NO₂) vagy ha α - β jelentése szén-szén kettőskötés, akkor R^3 jelentése hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy R^1 jelentése trifluor-metilcsoporttól eltérő akkor, ha R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, α - β jelentése egyszeres kötés, R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom.

A találmány tárgya továbbá eljárás olyan, kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, amelyek a találmány értelmében a fentiekben említett (I) általános képletű vegyületek közül legalább egyet tartalmaznak hatásos mennyiségben, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt. A találmány szerinti gyógyászati készítményekkel tehát elsősorban magas vérnyomást és szívpanaszokat lehet kezelni állatoknál, előnyösen emlősöknél, például az embernél.

Visszatérve az (I) általános képletre, ha R^1 jelentése perfluor-alkilcsoport, akkor ennek a csoportnak az alkilrésze

1 - 3 szénatomot tartalmaz és egyenes vagy elágazó láncú lehet, bár előnyösnek tartjuk az egyenes láncú csoportokat. Példaképpen megemlíthetjük a trifluor-metil-, pentafluor-etil-, heptafluor-propil- és a heptafluor-izopropilcsoportot, amelyek közül előnyösnek tartjuk a trifluor-metil- és a pentafluor-etilcsoportot, különösen előnyösnek a trifluor-metilcsoportot.

R^2 jelenthet tehát (II) vagy (III) általános képletű csoportot, amelyek közül a (II) általános képletű csoportot tartjuk előnyösnek.

Ha R^4 vagy R^5 jelentése alkilcsoport, akkor ez a csoport 1 - 4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butilcsoport lehet, amelyek közül előnyösnek tartjuk a metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy butilcsoportot, különösen előnyösnek a metilcsoportot.

Ha R^4 vagy R^5 jelentése alkoxics csoport, akkor ez a csoport 1 - 4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport lehet, példaképpen megemlíthetjük a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és a terc-butoxics csoportot, amelyek közül előnyösnek tartjuk a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy butoxics csoportot, különösen előnyösnek a metoxics csoportot.

Ha R^4 vagy R^5 jelentése halogénatom, akkor ez az atom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet, előnyösen fluor- vagy klóratom, különösen előnyösen fluoratom.

Előnyösen R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, metoxics csoport, halogénatom (különösen előnyösen fluor- vagy klóratom), trifluor-metilcsoport, cianocsoport vagy nitrocsoport.

Még inkább előnyösen R^4 jelentése fluoratom, klóratom vagy nitrocsoporthoz, a leginkább előnyösen fluoratomhoz.

Előnyösen R^5 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, metoxycsoport, halogénatom (amelyek közül a fluor- és a klóratom előnyös), trifluor-metilcsoport, cianocsoport vagy nitrocsoporthoz, különösen előnyösen hidrogénatomhoz, fluoratomhoz, klóratomhoz vagy nitrocsoporthoz, a leginkább előnyösen hidrogénatomhoz.

Ha R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, akkor előnyösen α - β szén-szén egyszeres kötést jelent és így tehát R^3 hidroxilcsoportot vagy nitro-oxycsoportot kell hogy jelentsen; ilyen esetekben előnyösnek tartjuk, ha az oxo-izindolinilcsoportot szubsztituált, azaz R^4 jelentése hidrogénatomtól eltérő. Ha R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, akkor előnyösen α - β szén-szén kettőskötést jelent.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R^2 jelentése (II) általános képletű csoport és R^4 hidroxilcsoportot jelent, savasak és így sókat képezhetnek. Nincs semmiféle megkötés az ilyen só jellegét illetően, kivéve azt, ha gyógyászati célokra alkalmazni kívánjuk ezeket a sókat, mert ilyen esetben természetesen gyógyászatilag elfogadhatóknak kell lenniük. Ha viszont nem gyógyászati alkalmazás a cél, azaz például a sókat más, feltételezhetően hatékonyabb vegyületek előállításához mint köztitermékeket hasznosítjuk, akkor még az említett megkötés sem érvényes. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetünk alkálifémekkel, például nátriummal, káliummal vagy lítiummal képzett sókat; alkáliföldfémekkel, például báriummal vagy kalciummal képzett sókat; más fémekkel, például magnéziummal vagy alumíniummal képzett sókat; szerves bázisokkal, például

diciklohexil-aminnal képzett sókat; és bázikus aminosavakkal, például lizinnel vagy argininnel képzett sókat.

Ha α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, akkor a találmány szerinti vegyületek különböző sztereoizomerek és optikai izomerek formájában lehetnek. Bár az összes ilyen sztereoizomert és optikai izomert - beleértve a racemátokat - az egyetlen (I) általános képlettel jelöljük, a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük értelemszerűen mind az egyes izomereket, mind ezek elegyeit. Előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél 3,4-transz-konfiguráció, különösen előnyösen (3S,4R)-konfiguráció érvényesül. Ha sztereospecifikus szintézismódszereket alkalmazunk vagy kiindulási anyagokként optikailag aktív vegyületeket használunk, akkor az egyes izomerek közvetlenül előállíthatók. Másrészt ha izomerelegyeket állítunk elő, akkor az egyes izomerek hagyományos rezolválási módszerekkel elkülöníthetők.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

- (1) R^1 jelentése trifluor-metil- vagy pentafluor-etilcsoport,
- (2) R^2 jelentése (II) általános képletű csoport - ebben a képletben R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom (előnyösen fluor- vagy klóratom), metilcsoport, metoxycsoport, trifluor-metilcsoport, cianocsoport vagy nitrocsoport, különösen előnyösen klóratom, fluoratom vagy nitrocsoport, a leginkább előnyösen fluoratom vagy nitrocsoport - vagy (III) általános képletű csoport - ebben a képletben R^5 jelentése hidrogén- vagy halo-

génatom (előnyösen fluor- vagy klóratom), metilcsoport, metoxicsoport, trifluor-metilcsoport, cianocsoport vagy nitrocsoport, különösen előnyösen hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy nitrocsoport, a leginkább előnyösen hidrogénatom -,

és ezek közül a vegyületek közül is különösen előnyösek azok, amelyeknél R^1 jelentése a fenti (1) pontban és R^2 jelentése a fenti (2) pontban megadott.

Még inkább előnyösek a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül azok, amelyek (I) általános képletében

(3) R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben a képletben R^4 jelentése hidrogénatom, továbbá

$\alpha-\beta$ szén-szén egyszeres kötést jelent és R^3 jelentése nitro-oxicsoport, vagy

$\alpha-\beta$ jelentése szén-szén kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy

(4) R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben a képletben R^4 jelentése fluoratom, klóratom vagy nitrocsoport, és

$\alpha-\beta$ jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése hidroxil- vagy nitro-oxicsoport, vagy

$\alpha-\beta$ jelentése szén-szén kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy

(5) R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, és ebben a képletben R^5 jelentése hidrogénatom, $\alpha-\beta$ jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése nitro-oxicsoport;

és különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél R^1 jelentése a fenti (1) pontban megadott, míg R^2 , R^3 és α - β jelentése a fenti (3), (4) vagy (5) pontban megadott.

Még inkább előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

(6) R^1 jelentése trifluor-metilcsoport,

és különösen azok, amelyeknél R^1 jelentése a fenti (6) pontban megadott, míg R^2 , R^3 és α - β jelentése a fenti (4) pontban megadott.

A leginkább előnyösek azok a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek, amelyek (I) általános képletében

(7) R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben a képletben R^4 jelentése fluoratom, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, és R^3 jelentése hidroxilcsoport;

és különösen előnyösek azok, amelyeknél R^1 jelentése a fenti (6) pontban megadott, míg R^2 , R^3 és α - β jelentése a fenti (7) pontban megadott.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületekre konkrét példaként megemlíthetjük az (I-1) és (I-2) általános képletű vegyületeket, amelyeket az 1., illetve 2. táblázatban sorolunk fel.

1. TÁBLÁZAT

A vegyület sorszáma:	R^1	R^2	R^3
1-1.	$(CF_3)_2CF-$	1-oxo-izoinolin-2-il	OH

Az 1. táblázat folytatása:

A vegyület sorszáma:	R ¹	R ²	R ³
1-2.	CF ₃ CF ₂ -	1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-3.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-4.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-5.	CF ₃	1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-6.	CF ₃ CF ₂ -	1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-7.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	ONO ₂
1-8.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	ONO ₂
1-9.	CF ₃	6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-10.	CF ₃	5-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-11.	CF ₃	6-klór-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-12.	CF ₃	5-klór-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-13.	CF ₃	4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-14.	CF ₃	7-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-15.	CF ₃	6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-16.	CF ₃	4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-17.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-metil-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-18.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-19.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	5-klór-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-20.	CF ₃ CF ₂ -	6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-21.	CF ₃ CF ₂ -	4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-22.	CF ₃ CF ₂ -	6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-23.	CF ₃ CF ₂ -	4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-24.	CF ₃	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-25.	CF ₃ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH

Az 1. táblázat folytatása:

A vegyület sorszáma:	R ¹	R ²	R ³
1-26.	CF ₃	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	ONO ₂
1-27.	CF ₃ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	ONO ₂
1-28.	CF ₃	6-metil-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-29.	CF ₃	4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-30.	CF ₃	6-metoxi-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-31.	CF ₃	4-metoxi-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-32.	CF ₃	6-ciano-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-33.	CF ₃	4-ciano-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-34.	CF ₃ CF ₂ -	6-ciano-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-35.	CF ₃ CF ₂ -	4-ciano-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-36.	CF ₃	6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-37.	CF ₃	4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-38.	CF ₃	7-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-39.	CF ₃	6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-40.	CF ₃	4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-41.	CF ₃	3-metil-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-42.	CF ₃	3-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-43.	CF ₃	5-klór-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-44.	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxo-izoindolin-2-il	OH
1-45.	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxo-izoindolin-2-il	ONO ₂
1-46.	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	OH
1-47.	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil	ONO ₂

2. TÁBLÁZAT

A vegyület sorszáma:	R ¹	R ²
2-1.	CF ₃	1-oxo-izoindolin-2-il
2-2.	CF ₃ CF ₂ -	1-oxo-izoindolin-2-il
2-3.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1-oxo-izoindolin-2-il
2-4.	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil
2-5.	CF ₃	6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-6.	CF ₃	5-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-7.	CF ₃	6-klór-1-oxo-izoindolin-2-il
2-8.	CF ₃	5-klór-1-oxo-izoindolin-2-il
2-9.	CF ₃	4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-10.	CF ₃	4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il
2-11.	CF ₃	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil
2-12.	CF ₃	6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il
2-13.	CF ₃ CF ₂ -	6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-14.	CF ₃ CF ₂ -	5-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-15.	CF ₃ CF ₂ -	6-klór-1-oxo-izoindolin-2-il
2-16.	CF ₃ CF ₂ -	5-klór-1-oxo-izoindolin-2-il
2-17.	CF ₃ CF ₂ -	4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il
2-18.	CF ₃ CF ₂ -	4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il
2-19.	CF ₃ CF ₂ -	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil
2-20.	CF ₃ CF ₂ -	6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il
2-21.	CF ₃	4-fluor-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil
2-22.	CF ₃	1,2-dihidro-4-nitro-2-oxo-1-piridil
2-23.	CF ₃	6-fluor-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil

A 2. táblázat folytatása:

A vegyület sorszáma:	R ¹	R ²
2-24.	CF ₃	1,2-dihidro-6-nitro-2-oxo-1-piridil
2-25.	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxo-izoindolin-2-il
2-26.	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil

A felsorolt vegyületek közül előnyösek az 1-2., 1-5., 1-6., 1-9., 1-13., 1-15., 1-16., 1-20., 1-21., 1-22., 1-23., 2-1., 2-2. és 2-19. vegyületek. A leginkább előnyösek a következőkben felsorolt vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik:

1-5.: 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-il-nitrát;

1-9.: 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

1-13.: 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

1-15.: 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

1-16.: 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol; és

2-1.: 2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoin-dolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán.

A találmány szerinti vegyületek számos, a szakirodalomból az ilyen típusú vegyületek előállítására jól ismert módszerrel előállíthatók. Így például előállíthatjuk ezeket a vegyületeket úgy, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

- R^1 jelentése a korábban megadott,
- (a) W jelentése aminocsoport és W' jelentése hidroxilcsoport, vagy
- (b) W és W' együtt oxigénatomot alkot epoxicsoportot képezve -

az (a) esetben valamely (V) általános képletű vegyülettel - ebben a képletben R^4 jelentése a korábban megadott, R^6 jelentése 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése formil- vagy halogén-metilcsoport, előnyösen bróm-metil-, klór-metil- vagy jód-metilcsoport - vagy a (b) esetben valamely (VI) vagy (VI') általános képletű vegyülettel - ezekben a képletekben R^4 és R^5 jelentése a korábban megadott, míg a (XXIII) képletű molekularész jelentése (XXIV) általános képletű csoport - ebben a képletben R^{8a} , R^{8b} és R^{8c} azonos vagy eltérő jelentéssel 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek - vagy (XXV) képletű csoport - reagáltatunk, amikor egy (Ia) általános képletű vegyületet - ebben a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott - kapunk.

Kívánt esetben egy így kapott (Ia) általános képletű vegyületet egy bázissal kezelünk, amikor egy (Ib) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban

megadott - kapunk.

Alternatív módon egy (Ia) általános képletű vegyületet egy nitrálószerrel reagáltathatunk, amikor egy (Ic) általános képletű vegyületet kapunk.

Kívánt esetben egy így kapott terméket hagyományos módon sóvá alakíthatunk.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek előállíthatók az A. és B. reakcióvázlatokban bemutatott módszerekkel.

Az A. reakcióvázlatban bemutatott módszer értelmében olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyeknél R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, α - β jelentése egyszeres kötés és R^3 jelentése hidroxilcsoport, vagyis az (Id) általános képletű vegyületek, illetve a megfelelő, α - β helyén kettőskötést tartalmazó vegyületek, azaz az (Ie) általános képletű vegyületek. Az A. reakcióvázlatban R^1 , R^4 és R^6 jelentése a korábban megadott, míg R^7a jelentése halogénatom, előnyösen bróm-, klór- vagy jódatom.

