

19



Octroiraad  
Nederland

11 194914

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8802464

51 Int.Cl.<sup>7</sup>  
C07D311/22, A61K31/352, A61P29/00

22 Ingediend: 07.10.1988

30 Voorrang:  
08.10.1987 JP 0254251/87  
17.05.1988 JP 0119990/88  
06.10.1988 JP 0250811/88

73 Octrooihouder(s):  
Toyama Chemical Co., Ltd. te Tokio, Japan (JP).

43 Ter inzage gelegd:  
01.05.1989 I.E. 1989/09

74 Gemachtigde:  
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

44 Openbaargemaakt:  
03.03.2003 I.E. 2003/03

47 Dagtekening:  
04.07.2003

45 Uitgegeven:  
01.09.2003 I.E. 2003/09

54 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of zout daarvan, en farmaceutisch preparaat dat dit als actieve stof bevat.

**4H-1-benzopyran-4-onderivaat of zout daarvan, en farmaceutisch preparaat dat dit als actieve stof bevat**

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een 4H-1-benzopyran-4-onderivaat met de formule IV, waarin  
5 R<sup>1</sup> een niet-gesubstitueerde, of met halogeen gesubstitueerde alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt, R<sup>2</sup> een waterstofatoom of een acylgroep voorstelt, R<sup>3</sup> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt, R<sup>4</sup> een waterstofatoom, een alkylthiogroep met 1-8 koolstofatomen of een groep met de formule II of III (waarin R<sup>6</sup> een waterstofatoom of een acylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt en R<sup>7</sup> een waterstofatoom of een alkylgroepen met 1-8 koolstofatomen voorstelt), R<sup>5</sup> een fenylgroep voorstelt,  
10 die gesubstitueerd kan zijn met ten minste één substituent gekozen uit de groep bestaande uit halogeenatomen en alkylgroepen met 1-8 koolstofatomen, en Z een zuurstof- of zwavelatoom of een iminogroep voorstelt, of een zout van een dergelijk derivaat.

Verder heeft de uitvinding betrekking op een farmaceutisch preparaat dat als actieve stof een effectieve hoeveelheid van het 4H-1-benzopyran-4-onderivaat volgens de uitvinding, zoals boven omschreven, of een  
15 zout daarvan bevat.

In de Europese octrooiaanvraag EP-A 0.125.195 worden benzopyran-4-derivaten met de formule XXI beschreven waarin R<sup>2</sup> een sulfonylaminogroep kan zijn. EP-A 0.125.195 beschrijft verder de toepassing van voornoemde derivaten als farmaceutica, in het bijzonder als diuretica en voor het voorkomen van oog- en zenuwcomplicaties bij diabetes.

20 De benzopyran-4-derivaten volgens de uitvinding verschillen van die volgens EP-A 0.125.195 onder andere daardoor dat op de 6-positie een R<sup>5</sup>-Z-substituent aanwezig is. Verrassenderwijze is gebleken dat de benzopyran-4-derivaten volgens de uitvinding geschikt kunnen worden toegepast als werkzaam bestanddeel voor anti-inflammatoire middelen.

Verder worden gesubstitueerde sulfonamideverbindingen vermeld in de Duitse octrooiaanvragen DE-A  
25 2.118.191 en DE-A 2.833.202, de Nederlandse octrooiaanvragen NL-A 7104417 en NL-A 7308661, de Europese octrooiaanvraag EP-A 0.059.884 en de Europese octrooischriften EP-B 0.088.282, EP-B 0.143.403 en EP-B 0.273.369. Het is bekend dat zij antiflogistische en analgetische werking hebben. In het Europese octrooischrift EP-B 0.059.884 wordt reumatische artritis vermeld als ziekte waarvoor het beschreven farmaceuticum geschikt is.

30 Vele thans gebruikte zure, niet-steroïde, anti-inflammatoire middelen vertonen geen groot verschil tussen de voor behandeling noodzakelijke dosis en de dosis, waarbij neveneffecten, vooral ulcerogeen effect, optreedt en zij hebben met name een kleine therapeutische index. Ontwikkeling van veiligere anti-inflammatoire middelen is dan ook gewenst.

Het 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of zout daarvan volgens de uitvinding heeft een uitstekend therapeutisch effect op ontsteking en vertoont nagenoeg geen ulcerogeen effect en is zodoende zeer veilig. Het  
35 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of zout daarvan volgens de uitvinding heeft een anti-inflammatoire, antipyretische, analgetische, anti-reumatische en anti-allergische werking, en is derhalve nuttig voor het behandelen van ontsteking, pyrexie, pijn, reuma en allergie.