Ezen reakcióvázlat A1. lépése értelmében valamely (IIa) általános képletű amino-alkoholt valamely (Va) általános képletű formil-észterrel vagy valamely (Vb) általános képletű halogén-észterrel reagáltatunk egy (Id) általános képletű vegyület előállítása céljából.

A (IIa) általános képletű amino-alkohol és a (Va) általános képletű formil-észter reagáltatását rendszerint és előnyösen közömbös oldószerben hajtjuk végre, előnyös továbbá egy redukálószer jelenléte is.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan

a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra és képes a kiindulási anyagokat legalább egy bizonyos mértékben oldani. Az alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, így például a metanolt, etanolt vagy propanolt; karbonsavakat, így például az ecetsavat vagy a propionsavat; észtereket, így például az etil-acetátot; ketonokat, így például az acetont vagy a metil-etil-ketont; a vizet; és a felsorolt oldószerek közül kettő vagy több elegyeit. Ezek közül az oldószerek közül előnyös az alkoholok, különösen a metanol és a propanol használata, a leginkább előnyös a propanol használata.

Az ehhez a reagáltatáshoz hasznosítható redukálószerekre példaképpen megemlíthetünk bór-hidrideket és ciano-bór-hidrideket, így például a nátrium-ciano-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, cink-ciano-bór-hidridet és a cink-bór-hidridet, amelyek közül a leginkább előnyös a nátrium-ciano-bór-hidrid és a cink-ciano-bór-hidrid használata. Kívánt esetben a cinkvegyületeket előállíthatjuk a megfelelő nátriumvegyületekből és egy cinksóból, így például a cink-ciano-bór-hidridet előállíthatjuk a nátrium-ciano-bór-hidridből és cink-kloridból a reagáltatás során.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken, előnyösebben szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleteken dolgozunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 1 óra

és 72 óra közötti idő elegendőnek bizonyul, különösen előnyösen 1 óra és 36 óra közötti idő.

Alternatív módon az A1. lépés értelmében valamely (IIa) általános képletű vegyületet valamely (Vb) általános képletű halogén-észterrel reagáltathatunk. Ezt a reagáltatást előnyösen egy közömbös oldószerben hajtjuk végre, előnyösen egy bázis jelenlétében.

A reagáltatáshoz használt bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-karbonátokat, így például a kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot, lítium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátokat, így például a nátrium-hidrogén-karbonátot vagy a kálium-hidrogén-karbonátot; alkálifém-hidrideket, így például a nátrium-hidridet; alkálifém-hidroxidokat, így például a kálium-hidroxidot; és tercier aminokat, így például trietil-amint vagy a diizopropil-etil-amint. Ezek közül előnyösnek tartjuk a tercier aminok, alkálifém-karbonátok és az alkálifém-hidrogén-karbonátok használatát.

A reagáltatáshoz használatos oldószer jellegét illetően nincs megkötés, feltéve, hogy az nem hat károsan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, továbbá képes a kiindulási anyagokat legalább egy bizonyos mértékben oldani. A hasznosítható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk nitrileket, így például az acetonitrilt; aromás szénhidrogéneket, így például a benzolt, toluolt vagy xilolt; étereket, így például a dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; halogénezett szénhidrogéneket, különösen halogénezett alifás szénhidrogéneket, például a metilén-kloridot vagy a diklór-etánt; és amidokat, például a dimetil-formamidot vagy a dimetil-acetamidot. A felsorolt ol-

dószerek közül a nitrilek és az amidok előnyösek.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen 0 °C és 200 °C közötti hőmérsékleteken, előnyösebben szobahőmérséklet és 170 °C közötti hőmérsékleteken dolgozhatunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 1 óra és 48 óra, különösen 1 óra és 10 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

A reagáltatás befejezése után a kívánt találmány szerinti vegyületet a reakcióelegyből szokásos módon különíthetjük el. Így például egy célszerűen alkalmazható elkülönítési módszer az, amikor a reakcióelegyből az oldószert desztillálással eltávolítjuk, vagy a reakcióelegyet vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerezrel extraháljuk. Az extraktumot azután szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Végül kívánt esetben az így kapott terméket hagyományos módon tovább tisztíthatjuk, így például átkristályosítással vagy különböző kromatográfiás módszerekkel, különösen oszlopkromatografálással.

Az A. reakcióvázlat A2. lépése értelmében olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyeknél α - β jelentése kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom, azaz az (Ie) általános képletű vegyületeket, éspedig úgy, hogy valamely (Id) általános képletű alkoholt egy bázissal kezelünk közömbös oldószerez jelenlétében.

Az ehhez a reagáltatáshoz használható bázisokra példaképpen megemlíthetünk alkálifém-hidroxidokat, így például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot, ú.n. szóda-talkumot (l. a Merck cég katalógusa szerinti 1567. számú terméket); és alkálifém-hidrideket, így például a nátrium-hidridet vagy a kálium-hidridet. A felsorolt bázisok közül a szóda-talkum az előnyös.

A reagáltatáshoz felhasznált oldószer jellegét illetően nincs megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, és képes a reagenseket legalább egy bizonyos mértékben oldani. A hasznosítható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk étereket, így például a dietil-étert, dioxánt vagy tetrahidrofuránt; szulfoxidokat, például a dimetil-szulfoxidot; és amidokat, különösen zsírsav-amidokat, például a dimetil-formamidot vagy a dimetil-acetamidot. A felsorolt oldószerek közül az éterek előnyösek.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen szobahőmérséklet és 180 °C, előnyösebben 50 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken dolgozhatunk. A reakcióidő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a reagáltatást a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 5 perc és 2 óra, előnyösebben 10 perc és 1 óra közötti idővel végrehajthatjuk.

A reagáltatás befejezése után az előállítani kívánt tárlalmány szerinti vegyületet a reakcióelegyből hagyományos módon különíthetjük el. Így például egy célszerű elkülönítési módszer értelmében a reakcióelegyből az oldószert ledesztilláljuk, vagy

a reakcióelegyet vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk. Az extraktumot azután szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Végül kívánt esetben a kapott terméket tovább tisztíthatjuk hagyományos módszerekkel, például átkristályosítással vagy különböző kromatográfiás módszerekkel, különösen oszlopkromatografálással.

A B. reakcióvázlatban bemutatjuk azt, hogy hogyan állíthatjuk elő azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknél R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése hidroxilcsoport, vagyis az (If) általános képletű vegyületeket, továbbá azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknél R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, α - β szén-szén kettős kötés és R^3 jelentése hidrogénatom, vagyis az (Ig) általános képletű vegyületeket.

A B. reakcióvázlat B1. lépése értelmében egy (If) általános képletű vegyületet úgy állítunk elő, hogy valamely (IVa) általános képletű epoxi-származékot valamely (VIa) általános képletű szilil-éter-származékkal vagy valamely (Vib) általános képletű piridon-származékkal reagáltatunk.

A (IVa) általános képletű vegyületek és a (VIa) általános képletű szilil-éter-származékok reagáltatását előnyösen egy deszililezőszer és egy közömbös oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

Az e célra alkalmazható deszililezőszerekre példaképpen megemlíthetjük a tetrabutil-ammónium-fluoridot és a bór-trifluoridot, amelyek közül a tetrabutil-ammónium-fluorid használata előnyös.

Az e célra használható oldószer jellegét illetően nincs megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagokat. A célszerűen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk étereket, így például a dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; szénhidrogéneket, különösen aromás szénhidrogéneket, így például a benzolt, toluolt vagy xilolt; és alifás szénhidrogéneket, így például a hexánt vagy a pentánt. Ezek közül előnyös az éterek használata.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken, előnyösen szobahőmérséklet körüli hőmérsékleteken dolgozhatunk. A reakcióidő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a reagáltatást a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 10 óra és 96 óra, előnyösebben 12 óra és 80 óra közötti időn belül végrehajthatjuk.

A (IVa) általános képletű vegyületek és a (VIb) általános képletű piridon-származékok reagáltatását előnyösen közömbös oldószerben egy bázis jelenlétében hajtjuk végre.

Az e célra használható bázis jellegét illetően nincs megkötés, így példaképpen megemlíthetünk aminokat, például a piridint, trietil-amint vagy a 4-(dimetil-amino)-piridint; alkálifém-hidrideket, így például a nátrium-hidridet vagy a kálium-hidridet; alkálifém-alkoholátokat, így például a nátrium-metilátot, nátrium-etilátot, kálium-etilátot vagy a kálium-terc-

-butilátot; kvaterner ammónium-hidroxidokat, így például a benzil-trimetil-ammónium-hidroxidot, tetrabutil-ammónium-hidroxidot vagy a tetraetil-ammónium-hidroxidot; és alkálifém-karbonátokat, így például a kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot vagy a lítium-karbonátot. Ezek közül előnyösnek tartjuk az alkálifém-hidridek (különösen a nátrium-hidrid), a kvaterner ammónium-hidroxidok (különösen a benzil-trimetil-ammónium-hidroxid) és az aminok (különösen a piridin) használatát.

A reagáltatáshoz használható oldószer jellegét illetően nincs megkötés, feltéve, hogy az nem hat hátrányosan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagokat. Ha bázisként alkálifém-hidridet használunk a reagáltatáshoz, akkor oldószerként célszerűen használhatunk étereket, így például dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; amidokat, különösen zsírsav-amidokat, például dimetil-formamidot vagy dimetil-acetamidot; és szulfoxidokat, például dimetil-szulfoxidot. Ha a reagáltatáshoz bázisként alkálifém-alkoholátokat, aminokat vagy kvaterner ammónium-hidroxidokat használunk, akkor előnyösnek tartjuk az alkoholok, például a metanol, etanol vagy propanol használatát oldószerként. Ha a reagáltatáshoz bázisként karbonátokat használunk, akkor előnyösnek tartjuk ketonok, például acetont vagy metil-etil-ketont, vagy pedig alkoholok, például metanol vagy etanol használatát oldószerként. Ha bázisként egy alkálifém-hidridet használunk, akkor különösen előnyösnek tartjuk egy amid (különösen a dimetil-formamid) vagy egy szulfoxid (különösen a dimetil-szulfoxid) használatát oldószerként. Ha más bázist használunk a reagáltatáshoz, akkor a leginkább előnyösnek

tartjuk egy alkohol (különösen a metanol vagy etanol) használatát oldószerként.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen 0 °C és 150 °C, előnyösebben 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken dolgozhatunk. A reagáltatáshoz szükséges idő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 30 perc és 48 óra közötti, előnyösebben 1 óra és 30 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt találmány szerinti vegyületet a reakcióelegyből hagyományos módon különíthetjük el. Így például eljárhatunk úgy, hogy a reakcióelegyből az oldószert ledesztilláljuk, vagy a reakcióelegyet vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk. Az extraktumot azután szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Végül kívánt esetben az így kapott terméket tovább tisztíthatjuk hagyományos módszerekkel, például átkristályosítással vagy különböző kromatográfiás módszerekkel, különösen oszlopkromatografálással.

A B. reakcióvázlat B2. lépése értelmében kívánt esetben előállíthatjuk azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknél R^3 jelentése hidrogénatom és α - β jelentése szén-szén kettőskötés, vagyis az (Ig) általános képletű vegyületeket. Ez a reakció lényegében azonos az A. reakcióvázlat A2. lépésével, így ugyanazokat a reagenseket használva ugyanolyan reakciókörülmények között hajtható végre.

Az (Id) vagy (Ie) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a B. reakcióvázlatban bemutatott módon is, de kiindulási anyagként ilyen esetben a (VIa) vagy (VIb) általános képletű piridil-származék helyett egy megfelelő (VIC) vagy (VID) általános képletű izoindolin-származékot - ezekben a képletekben R^4 , R^{8a} , R^{8b} és R^{8c} jelentése a korábban megadott - használunk.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése nitro-oxicsoport, azaz az (Ih) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott - előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő, R^3 helyén hidroxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet /amely előállítható például a fentiekben ismertetett A. és B. reakcióvázlatok értelmében, és így például lehet valamelyik (Id) vagy (If) általános képletű vegyület/ egy nitrálószerrel reagáltatunk.

A nitrálószerrel végzett reagáltatást normál körülmények között és előnyösen közömbös oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

Az e célra alkalmazható oldószer jellegét illetően nincs megkötés, feltéve, hogy az nem hat károsan a reakcióra vagy a kiindulási anyagokra, és legalább egy bizonyos mértékben képes oldani a kiindulási anyagokat. Az alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk halogénezett szénhidrogéneket, különösen halogénezett alifás szénhidrogéneket, így például a metilén-kloridot, diklór-etánt, szén-tetrakloridot vagy a kloroformot; étereket, így például a dietil-étert, dimetoxi-etánt vagy a tetrahidrofuránt; és szénhidrogéneket, különösen alifás szén-

hidrogéneket, így például a hexánt vagy heptánt. Ezek közül előnyösnek tartjuk a halogénezett alifás szénhidrogének használatát.

A reagáltatáshoz használható nitrálószerekre példaképpen megemlíthetünk nitróniumsókat, így például a nitrónium-tetrafluor-borátot (NO_2BF_4), nitrónium-hexafluor-foszfátot (NO_2PF_6) vagy nitrónium-trifluor-metán-szulfonátot ($\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$), illetve magát a salétromsavat. Ezek közül előnyösnek tartjuk a nitróniumsók használatát.

A reagáltatást széles hőmérséklettartományban végrehajthatjuk, a pontos reakcióhőmérséklet nem lényeges. Általában célszerűen $0\text{ }^\circ\text{C}$ és $100\text{ }^\circ\text{C}$, előnyösebben $10\text{ }^\circ\text{C}$ és $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleteken dolgozhatunk. A reakcióidő is széles tartományban változhat, számos tényezőtől, különösen a reakcióhőmérséklettől és a kiindulási anyagok jellegétől függően. Általában azonban a fentiekben említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett 10 perc és 10 óra, előnyösebben 20 perc és 3 óra közötti idő elegendőnek bizonyul.

A reakció befejeződése után az előállítani kívánt találmány szerinti vegyületet a reakcióelegyből hagyományos módszerekkel különíthetjük el. Így például az egyik célszerű elkülönítési módszer abban áll, hogy a reakcióelegyből az oldószert ledesztilláljuk, vagy pedig eljárhatunk úgy is, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerezrel extraháljuk. Az extraktumot azután szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Végül kívánt esetben a kapott maradékot hagyományos módszerekkel tovább tisztíthatjuk, így például átkristályosítással vagy kü-

Az A. és B. reakcióvázlatok szerinti reagáltatásoknál kiindulási anyagként használt (IIa) és (IVa) általános képletű vegyületek előállíthatók ismert módszerekkel, például a D., E. és F. reakcióvázlatokban bemutatott módszerekkel. Ezekben a reakcióvázlatokban R^1 jelentése a korábban megadott, míg R^9 jelentése olyan aralkilcsoport, amelynek alkilrésze 1 - 4 széna-

tomot tartalmaz és egy vagy több arilcsoporttal, előnyösen 1 - 3 arilcsoporttal helyettesített. Az arilcsoportok 6 - 10 szénatomot tartalmazó karbociklusos arilcsoportok, előnyösen 6 vagy 10 szénatomot tartalmazó arilcsoportok, különösen előnyösen 6 szénatomot tartalmazó arilcsoportok, és az arilgyűrű vagy gyűrűk helyettesítettek vagy helyettesítetlenek lehetnek. R⁹ jelentésében az aralkilcsoportra előnyös példaként az adott esetben helyettesített benzilcsoportot, difenil-metilcsoportot (benzhidrilcsoportot), trifenil-metilcsoportot (tritolcsoportot), fenetilcsoportot, 1-fenil-etilcsoportot, 2-fenil-propilcsoportot vagy 3-fenil-propilcsoportot említhetjük, különösen előnyös a benzil-, metoxi-benzil-, difenil-metil- vagy a trifenil-metilcsoport.

A D. reakcióvázlat D1. lépése értelmében (VIII) általános képletű aralkil-tio-fenolokat állítunk elő úgy, hogy a (VII) képletű 4-merkaptó-fenolt egy alkálifém-hidriddel (például nátrium-hidriddel) közömbös oldószerben (például egy amidban, így például dimetil-formamidban vagy egy éterben, például tetrahidrofuránban) kezeljük, majd az így kapott alkálifémsót egy (XIX) általános képletű vegyülettel - a képletben R⁹ jelentése a fenti, míg X' jelentése halogénatom - reagáltatjuk. A reagáltatást előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Ilyen előnyös körülmények között a reakció rendszerint 30 perc és 5 óra közötti időn belül teljes.

A D. reakcióvázlat D2. lépésében a (IX) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely (XX) általános képletű vegyülettel - a képletben X' jelentése a fenti - reagáltatunk közöm-

bős oldószerben (például egy ketonban, így például acetonban vagy metil-etil-ketonban, egy alkoholban, például metanolban vagy etanolban, vagy ezek közül az oldószerek közül bármely kettő vagy több elegyében) egy bázis (például egy alkálifém-karbonát, például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) jelenlétében. A reagáltatást előnyösen 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre, és az előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakció rendszerint 10 óra és 60 óra közötti időn belül teljes. Alternatív módon kívánt esetben a reakcióelegyben egy jódvegyület (így például kálium-jodid vagy nátrium-jodid) lehet jelen.

A D. reakcióvázlat D3. lépése értelmében a (X) általános képletű piránvegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (IX) általános képletű vegyületet 100 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten tartunk 1 - 5 órán át közömbös oldószerben, például egy aromás szénhidrogénben, így például toluolban, klór-benzolban, diklór-benzolban vagy xilolban.

A D. reakcióvázlat D4. lépése értelmében (XI) általános képletű merkaptovegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet egy higanysóval (például higany-trifluor-acetáttal vagy higany-acetáttal) reagáltatunk közömbös oldószerben, így például víz és egy szerves karbonsav, például ecetsav elegyében. A reagáltatást előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Ezeknek az előnyös reakcióparamétereknek a betartása mellett a reakció rendszerint 30 perc és 2 óra közötti időn belül teljes. A kapott higany sót ezután hidrogén-szulfiddal vagy ennek valamelyik prekursorjával (így például nátrium-szulfid és sósav elegyével) reagáltatjuk.

A reagáltatást előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ilyen előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakció rendszerint 10 perc és 1 óra közötti időn belül teljes. Ezen említett lépések közül az elsőben kívánt esetben a reakcióelegyhez kationos stabilizátort, így például anizolt adagolunk.

A D. reakcióvázlat D5. lépése értelmében a (XII) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy a (XI) képletű vegyületet valamely (XII) általános képletű vegyülettel – a képletben R^1 és X' jelentése a korábban megadott – reagáltatjuk közömbös oldószerben (így például egy amidban, például dimetil-formamidban vagy egy éterben, például tetrahidrofuránban) egy bázis (például egy alkálifém-hidrid, például nátrium-hidrid; egy alkálifém-alkoholot, például kálium-terc-butilát; vagy egy szerves amin, például trietil-amin) jelenlétében. A reagáltatást előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Ilyen előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakcióidő rendszerint 2 óra és 10 óra között változik. Alternatív módon az R^1 helyén trifluor-metilcsoportot tartalmazó (XXI) általános képletű vegyületekkel való reagáltatást végrehajthatjuk ibolyántúli fénnnyel (így például egy higanygőzlámpa által keltett ibolyántúli fénnnyel) végzett besugárzás alatt, egy szerves amin, így például ammónia vagy trietil-amin jelenlétében, egy közömbös oldószerben (így például cseppfolyós ammóniában vagy egy amidban, például dimetil-formamidban) viszonylag alacsony hőmérsékleteken, előnyösen -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleteken, előnyösen 1 - 10 órás reakcióidővel.

A D. reakcióvázlat D6. lépése értelmében a kiindulási

anyagként hasznosítani kívánt (IVa) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (XII) általános képletű vegyületet egy oxidálószerrel (például egy peroxiddal, így például 3-klór-peroxi-benzoészavval, perecetsavval vagy hidrogén-peroxiddal) reagáltatunk közömbös oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, így például metilén-kloridban vagy diklór-etánban). A reagáltatást előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Ilyen előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakcióidő rendszerint 30 perc és 3 óra közötti. Ennél a reagáltatásnál 1 mól (XII) általános képletű kiindulási vegyületre vonatkoztatva előnyösen legalább 3 mól oxidálószerrel használunk.

A D. reakcióvázlat D7. lépése értelmében a (IIa) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (IVa) általános képletű vegyületet vizes ammónium-hidroxid-oldattal vagy ammóniát tartalmazó etanolos oldattal reagáltatunk, előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteket, előnyösen 10 óra és 5 nap között változó reakcióidővel.

Az E. reakcióvázlatban a D. reakcióvázlat D5. lépésében ismertetett módon kapott (XII) általános képletű vegyületek előállítására mutatunk be egy alternatív módszert.

Az E. reakcióvázlat E1. lépése értelmében a (VII) képletű tiofenolt egy (XXI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a D. reakcióvázlat D5. lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon egy (XIII) általános képletű vegyület előállítása céljából.

Az E. reakcióvázlat E2. lépése értelmében a (XIV) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely

(XIII) általános képletű vegyületet valamely (XX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a D. reakcióvázlat D2. lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon.

Az E. reakcióvázlat E3. lépése értelmében a (XII) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy a (XIV) általános képletű vegyületeket a D. reakcióvázlat D3. lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon reagáltatjuk.

Az F. reakcióvázlatban a (IVa) általános képletű vegyületek, vagyis a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt vegyületek előállítására mutatunk be egy alternatív módszert.

Az F. reakcióvázlat F1. lépése értelmében a (XVI) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy a (XV) képletű vegyületet valamely (XXII) általános képletű vegyülettel – a képletben R^1 és X' jelentése a korábban megadott – reagáltatjuk közömbös oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, így például metilén-kloridban; vagy egy nitrált szénhidrogénben, így például nitro-metánban vagy nitro-benzolban) egy Lewis-sav (így például alumínium-oxid vagy vas(III)-klorid) jelenlétében. A reagáltatást előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Az említett előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakció rendszerint 30 perc és 24 óra közötti időn belül teljes.

Az F. reakcióvázlat F2. lépése értelmében a (XVII) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (XVI) általános képletű vegyületet egy redukálószerrel (így például nátrium-bór-hidriddel vagy lítium-alumínium-hidriddel) reagáltatunk egy közömbös oldószerben (például metanolban, vi-

zes etanolban, dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban). A reagáltatást előnyösen 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ilyen előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakció rendszerint 0,5 óra és 3 óra közötti időn belül teljes.

Az F. reakcióvázlat F3. lépése értelmében a (XVIII) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy valamely (XVII) általános képletű vegyületet egy dehidratálószerrel (így például piridin és foszfor-oxi-klorid vagy piridin és tionil-klorid elegyével vagy p-toluol-szulfonsavval) reagáltatunk, előnyösen egy közömbös oldószerben (így például piridinben vagy benzolban). A reagáltatást előnyösen -10 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken hajtjuk végre. Ilyen előnyös reakcióparaméterek betartása mellett a reakció rendszerint 0,5 óra és 3 óra közötti időn belül teljes.

Az F. reakcióvázlat F4. lépése értelmében a (IVa) általános képletű vegyületeket állítjuk elő úgy, hogy a (XVIII) általános képletű vegyületeket a D. reakcióvázlat D6. lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon reagáltatjuk, majd oxidáljuk.

A fentiekben említett reagáltatások bármelyikének befejezése után az előállítani kívánt vegyületeket a reakcióelegyből hagyományos módszerekkel különíthetjük el. Így például egy ilyen célszerű elkülönítési módszer értelmében a reakcióelegyből az oldószert ledesztilláljuk, vagy pedig a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradék kívánt esetben tovább tisztítható hagyományos módszerekkel, így például át-

kristályosítással vagy különböző kromatográfiás módszerekkel, különösen oszlopkromatografálással.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeknek kiváló értágító hatása van, miként ezt a következőkben ismertetésre kerülő kísérleti példában be fogjuk mutatni. Így a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek feltehetően igen jól hasznosíthatók lesznek olyan rendellenességek megelőzésében és kezelésében, amelyek esetében ilyen aktivitásra szükség van. Az ilyen megbetegedésekre és rendellenességekre példaképpen megemlíthetjük a következőket:

- (1) magas vérnyomás, kongesztív szívelégtelenség, angina pectoris;
- (2) reverzibilis légúti elzáródás, asztma;
- (3) peptikus fekély;
- (4) helyi alopecia; és
- (5) önkéntelen vizelés.

Különösen jó eredménnyel használhatók fel a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére.

KÍSÉRLETI PÉLDA

Értágító aktivitás

Egy patkányt előlünk phlebotomia útján. A nyaki aortát azonnal kivágjuk, majd a kötőszövetet és a zsírszövetet eltávolítjuk és gyűrűs csík-készítményt készítünk (ennek során úgy járunk el, hogy a sima véredényekből gyűrűs csíkokat vágunk). Az így kapott készítményt Magnus-csőben felfüggesztjük, majd - miután a készítmény stabillá vált - 1×10^{-6} mól mennyiségben

fenilefrint adagolunk a véredények összehúzódásának elérése céljából. Miután a készítmény stabil állapotot ért el, kumulatív módon beadagoljuk a vizsgálat alatt álló vegyületet tartalmazó kísérleti mintákat az elernyesztő hatás megfigyelése céljából. Miután a kiváltott hatás maximumot ér el, 10^{-4} mól mennyiségben papaverint adagolunk, és az elért választ 100 %-nak tekintjük. A kísérleteket mindegyik kísérleti vegyület esetében több különböző dózisban megismételjük. Minden egyes, mól/liter értékben kifejezett dózisonál kapott elernyesztési eredményt megmérünk, majd kiszámítjuk a kísérleti vegyületnek 30 %-os elernyedést biztosító koncentrációját (IC_{30} mól/liter dimenzióban).

Mindegyik kísérletnél kontrollvegyületként Cromakalim márkanevű anyagot, illetve a korábbiakban említett (B) képletű 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopirán-3-olt használunk. A relatív aktivitásokat a 3. táblázatban adjuk meg. Ebben a táblázatban a találmány szerinti vegyületeket azoknak a példáknak a számával azonosítjuk, amelyekben a későbbiekben előállításukat ismertetjük.

3. TÁBLÁZAT
Értágító aktivitás

Kísérleti vegyület	Relatív aktivitás
1. példa szerinti	17
6. példa szerinti	61
12. példa szerinti	48

A 3. táblázat folytatása:

Kísérleti vegyület	Relatív aktivitás
--------------------	-------------------

13. példa szerinti	64
Cromakalim	1
(B) képletű vegyület	9,6

A 3. táblázatból látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek kiváló vérnyomáscsökkentő hatásúak. Ugyanakkor in vivo orális beadással spontán magasvérnyomásban szenvedő patkányoknál végzett vérnyomáscsökkentő kísérleteknél kiváló tartósságot mutatnak.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek tehát felhasználhatók kardiovaszkuláris és egyéb rendellenességek, beleértve a magas vérnyomást, kezelésére és megelőzésére. Ebből a célból kívánt esetben összekeverhetjük ezeket a vegyületeket más, biológiailag hatásos vegyületekkel és/vagy a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- vagy hígítóanyagokkal és/vagy egyéb adalékanyagokkal gyógyászati készítmények előállítására céljából. Alternatív módon beadhatjuk a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket önmagukban is. A konkrét esetben használt gyógyászati készítmény formája természetesen a választott beadási módtól függ, de például orális beadás esetén előállíthatunk porokat, szemcsés készítményeket, szirupokat, tablettákat vagy kapszulákat; parenterális beadás esetén pedig injekciókat vagy inhalálásra alkalmas készítményeket. Bár a dózis számos tényezőtől, így például a beteg tüneteitől, a megbetegedés vagy rendellenesség jellegétől és

súlyosságától, valamint a beadás módjától függ, felnőtt esetében orális beadás esetén rendszerint naponta 0,1 mg és 500 mg, különösen 0,2 mg és 100 mg között változik, míg intravénás beadás esetén naponta 0,02 mg és 100 mg, különösen 0,1 mg és 30 mg között. A vegyületek beadhatók egyetlen dózisban, vagy osztott dózisban, például naponta kétszer.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következőkben ismertetésre kerülő példákkal, míg bizonyos kiindulási anyagok előállítását az azután ismertetésre kerülő referencia-példákkal mutatjuk be.

1. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1. - 24. számú, illetve (XXVI) képletű vegyület

1,00 g, a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán 1,2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 1,63 g 2-(trimetil-szilil-oxi)-piridint, majd az így kapott keverékhez jeges hűtés közben nitrogéngáz-atmoszférában fecskendővel hozzáadjuk 2,54 g tetrabutil-ammónium-fluorid vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük, majd vízbe öntjük és etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel, 5 tömeg%-os vizes sósavoldattal, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezt követően pedig vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett

nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 2 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 503 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk rotációs izomerjeinek közel 1 : 1 tömegarányú keveréke formájában. A termék olvadáspontja 219 - 220 °C.

Mágneses magrezonancia-spektrum (a következőkben rövidítve:

NMR-spektrum; hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ p.p.m.: 1,24 (3/2H, szingulett), 1,32 (3/2H, szingulett), 1,47 (3/2H, szingulett), 1,52 (3/2H, szingulett), 4,02 - 4,13 (1/2H, multiplett), 4,38 - 4,47 (1/2H, multiplett), 5,07 (1/2H, dublett, J=10 Hz), 5,95 (1H, dublett, J=6 Hz), 6,55 (1/2H, dublett, J=10 Hz), 6,1 - 6,4 (2H, multiplett), 7,0 - 7,9 (5H, multiplett).

Infravörös abszorpciós spektrum (a továbbiakban rövidítve: IR-spektrum, KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3270, 1663, 1580.

2. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1. - 24. vegyület

48 mg, 55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában felhasználásra kerülő nátrium-hidrid vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 105 mg 2-hidroxipiridint, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezt követően nitrogéngáz-atmoszférában szobahőmérsékleten a keverékhez hozzáadunk 309 mg, a 8. referen-

ciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopiránt. A kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd vízbe öntjük és etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezután pedig vízmentes nátrium-szulfát fölözt szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 3 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 95 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A vegyület NMR-spektruma és IR-spektruma azonos az 1. példában ismertetett módon előállított vegyület megfelelő spektrumaival.

3. PÉLDA

2,2-Dimetil-4-(1-oxo-izoin্দolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán - 2-1. számú, illetve (XXVII) képletű vegyület

200 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállítható transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoin্দolin-2-il)-6-(trifluor-metritil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol 6 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 200 mg szóda-talkumot (Merck katalógus száma 1567), majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük, miközben 140 °C hőmérsékleten tartott olajfürdőben melegítjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük. A szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradé-

20 ml metilén-kloridban feloldjuk. Az így kapott oldatot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezután pedig vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott olajos maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 81 mg mennyiségben a 110 - 115 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,61 (6H, szingulett), 4,65 (2H, szingulett), 5,89 (1H, szingulett), 7,07 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,5 - 7,7 (4H, multipllett), 7,82 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 8 Hz), 7,94 (1H, dublett, $J=8$ Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1690.

Tömegspektrum (m/e): 423 (M^+).

4. PÉLDA

Transz-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izindolin-2-il)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-3. számú, illetve (XXVIII) képletű vegyület

0,40 g, a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállítható transz-4-amino-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán-3-ol és 0,156 g 2-formil-benzoészter 6 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,142 g cink-klorid és 0,065 g nátrium-ciano-bór-hidrid 3 ml metanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át és ezután 50 °C-on 24 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jéggel lehűtjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal összeke-

verjük. A metanolt ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott maradékot vízzel hígítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk, amikor 0,356 g mennyiségben a 241 - 249 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,32 (3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 3,9 - 4,2 (2H, multiplett), 4,59 (1H, dublett, $J=17$ Hz), 5,32 (1H, széles szingulett), 5,98 (1H, dublett, $J=6$ Hz), 7,24 (1H, dublett, $J=9$ Hz), 7,37 (1H, széles szingulett), 7,5 - 7,7 (3H, multiplett), 7,80 (1H, dublett, $J=7$ Hz), 7,89 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 9 Hz).

IR-spektrum (KBr) $\bar{\nu}_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3478, 1667.

Tömegspektrum (m/e): 541 (M^+).

5. PÉLDA

6-(Heptafluor-propil-szulfonil)-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindulin-2-il)-2H-1-benzopirán - 2-3. számú, illetve (XXIX) képletű vegyület

A 3. példában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 100 mg, a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállítható transz-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-2H-1-benzopirán-3-olt és 100 mg szóda-talkumot használunk. Így 30 mg mennyiségben a 164 - 166 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,61 (6H, szingulett), 4,64 (2H, szingulett), 5,89 (1H, szingulett), 7,07 (1H, dublett, $J=9$ Hz), 7,5 - 7,7 (4H, multiplett), 7,82 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 9 Hz), 7,95 (1H, dublett, $J=7$ Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1686.

Tömegspektrum (m/e): 523 (M^+).

6. PÉLDA

Transz-4-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán - 2-11. számú, illetve (XXX) képletű vegyület

A 3. példában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de kiindulási anyagként 406 mg, az 1. példában ismertetett módon előállítható transz-3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-olt és 406 mg szóda-talkumot használunk. Így 124 mg mennyiségben a 214 - 215 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,60 (3H, szingulett), 1,67 (3H, szingulett), 5,86 (1H, szingulett), 6,28 (1H, tripletek dublettje, $J=1$ és 7 Hz), 6,66 (1H, dublett, $J=9$ Hz), 7,06 (1H, dublett, $J=9$ Hz), 7,15 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 7 Hz), 7,27 (1H, dublett, $J=2$ Hz), 7,46 (1H, multiplett), 7,82 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 9 Hz).

Tömegspektrum (m/e): 385 (M^+).

7. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-il-nitrát - 1-5. számú, illetve (XXXI) képletű vegyület 300 mg, a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállítható transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol 5 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 116 mg nitrónium-tetrafluor-borátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 20 ml vízzel hígítjuk, majd 15 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1 : 4 térfogatarányú elegyét használva. Így 88 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 189,5 - 190 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ, ppm: 1,48 (3H, szingulett), 1,61 (3H, szingulett), 4,06 (1H, dublett, J=17 Hz), 4,33 (1H, dublett, J=17 Hz), 5,54 (1H, dublett, J=10 Hz), 5,92 (1H, dublett, J=10 Hz), 7,17 (1H, dublett, J=9 Hz), 7,4 - 7,6 (4H, multipllett), 7,8 - 8,0 (2H, multipllett).

Tömegspektrum (m/e): 440 (M⁺ - NO₂), 423 (M⁺ - HNO₃).

8. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-3-metil-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-41. számú, illetve (XXXII) képletű vegyület

200 mg, a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán 0,2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 441 mg 3-metil-2-(trimetil-szilil-oxi)-piridint, majd ezt követően beadagoljuk 509 mg tetrabutil-ammónium-fluorid vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát jeges hűtés közben nitrogéngáz-atmoszférában. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 5 napon át keverjük, majd az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozzuk. Végül a terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1 : 2 térfogatarányú elegyét használva. Így 135 mg mennyiségben a 215 - 216 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ , ppm: 1,41 (3H, szingulett), 1,58 (3H, szingulett), 1,0 - 2,2 (1H, széles), 2,24 (3H, szingulett), 3,88 (1H, dublett, J=10 Hz), 6,19 (1H, triplet, J=7 Hz), 6,48 (1H, dublett, J=10 Hz), 6,71 (1H, dublett, J=7 Hz), 7,14 (1H, dublett, J=9 Hz), 7,28 (1H, dublett, J=7 Hz), 7,46 (1H, széles szingulett), 7,87 (1H, dublettek dublettje, J=2 és 9 Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3324, 1652, 1590, 1361.

Tömegspektrum (m/e): 418 (M⁺ + 1).

9. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-4-(1,2-dihidro-3-metoxi-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-42. számú, illetve (XXXIII) képletű vegyület

38 mg, 55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában felhasználásra kerülő nátrium-hidrid 3 ml dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 98 mg 3-metoxi-2(1H)-piridont, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően ugyanezen a hőmérsékleten nitrogéngáz-atmoszférában beadagoljuk 200 mg, a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán 1,5 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten 4 napon át keverjük, majd a 2. példában ismertetett módszerhez hasonló módon feldolgozzuk. A terméket ezután szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1 : 2 térfogatarányú elegyét használva. Így 16 mg mennyiségben a 223 - 225 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ , ppm: 1,42 (3H, szingulett), 1,58 (3H, szingulett), 3,75 (1H, dublett, J=5 Hz), 3,88 (1H, dublettek dublettje, J=5 és 10 Hz), 3,90 (3H, szingulett), 6,20 (1H, tripllett, J=7 Hz), 6,43 (1H, dublettek dublettje, J=1,5 és 7 Hz), 6,50 (1H, dublett, J=10 Hz), 6,69 (1H, dublettek dublettje, J=1,5 és 7 Hz), 7,13 1H, dublett, J=9 Hz), 7,45 (1H, széles szingulett), 7,86 (1H, dublettek dublettje, J=2 és

9 Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3312, 1655, 1603, 1371.

Tömegspektrum (m/e): 433 (M^+).

10. PÉLDA

*Transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxo-izoin-
din-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-
-3-ol - 1-15. számú vegyület*

0,326 g, a 9. referenciapéldában ismertetett módon elő-
állított hidrokloridsóijából felszabadítható transz-4-amino-3,4-
-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopi-
rán-3-ol és 0,224 g 2-formil-5-nitro-benzoészter
3,3 ml propanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,164 g cink-
-klorid és 0,075 g nátrium-ciano-bór-hidrid 3,3 ml propanollal
készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolya-
tó hűtő alkalmazásával 140 °C-on tartott olajfürdőben 1,5 órán
át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet 150 ml etil-acetát-
tal hígítjuk, majd a kapott oldatot 1 N vizes sósavoldattal,
vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és
végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott
sorrendben. Ezt követően a reakcióelegyet vízmentes nátrium-
-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomá-
son ledesztilláljuk. A kapott maradékot etil-acetát és hexán
elegyből átkristályosítjuk. Így 0,424 g mennyiségben a 264 -
- 266 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,34
(3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 3,86 - 4,24
(1H, multiplett), 4,26 (1H, dublett, J=20 Hz), 4,84

(1H, dublett, J=20 Hz), 5,38 (1H, dublett, J=10 Hz),
5,86 - 6,16 (1H, multiplett), 7,14 (1H, dublett, J=
=10 Hz), 7,46 - 7,60 (2H, multiplett), 7,80 - 8,14
(2H, multiplett), 8,44 - 8,74 (2H, multiplett).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3300, 1680.

Tömegspektrum (m/e): 487 ($M^+ + 1$).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{17}F_3N_2O_7S$ képlet alapján:

számított: C% = 49,38 H% = 3,52 N% = 5,76 F% = 11,72 S% = 6,59

talált: C% = 49,78 H% = 3,84 N% = 5,38 F% = 11,69 S% = 6,74.

11. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(7-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-14. számú vegyület

A 10. példában ismertetett módon járunk el, illetve az ott ismertetett módon dolgozzuk fel a reakcióelegyet, de kiindulási anyagként 0,326 g, a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállított hidrokloridsójaból felszabadított transz-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-olt, 0,224 g 2-formil-6-nitro-benzoesav-metil-észtert, 0,164 g cink-kloridot és 0,075 g nátrium-ciano-bór-hidridet használunk. Így 0,391 g mennyiségben a 283 - 284 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,34

(3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 3,46 (1H, széles szingulett), 4,02 (1H, dublett, J=10 Hz), 4,22 (1H, dublett, J=18 Hz), 4,76 (1H, dublett, J=18 Hz), 5,34 (1H, dublett, J=10 Hz), 7,29 (1H, dublett, J=

=8 Hz), 7,46 - 7,62 (1H, multiplett), 7,76 - 8,02 (4H, multiplett).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3440, 1670.

Tömegspektrum (m/e): 486 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{17}F_3N_2O_7S$ képlet alapján:

számított: C% = 49,30 H% = 3,52 N% = 5,76 F% = 11,72 S% = 6,59

talált: C% = 49,43 H% = 3,50 N% = 5,78 F% = 11,59 S% = 6,58.

12. PÉLDA

Transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-13. számú vegyület

0,367 g 2-(bróm-metil)-3-nitro-benzoészter
7,4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk
0,362 g, a 9. referenciapéldában ismerttetett módon előállítható
hidrokloridsó-jából felszabadított transz-4-amino-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-olt
és 0,30 ml trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet
nitrogéngáz-atmoszférában 100 °C-on 1 órán át keverjük. Ezt kö-
vetően a reakcióelegyet az oldószer forráspontjának megfelelő
hőmérsékleten, azaz 152 °C-on visszafolyató hűtő alkalmazásával
további 1 órán át keverjük, majd híg vizes sósavoldatba öntjük
és etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel,
telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül te-
lített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-
-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson
ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás
tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, ciklohexán

és tetrahidrofurán 1 : 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluátumból kapott terméket végül tetrahidrofurán és hexán elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,295 g mennyiségben a 292 - - 295 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,34 (3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 4,14 (1H, dublettek dublettje, $J=6$ és 10 Hz), 4,58 (1H, dublett, $J=18$ Hz), 5,18 (1H, dublett, $J=18$ Hz), 5,38 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 5,92 (1H, dublett, $J=6$ Hz), 7,22 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,48 - 7,64 (1H, multiplett), 7,74 - - 8,06 (2H, multiplett), 8,28 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 8,54 (1H, dublettek dublettje, $J=2$ és 8 Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 1676.