In de onderhavige beschrijving betekent, tenzij anders vermeld, de uitdrukking "alkyl" een alkylgroep met  
40 1-8 koolstofatomen, zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, de uitdrukking "cycloalkyl" een cycloalkylgroep met 3-8 koolstofatomen, zoals cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, de uitdrukking "lagere alkyl" een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, de uitdrukking "lagere alkenyl" een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen, zoals vinyl, allyl, 1-propenyl, 1-butenyl, de uitdrukking "alkoxy" een  
45 -O-alkylgroep, waarin de alkyl bovengenoemde C<sub>1-8</sub> alkyl is, de uitdrukking "acyl" een formylgroep of een alkanoylgroep met 2-8 koolstofatomen, zoals acetyl, propionyl, butyryl, een alkoxyalkylgroep, zoals methoxyalkyl, ethoxyalkyl, een C<sub>3-8</sub> cycloalkylcarbonylgroep, zoals cyclohexylcarbonyl of een aroylgroep, zoals benzoyl, de uitdrukking "alkoxycarbonyl" een -COO-alkylgroep, waarin de alkyl bovengenoemde C<sub>1-8</sub> alkyl is, de uitdrukking "halogeen" fluor, chloor, broom of jood, de uitdrukking "alkylthio" een -S-alkylgroep,  
50 waarin de alkyl bovengenoemde C<sub>1-8</sub> alkylgroep is, de uitdrukking "alkylsulfanyl" een alkylsulfanylgroep met 1-4 koolstofatomen, zoals methylsulfanyl, ethylsulfanyl, de uitdrukking "alkylsulfonyl" een alkylsulfonylgroep met 1-4 koolstofatomen, zoals methylsulfonyl, ethylsulfonyl, de uitdrukking "aryl" een fenyl- of naftylgroep, de uitdrukking "acylamino" een -NH-acylgroep, waarin de acyl bovengenoemde acylgroep is, de uitdrukking "alkylamino" een -NH-alkylgroep, waarin de alkyl bovengenoemde C<sub>1-8</sub> alkylgroep is, de uitdrukking

"dialkylamino" een -N groep, waarin de alkyl bovengenoemde C<sub>1-8</sub> alkylgroep is, de uitdrukking

5

"haloegenalkyl" een haloegen-C<sub>1-8</sub> alkylgroep, zoals chloormethyl, fluormethyl, dichloormethyl, trifluormethyl, dichloorethyl, trichloorethyl, de uitdrukking "alkylsulfonyloxy" een alkylsulfonyl-O-groep, waarin de alkylsulfonyl bovengenoemde C<sub>1-4</sub> alkylsulfonylgroep is, de uitdrukking "arylsulfonyloxy" een

fenylsulfonyloxy- of p-tolueensulfonyloxygroep, de uitdrukking "lager alkynyl" een alkynylgroep met 2-5 koolstofatomen, zoals ethynyl, 2-propynyl, en de uitdrukking "heterocyclische groep" een 4-, 5- of 6-ledige of gecondenseerde heterocyclische groep met ten minste één zuurstof-, stikstof of zwavelatoom, zoals thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, chinolyl, isochinolyl, pyrimidinyl, piperaziny, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl,

15 1,2,4-triazinyl, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, chinuclidinyl.

Het zout van het 4H-1-benzopyran-4-onderivaat met de formule IV omvat farmacologisch aanvaardbare zouten, bijvoorbeeld zouten met alkalimetalen, zoals natrium, kalium, zouten met aardalkalimetalen, zoals calcium, magnesium en dergelijke, het ammoniumzout, zouten met organische aminen, zoals triethylamine, pyridine, zouten met aminozuren, zoals lysine, arginine, ornithine, zouten met anorganische zuren, zoals

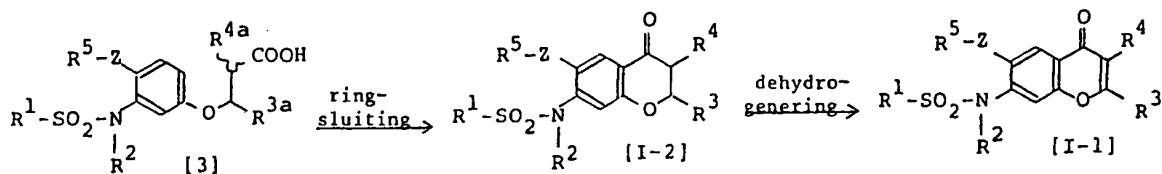
20 zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, zouten met organische carbozuren, zoals fumaarzuur, maleïnezuur, appelzuur, citroenzuur, en zouten met sulfonzuren, zoals methaansulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, naftaleendisulfonzuur.

De verbinding van de uitvinding omvat voorts alle isomeren (waaronder geometrische isomere en optische isomeren), hydraten, solvaten en kristalvormen.