Tömegspektrum (m/e): 468 ($M^+ - 18$).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{17}F_3N_2O_7S$ képlet alapján:

Számított: C% = 49,39 H% = 3,52 N% = 5,76 F% = 11,72 S% = 6,59

talált: C% = 49,49 H% = 3,69 N% = 5,72 F% = 11,69 S% = 6,58.

13. PÉLDA

*Transz-4-(4-fluor-1-oxo-izoidolin-2-il)-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol - 1-16. számú vegyület*

A 12. példában ismertetett módon, illetve a reakcióelegyet az ott ismertetett módon feldolgozva járunk el, de kiindulási anyagként 0,272 g 2-(bróm-metil)-3-fluor-benzoészter, 0,326 g transz-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-olt és 0,15 ml trietil-amint használunk. Így 0,294 g mennyiségben a 259 -

- 261 °C olvadáspontú cím szerinti vegyület állítható elő szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás tisztítás, majd etil-acetát és hexán elegyéből végzett átkristályosítás után. Az oszlopkromatografáláshoz eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,34 (3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 4,08 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 4,16 (1H, dublett, $J=18$ Hz), 4,76 (1H, dublett, $J=18$ Hz), 5,36 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 5,90 (1H, széles szingulett), 7,20 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,36 - 8,02 (5H, multiplett).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 1670.

Tömegspektrum (m/e): 460 ($M^+ + 1$).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{17}F_4NO_5S$ képlet alapján:

Számított: C% = 52,29 H% = 3,73 N% = 3,05 F% = 16,54 S% = 6,98

talált: C% = 52,29 H% = 3,88 N% = 3,05 F% = 16,81 S% = 7,30.

1. REFERENCIAPÉLDA

4-(Heptafluor-propil)-tiofenol

Jeges hűtés közben 2,40 g, 55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában felhasználásra kerülő nátrium-hidrid 64 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 3,16 g 4-hidroxi-tiofenolt, majd az így kapott keveréket 15 percen át keverjük. Ezt követően 3,6 ml heptafluor-propil-1-jodidot adagolunk, majd a reakcióelegy keverését szobahőmérsékleten 5 órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet híg vizes sósavoldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel, telített vizes nátrium-

rium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben, majd az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 3,40 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 5,87 (1H, széles szingulett), 6,85 (2H, dublett, $J=9$ Hz), 7,52 (2H, dublett, $J=9$ Hz).

Tömegspektrum (m/e): 294 (M^+).

2. REFERENCIAPÉLDA

6-(Heptafluor-propil-tio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán

10,8 ml, 0,72 g nátrium-hidroxidot tartalmazó vizes oldathoz hozzáadjuk 3,40 g, az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 4-(heptafluor-propil)-tiofenol, 1,85 g 3-klór-3-metil-1-butin és 2,50 g 40 tömeg%-os vizes trimetil-benzil-ammónium-hidroxid-oldat dioxánnal készült oldatából 11 ml-t, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 15 percen át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, híg vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként kapott 3,81 g olajos anyagot feloldjuk 16 ml diklór-benzolban, majd az így kapott oldatot nitrogéngáz-

-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezután az oldószert a reakcióelegyből eltávolítjuk csökkentett nyomáson végzett desztillálás útján, majd a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexánt használva. Így 1,67 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ , ppm: 1,42 (6H, szingulett), 5,64 (1H, dublett, J=10 Hz), 6,30 (1H, dublett, J=10 Hz), 7,20 - 7,46 (2H, multiplett), 6,78 (1H, dublett, J=9 Hz).

3. REFERENCIAPÉLDA

*3,4-Epoxi-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-
-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán*

1,65 g, a 2. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 6-(heptafluor-propil-tio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán 33 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 2,79 g 85 %-os tisztaságú 3-klór-peroxi-benzoésavat, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben. A reakcióelegyet ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 5 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,21 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ , ppm: 1,32 (3H, szingulett), 1,60 (3H,

szingulett), 3,66 (1H, dublett, J=4 Hz), 3,98 (1H, dublett, J=4 Hz), 7,00 (1H, dublett, J=8 Hz), 7,90 (1H, dublettek dublettje, J=8 és 2 Hz), 8,05 (1H, dublett, J=2 Hz).

IR-spektrum (folyékony film) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1330, 1100.

Tömegspektrum (m/e): 408 (M⁺).

4. REFERENCIAPÉLDA

Transz-4-amino-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán-3-ol

1,086 g, a 3. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-6-(heptafluor-propil-szulfonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán 30 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 30 ml 28 tömeg%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd metilén-kloriddal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 0,796 g mennyiségben a 176 - 177 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ , ppm: 1,26 (3H, szingulett), 1,54 (3H, szingulett), 1,80 - 2,50 (3H, multiplett), 3,34 (1H, dublett, J=10 Hz), 3,74 (1H, dublett, J=10 Hz), 6,98

(1H, dublett, J=8 Hz), 7,80 (1H, dublettek dublettje, J=8 és 2 Hz), 8,12 (1H, dublett, J=2 Hz).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3140.

Tömegspektrum (m/e): 426 ($M^+ + 1$).

Elemzési eredmények a $C_{14}H_{14}F_7NO_4S$ képlet alapján:

számított: C% = 39,54 H% = 3,32 N% = 3,29 F% = 31,27 S% = 7,54

talált: C% = 39,85 H% = 3,51 N% = 3,26 F% = 31,23 S% = 7,33.

5. REFERENCIAPÉLDA

6-(4-Metoxi-benzil-tio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán

5(a) 4-(4-Metoxi-benzil-tio)-fenol

38,40 g, 55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában felhasználásra kerülő nátrium-hidrid 380 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadjuk 50,47 g p-hidrox-tiofenol 250 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott keveréket fél órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 54,2 ml p-metoxi-benzil-klorid 120 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd 1 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet jeges hűtés közben ecetsav adagolása útján semlegesítjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kapott oldatot szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és tetrahidrofurán 1 : 3 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott terméket végül tetrahidrofurán és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor

88,99 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

IR-spektrum (Nujol) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3380, 1450, 1250.

5(b) 6-(4-Metoxi-benzil-tio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán

A fenti (a) lépésben ismerttetett módon előállított 4-(4-metoxi-benzil-tio)-fenol teljes mennyiségének 0,9 liter metil-etil-etonnal készült oldatához hozzáadjuk 73,84 g 3-klór-3-metil-1-butin 225 ml metanollal készült oldatát, illetve 11,95 g kálium-jodidot és 99,50 g kálium-karbonátot, majd az így kapott keveréket nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatós hűtő alkalmazásával 40 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 5 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor 67,68 g mennyiségben egy étert kapunk olaj formájában. Ennek az éternek a teljes mennyisége 340 ml o-diklór-benzollal készült oldatát nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 20 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott terméket végül hexánból átkristályosítjuk, amikor 48,74 g mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 58 - 59 °C.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,38 (6H, szingulett), 3,72 (3H, szingulett), 3,90 (2H, szingulett), 5,56 (1H, dublett,

$J=10$ Hz), 6,22 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,58 - 7,28 (7H, multiplett).

Tömegspektrum (m/e): 312 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{20}O_2S$ képlet alapján:

számított: C% = 73,04 H% = 6,45 S% = 10,26

talált: C% = 73,33 H% = 6,49 S% = 10,39.

6. REFERENCIAPÉLDA

6-Merkapto-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán

Melegítés közben 12 ml 80 %-os ecetsavban feloldunk 0,313 g 6-(4-metoxi-benzil-tio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopiránt, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 0,12 ml anizolt és 0,512 g higany(II)-trifluor-acetátot. Az így kapott reakcióelegyet 40 °C-on 1 órán át keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 5 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott terméket hexán és etil-acetát elegyéből átcsapjuk, amikor 0,283 g mennyiségben a cím szerinti vegyület higany(II)-sóját kapjuk kristályok alakjában.

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ , ppm: 1,40 (6H, szingulett), 5,58 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,20 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,60 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,02 - 7,28 (2H, multiplett).

Tömegspektrum (m/e): 584 ($M^+ + 1$).

Ebből a higany(II)-sóból 2,33 g 46 ml tetrahidrofurán és

46 ml metanol elegyével készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 4,80 g nátrium-szulfid-nonahidrát vízzel készült oldatát 48 ml mennyiségben, majd az így kapott reakcióelegyhez jeges hűtés közben 4,0 ml tömény sósavoldatot adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten fél órán át keverjük, majd az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük aktív szén segítségével. A szűrletet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben. Vízmentes nátrium-szulfát fölött végzett szárítás és az oldószer csökkentett nyomáson végzett eltávolítása után 1,47 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,42 (6H, szingulett), 3,28 (1H, szingulett), 5,58 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,22 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,64 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz), 6,92 - 7,30 (2H, multiplett).

Tömegspektrum (m/e): 192 (M^+).

7. REFERENCIAPÉLDA

2,2-Dimetil-6-(trifluor-metil-tio)-2H-1-benzopirán

30 ml cseppfolyós ammóniában 1,45 g, a 6. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 6-merkaptó-2,2-dimetil-2H-1-benzopiránt szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz -60 °C-on nitrogéngáz-atmoszférában 8,23 g trifluor-metil-jodidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután 2 órán át -60 °C-on, majd 2 órán át 25 °C-on besugározzuk, e célra alacsony nyomású higanygőzlámpát használva. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd híg vizes sósavoldattal, vízzel, vizes ná-

rium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben. A szerves fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán, kloroform és etil-acetát 20 : 2 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,17 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,46 (6H, szingulett), 5,62 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,28 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,76 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,20 - 7,46 (2H, multiplett).

Tömegspektrum (m/e): 260 (M^+).

8. REFERENCIAPÉLDA

3,4-Epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán

A 3. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de kiindulási anyagként 1,15 g, a 7. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-tio)-2H-1-benzopiránt és 4,79 g 70 %-os tisztaságú 3-klór-peroxi-benzoésavat használunk. Így 0,74 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,32 (3H, szingulett), 1,60 (3H, szingulett), 3,56 (1H, dublett, $J=4$ Hz), 4,00 (1H, dublett, $J=4$ Hz), 7,02 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,92 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz), 8,06 (1H, dublett, $J=2$ Hz).

Tömegspektrum (m/e): 308 (M^+).

9. REFERENCIAPÉLDA

Transz-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol-hidroklorid

A 4. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,68 g, a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopiránt és 28 tömeg%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot használunk. Így 0,55 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 256 - 259 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,22 (3H, szingulett), 1,50 (3H, szingulett), 3,78 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 4,16 - 5,26 (2H, multipllett), 7,20 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,98 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz), 8,62 (1H, dublett, $J=2$ Hz), 9,04 (3H, széles szingulett).

IR-spektrum (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3330, 1360.

Tömegspektrum (m/e): 326 ($M^+ + 1$).

Elemzési eredmények a $C_{12}H_{15}ClF_3NO_4S$ képlet alapján:

számított: C% = 39,84 H% = 4,18 N% = 3,87 Cl% = 9,80 F% = 15,75
S% = 8,86

talált: C% = 40,05 H% = 4,41 N% = 3,89 Cl% = 9,98 F% = 15,76
S% = 8,79.

10. REFERENCIAPÉLDA

2,2-Dimetil-6-(pentafluor-etil-tio)-2H-1-benzopirán

Jeges hűtés közben 0,366 g, 55 tömeg%-os ásványolajos diszperzió formájában felhasznált nátrium-hidrid 15 ml dimetil-

-formamiddal készült szuszpenziójához nitrogéngáz-atmoszférában cseppenként hozzáadjuk 1,463 g, a 6. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 6-merkaptó-2,2-dimetil-2H-1-benzopirán 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. Ezt követően a reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd 5,53 g perfluor-etil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet jeges hűtés közben 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, ezt követően pedig 150 ml híg vizes sósavoldatba öntjük. Etil-acetáttal végzett extrahálás után az extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 20 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,935 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,40 (6H, szingulett), 5,64 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,30 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,78 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,24 (1H, dublett, $J=2$ Hz), 7,38 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz).

Tömegspektrum (m/e): 310 (M^+).

11. REFERENCIAPÉLDA

3,4-Epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(pentafluor-etil-szulfonil)-2H-1-benzopirán

A 3. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el, de kiindulási anyagként 1,87 g, a 10. referen-

ciapéldában ismertetett módon előállítható 2,2-dimetil-6-(pentafluor-etil-tio)-2H-1-benzopiránt és 5,35 g 3-klór-peroxi-benzoesavat használunk. Így 1,70 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ , ppm: 1,34 (3H, szingulett), 1,62 (3H, szingulett), 3,56 (1H, dublett, $J=4$ Hz), 4,00 (1H, dublett, $J=4$ Hz), 7,02 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 8,92 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz), 9,06 (1H, dublett, $J=2$ Hz).

Tömegspektrum (m/e): 358 (M^+).

12. REFERENCIAPÉLDA

*Transz-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(pentafluor-
-etil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol-hidroklorid*

A 4. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 0,247 g, a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 3,4-epoxi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(pentafluor-etil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-olt és vizes ammónium-hidroxid-oldatot használunk. Így 0,245 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 250 - 252 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,28 (3H, szingulett), 1,48 (3H, szingulett), 3,62 - 3,92 (1H, multiplett), 4,36 (1H, dublett, $J=10$ Hz), 6,46 - 6,70 (1H, multiplett), 7,20 (1H, dublett, $J=8$ Hz), 7,94 (1H, dublettek dublettje, $J=8$ és 2 Hz), 8,58 (1H, dublett, $J=2$ Hz), 8,98 (3H, széles szingulett).

IR-spektrum (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3230, 3020, 2940, 1220, 1120.

Tömegspektrum (m/e): 374 ($M^+ + 1$).

13. REFERENCIAPÉLDA

Transz-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol
- (XXXIV) képletű vegyület

0,40 g, a 9. referenciapéldában ismertetett hidroklorid-sójból felszabadítható transz-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol és 0,20 g 2-formil-benzoészter 6 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,18 g cink-klorid és 0,083 g nátrium-ciano-borhidrid 3 ml metanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át és ezután 50 °C-on 24 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jéggel lehűtjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal keverjük össze. A metanolt ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a kapott maradékot vízzel hígítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölözt szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk, amikor 0,34 g mennyiségben a 279 - 281 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum (hexadeuterált dimetil-szulfoxid) δ , ppm: 1,35

(3H, szingulett), 1,56 (3H-szingulett), 3,98 (1H, dublettek dublettje, $J=6$ és 11 Hz), 4,08 (1H, dublett, $J=17$ Hz), 4,60 (1H, dublett, $J=17$ Hz), 5,43 (1H, dublett, $J=11$ Hz), 5,89 (1H, dublett, $J=6$ Hz), 7,17 (1H,

dublett, $J=9$ Hz), 7,4 - 8,1 (6H, multiplett).

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3473, 1671.

Tömegspektrum (m/e): 441 (M^+).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{18}F_3NO_5S$ képlet alapján:

számított: C% = 54,42 H% = 4,11 N% = 3,17

talált: C% = 54,50 H% = 4,31 N% = 2,88.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik - az (I) általános képletben

R¹ jelentése 1 - 3 szénatomot tartalmazó perfluor-alkil-csoport,

R² jelentése (II) általános képletű csoport - ebben a képletben

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxil- vagy nitrocsoport - vagy (III) általános képletű csoport - ebben a képletben

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport -,

α - β szén-szén egyszeres kötést (CH-CH) vagy szén-szén kettőskötést (C=C) jelent, és ha

α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, akkor R³ jelentése hidroxilcsoport vagy nitro-oxicssoport (-O-NO₂) vagy ha α - β jelentése szén-szén kettőskötés, akkor R³ jelentése hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy R¹ jelentése trifluor-metilcsoporttól eltérő akkor, ha R² jelentése (II) általános képletű csoport, α - β jelentése egyszeres kötés, R³ jelentése hidroxilcsoport és R⁴ jelentése hidrogénatom -,

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia) általános képletű vegyületek előállítására valamely (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

- R^1 jelentése a korábban megadott,
- (a) W jelentése aminocsoport és W' jelentése hidroxilcsoport, vagy
- (b) W és W' együtt oxigénatomot alkot epoxicsoportot képezve -

az (a) esetben valamely (V) általános képletű vegyülettel - ebben a képletben R^4 jelentése a korábban megadott, R^6 jelentése 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^7 jelentése formil- vagy halogén-metilcsoport, előnyösen bróm-metil-, klór-metil- vagy jód-metilcsoport - vagy a (b) esetben valamely (VI) vagy (VI') általános képletű vegyülettel - ezekben a képletekben R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, míg a (XXIII) képletű molekularész jelentése (XXIV) általános képletű csoport - ebben a képletben R^{8a} , R^{8b} és R^{8c} azonos vagy eltérő jelentéssel 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek - vagy (XXV) képletű csoport - reagáltatunk, és kívánt esetben

i) egy így kapott (Ia) általános képletű vegyületet egy bázissal kezelünk és így egy (Ib) általános képletű vegyületté - a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott - alakítunk, vagy

ii) valamely (Ia) általános képletű vegyületet valamely (Ic) általános képletű vegyületté nitrálunk, és/vagy

iii) gyógyászatilag elfogadható sőt képzünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános

képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése trifluor-metil- vagy pentafluor-etilcsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) vagy (III) általános képletű csoport, és ezekben R^4 vagy R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil-, metoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluoratom, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

teket használunk.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése trifluor-metil- vagy pentafluor-etilcsoport, és R^2 jelentése (II) vagy (III) általános képletű csoport, és ezekben R^4 vagy R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil-, metoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése hidrogénatom, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése nitro-oxi-csoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése hidrogénatom, α - β jelentése szén-szén kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási ve-

gyületeket használunk.

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése hidroxil- vagy nitro-oxicsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport, α - β jelentése szén-szén kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (III) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése hidrogénatom, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés és R^3 jelentése nitro-oxicsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése trifluor-metilcsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése trifluor-metilcsoport, R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport, α - β jelentése szén-szén kettőskötés, és R^3 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

16. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluoratom, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, és R^3 jelentése hidroxilcsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

17. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése trifluor-metilcsoport, R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, és ebben R^4 jelentése fluoratom, α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, és R^3 jelentése hidroxilcsoport, **azzal jellemezve**, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására:

3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-il-nitrát;

3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-fluor-1-oxo-izoindolin-2-

-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-

-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxo-izoindolin-2-

-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol;

3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-fluor-1-oxo-izoindolin-2-

-il)-6-(trifluor-metil-szulfonil)-2H-1-benzopirán-3-ol; és

2,2-dimetil-4-(1-oxo-izoindolin-2-il)-6-(trifluor-metil-

-szulfonil)-2H-1-benzopirán,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

19. Eljárás elsősorban kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, **azzal jellemezve**, hogy valamely, az 1. - 18. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben

R¹ jelentése 1 - 3 szénatomot tartalmazó perfluor-alkil-
-csoport,

R² jelentése (II) általános képletű csoport - ebben a képletben

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxil- vagy nitrocsoport - vagy (III) általános képletű csoport - ebben a képletben

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, trifluor-metil-, ciano- vagy

nitrocsoporthoz,

α - β szén-szén egyszeres kötést (CH-CH) vagy szén-szén kettőskötést (C=C) jelent, és ha

α - β jelentése szén-szén egyszeres kötés, akkor R^3 jelentése hidroxilcsoport vagy nitro-oxicsoporthoz (-O-NO₂) vagy ha α - β jelentése szén-szén kettőskötés, akkor R^3 jelentése hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy R^1 jelentése trifluor-metilcsoporttól eltérő akkor, ha R^2 jelentése (II) általános képletű csoport, α - β jelentése egyszeres kötés, R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom -,

vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

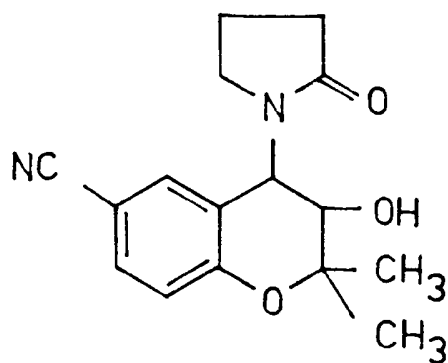
A bejelentő helyett a
meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

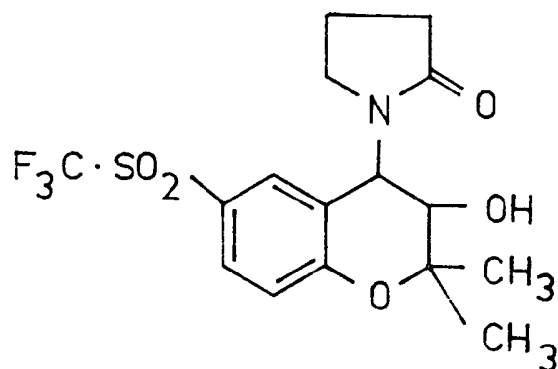
Molnár Imre

11. 1992. 12. 22.
Dr. Csontos Imre

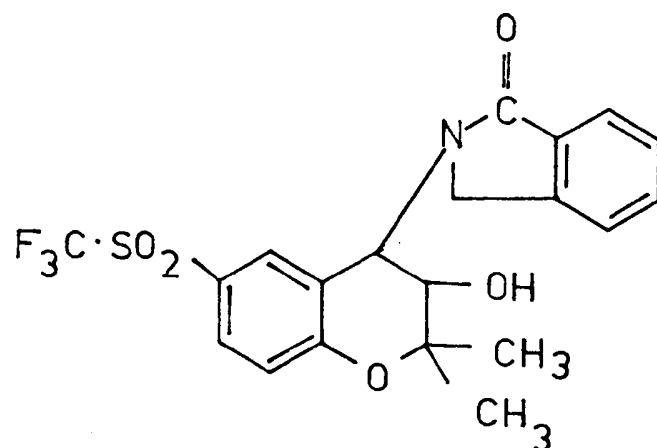
61997

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

(A)

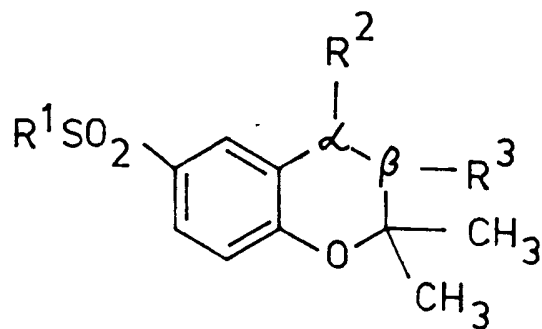


(B)

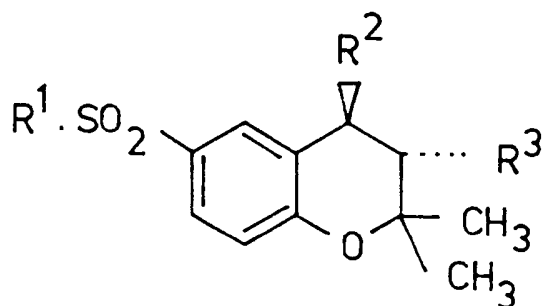


(C)

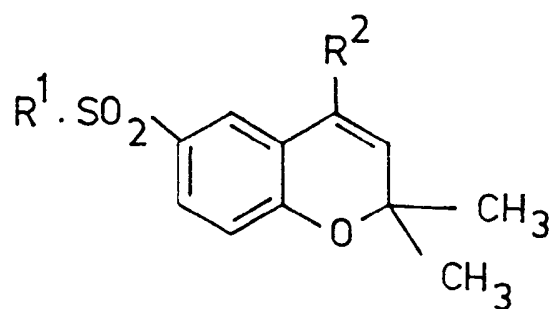
T/61997



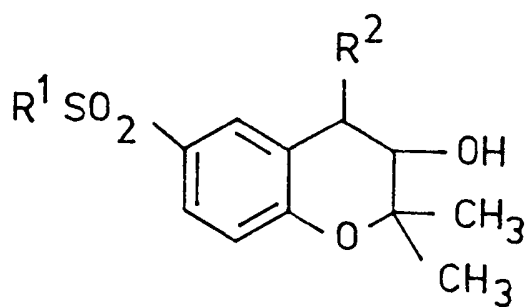
(I) ✓



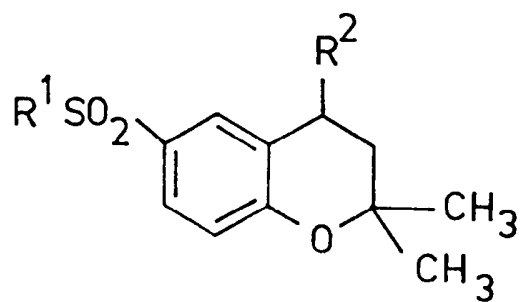
(I-1)



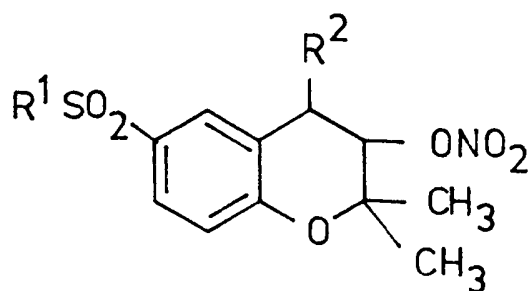
(I-2)



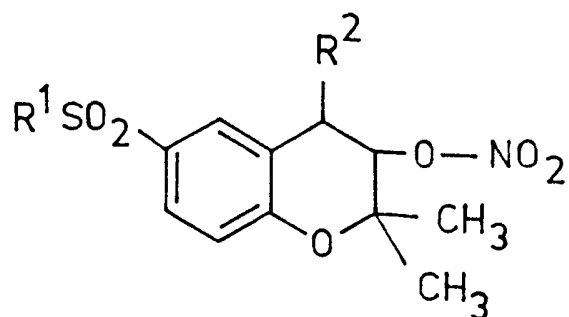
(Ia)



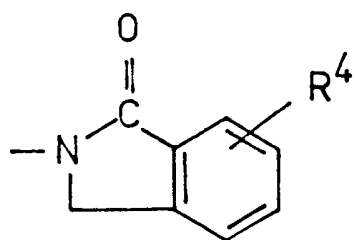
(Ib)



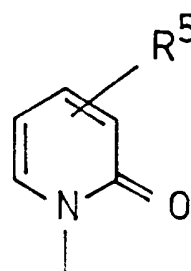
(Ic)



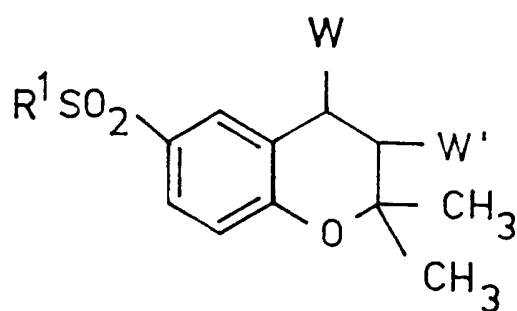
(Ih)



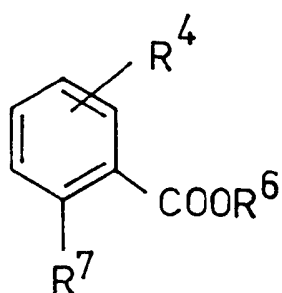
(II)



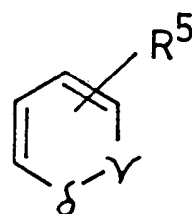
(III)



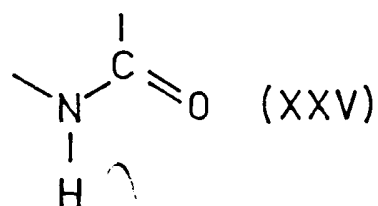
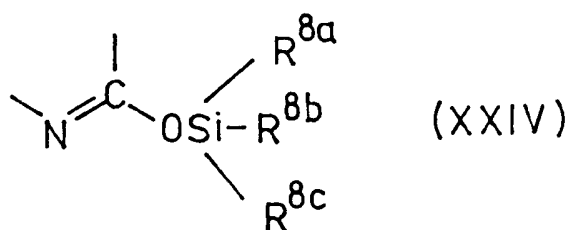
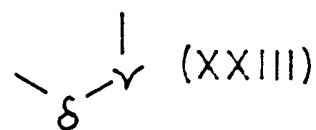
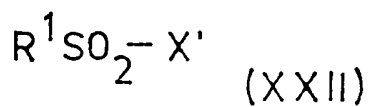
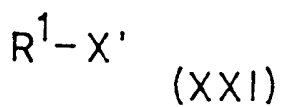
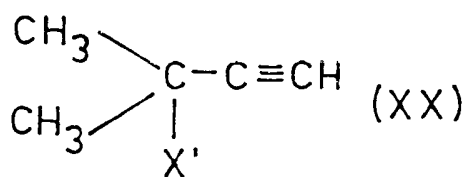
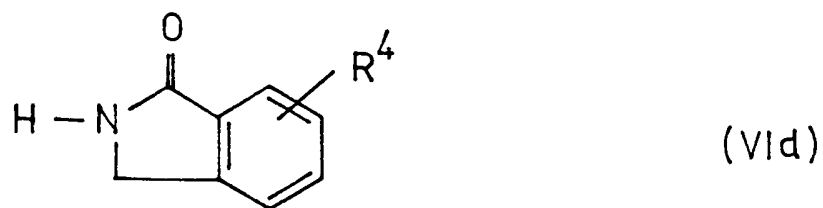
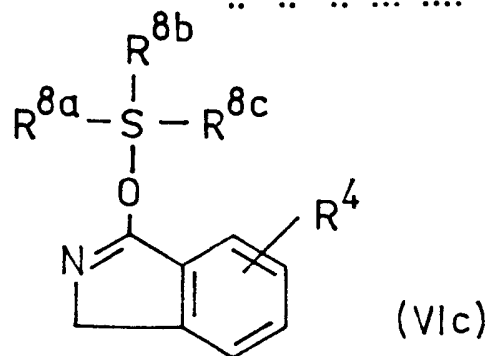
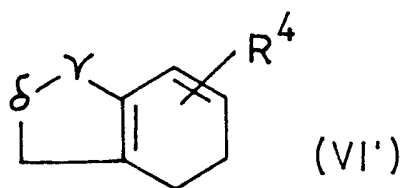
(IV)

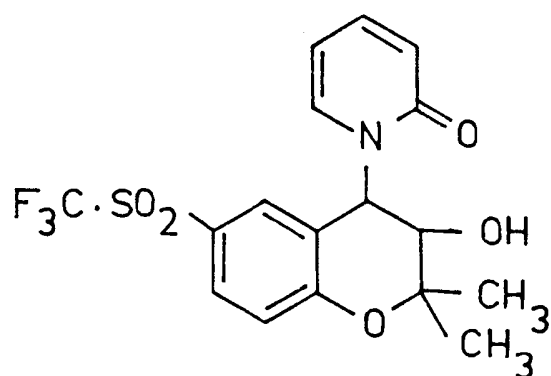


(V)

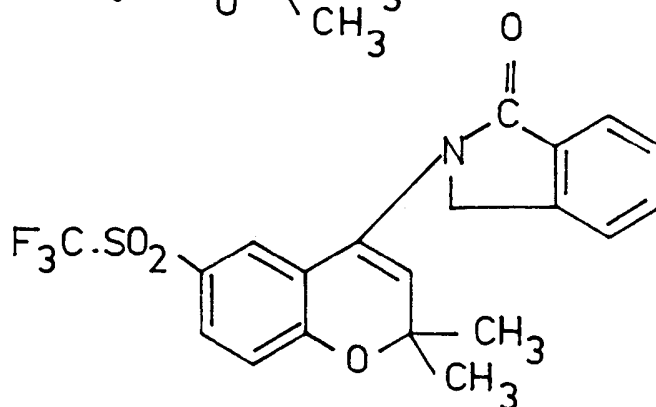


(VI)

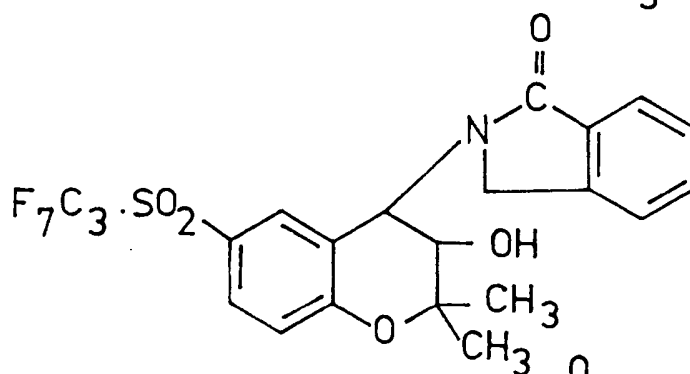




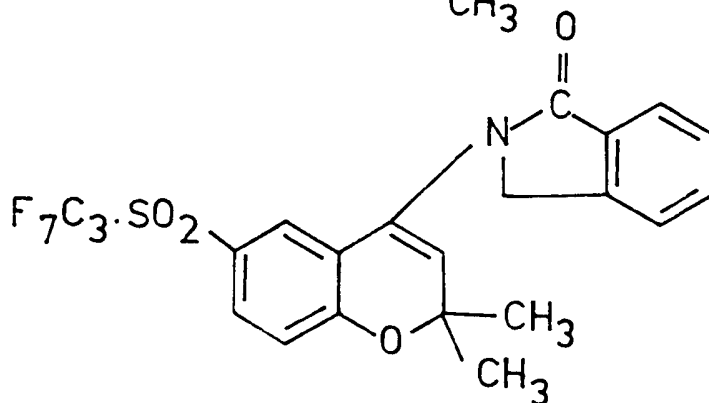
(XXVI)



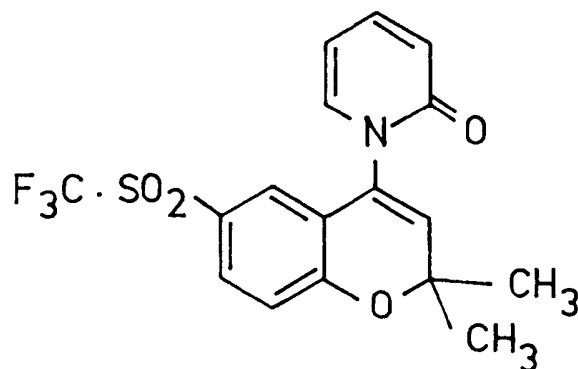
(XXVII)



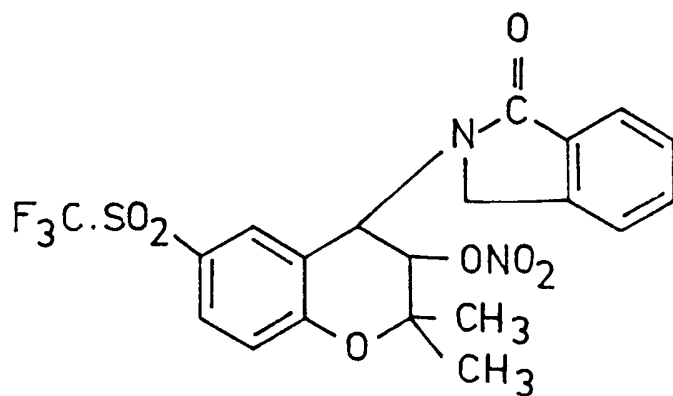
(XXVIII)



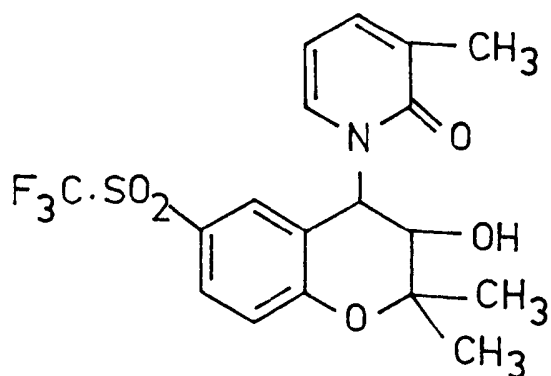
(XXIX)



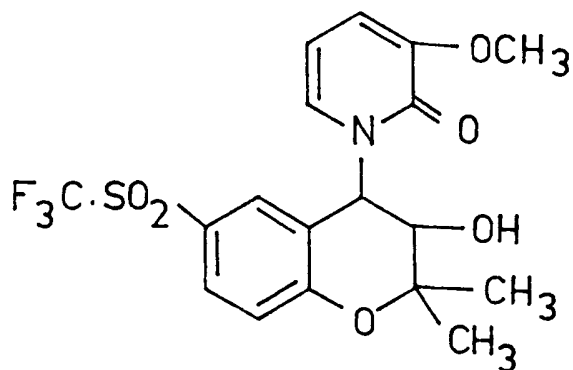
(XXX)



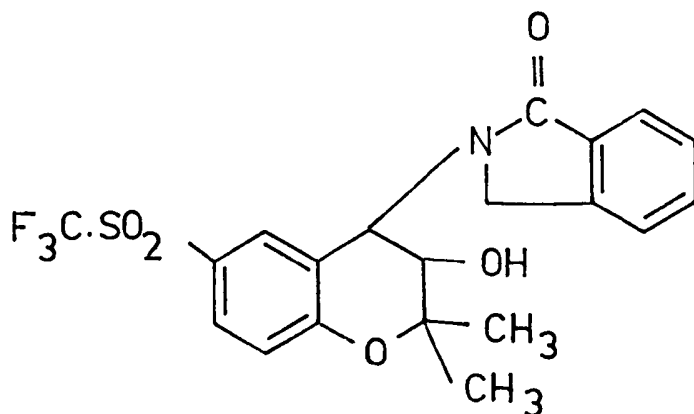
(XXXI)



(XXXII)

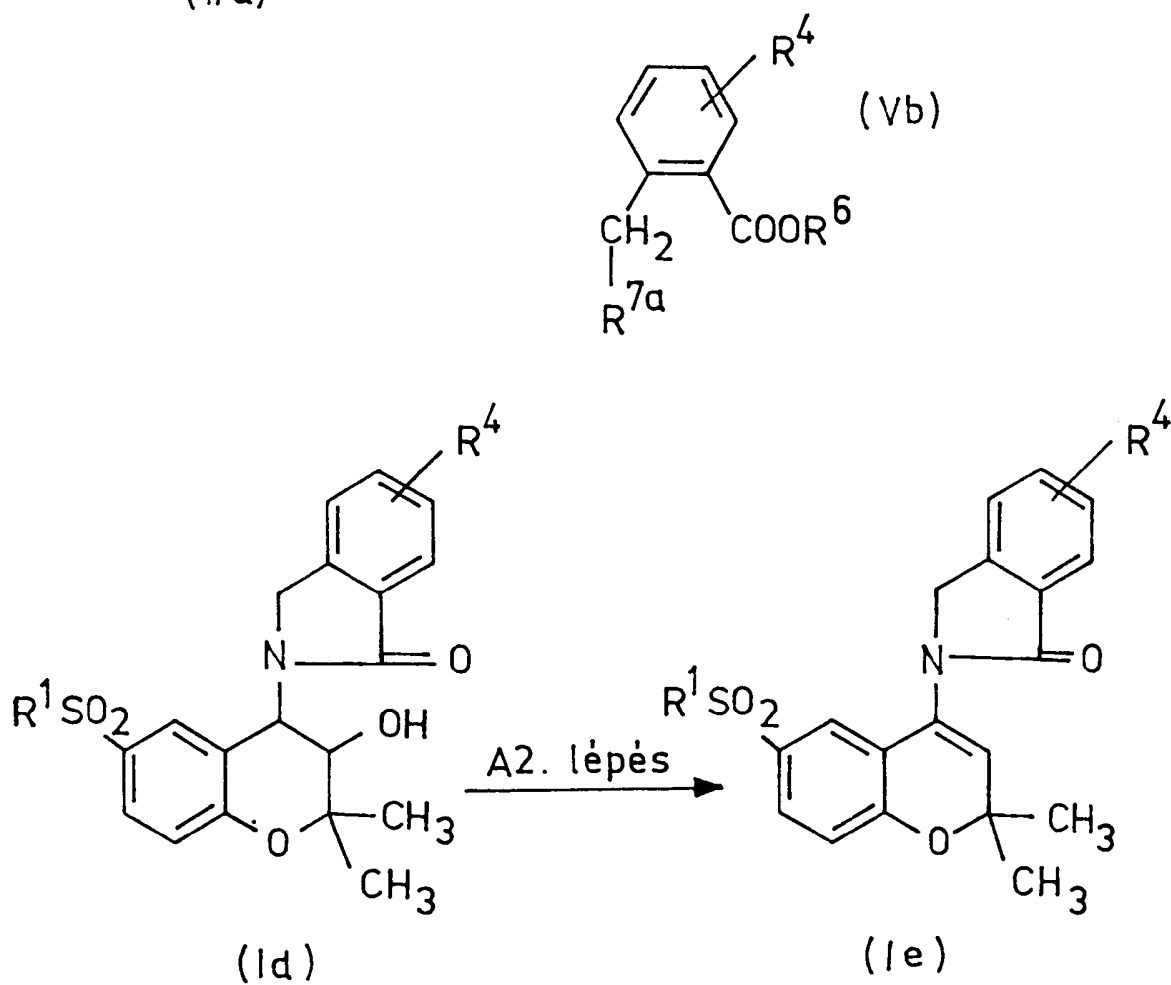
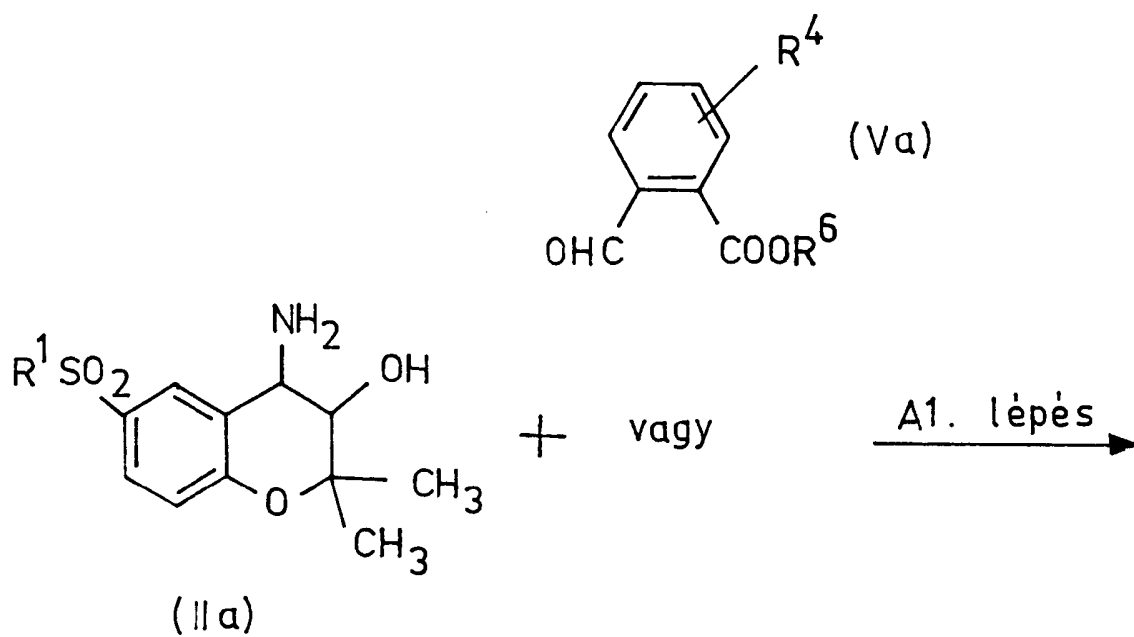


(XXXIII)

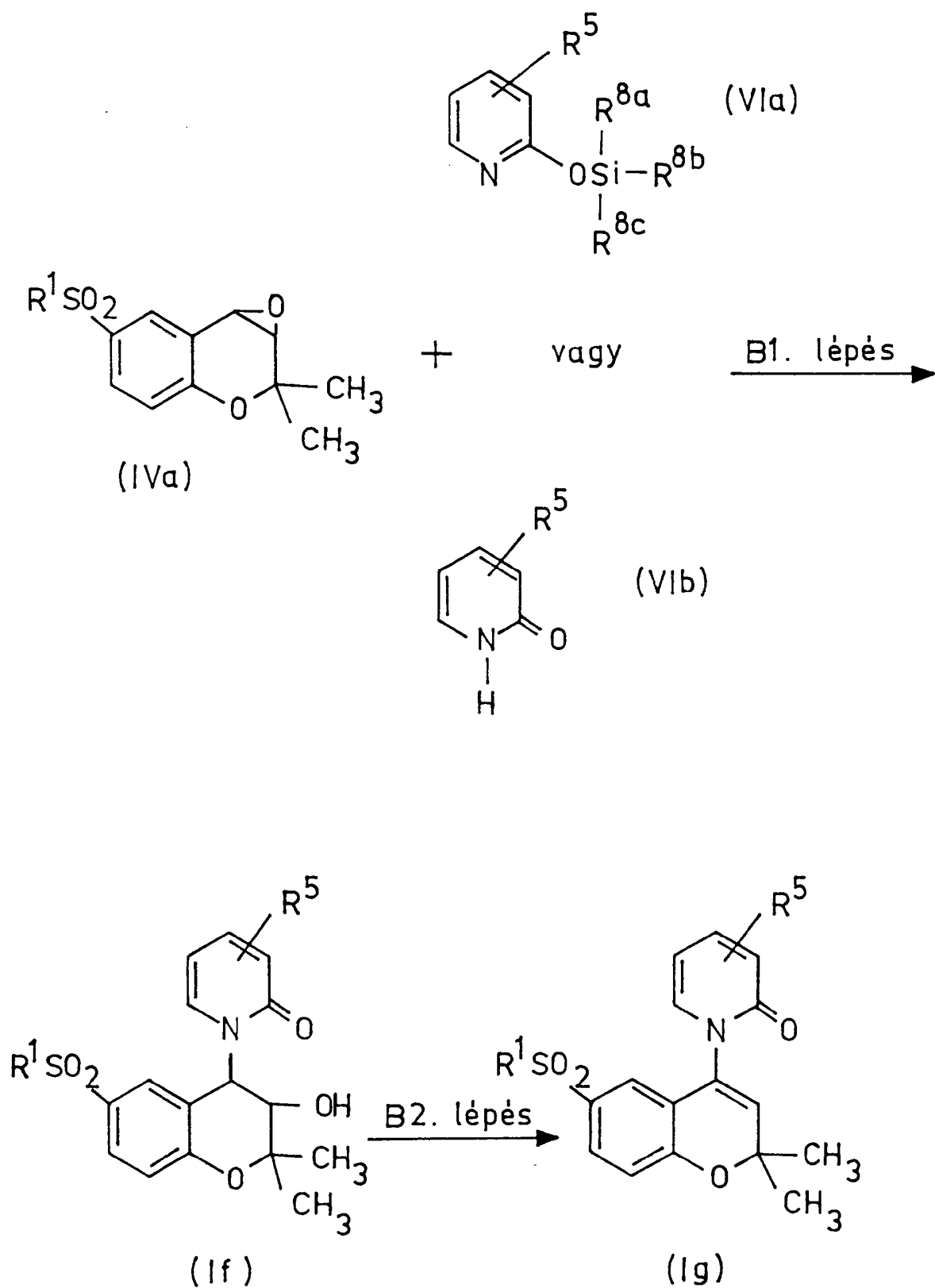


(XXXIV)

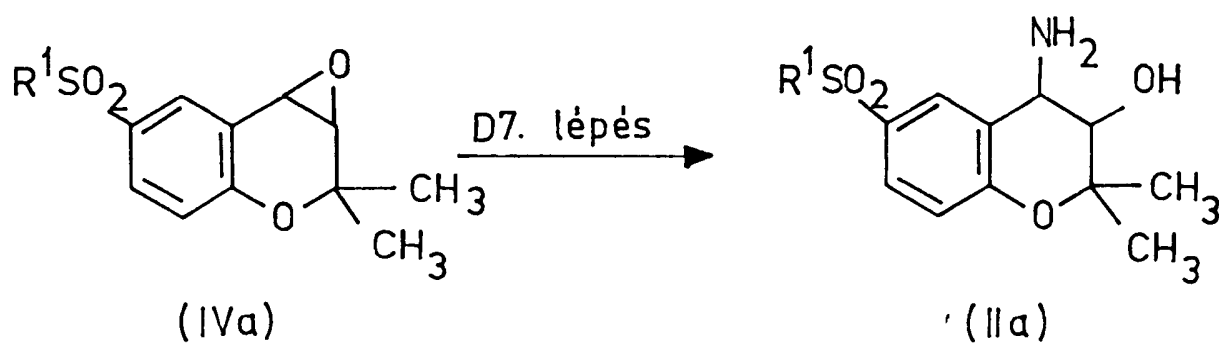
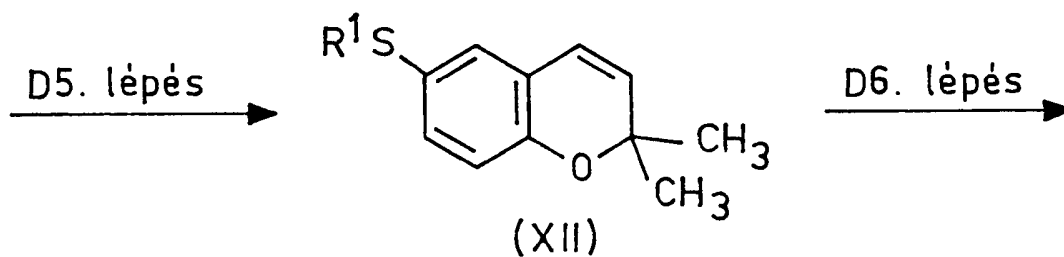
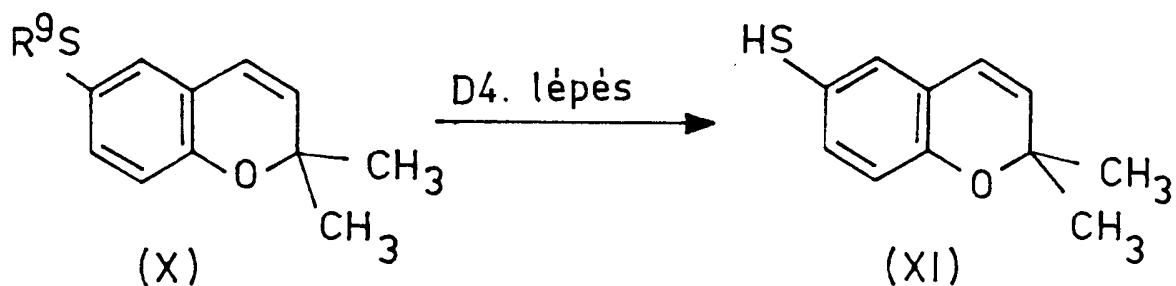
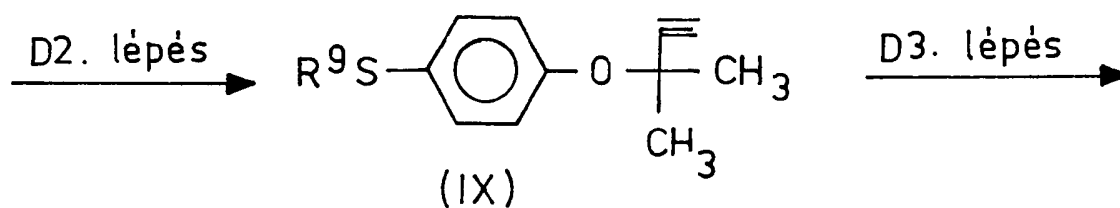
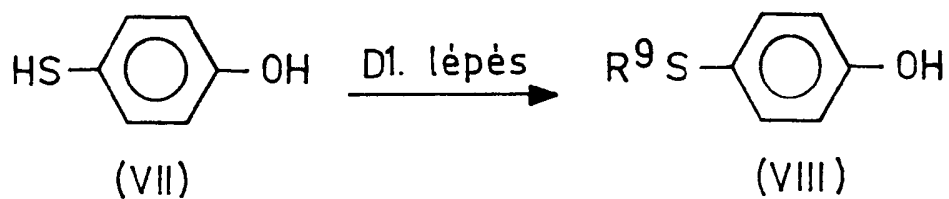
A. reakcióvázlat



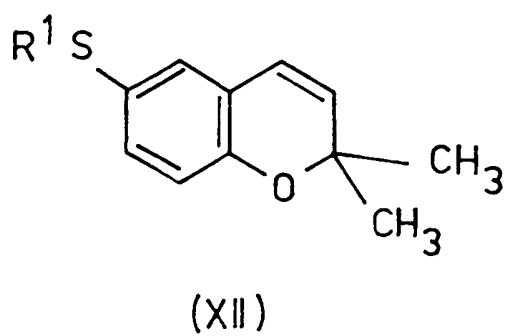
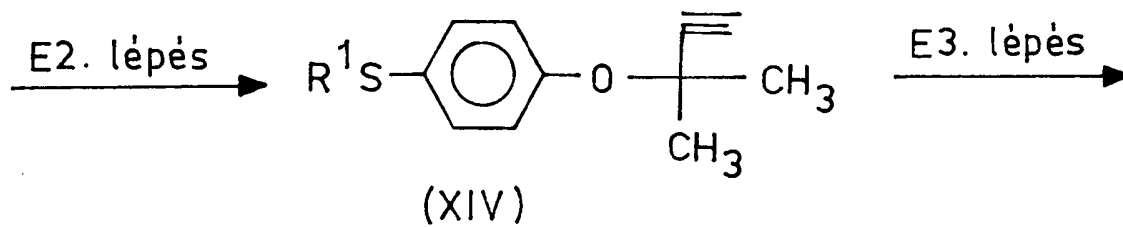
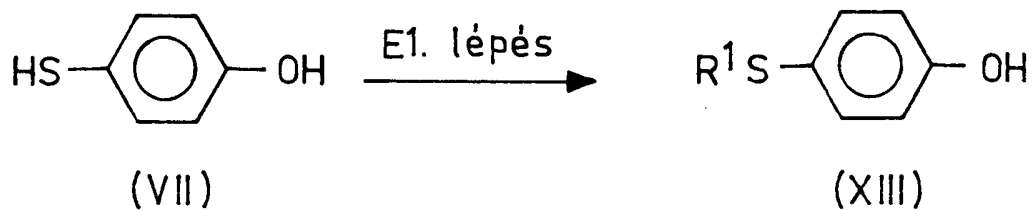
B. reakcióvázlat



D. reakcióvázlat



E. reakcióvázlat



F. reakcióvázlat