25 Het 4H-1-benzopyran-4-onderivaat met de formule IV of een zout daarvan kunnen bijvoorbeeld worden bereid onder toepassing van de volgende wijzen - bereidingswijzen 6, 8, 9, 14 en 16 geven tussenproducten -:

Bereidingswijze 1.

30

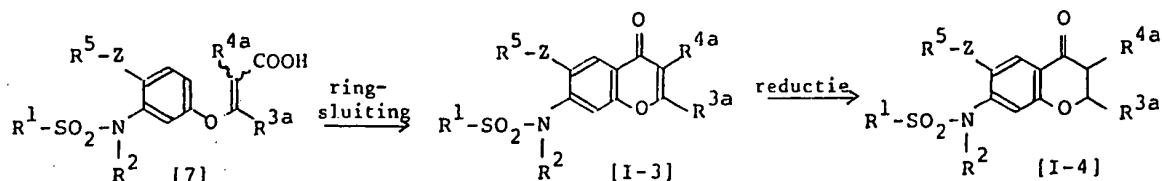


35

(1)

Bereidingswijze 2.

40

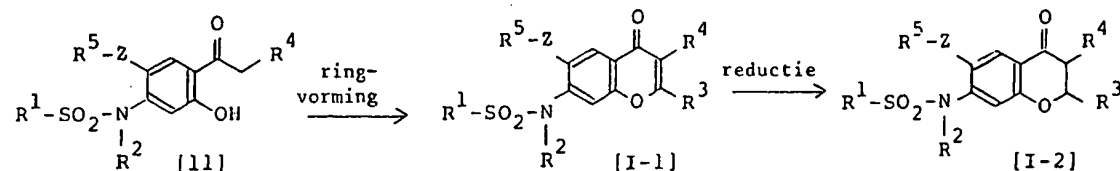


(2)

45

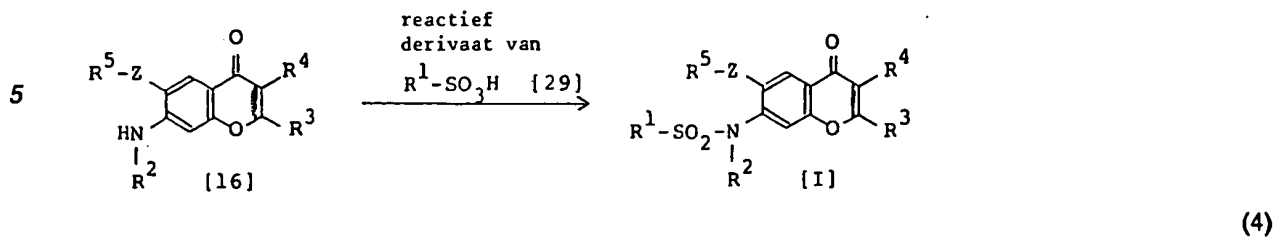
Bereidingswijze 3.

50

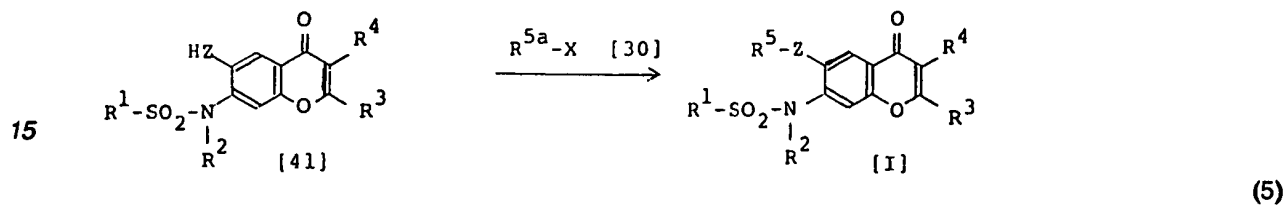


(3)

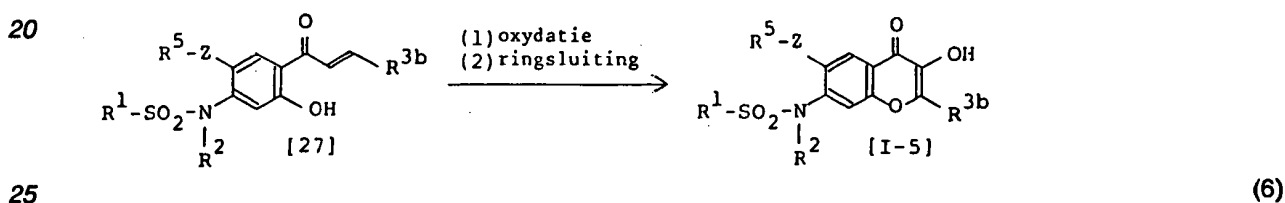
## Bereidingswijze 4.



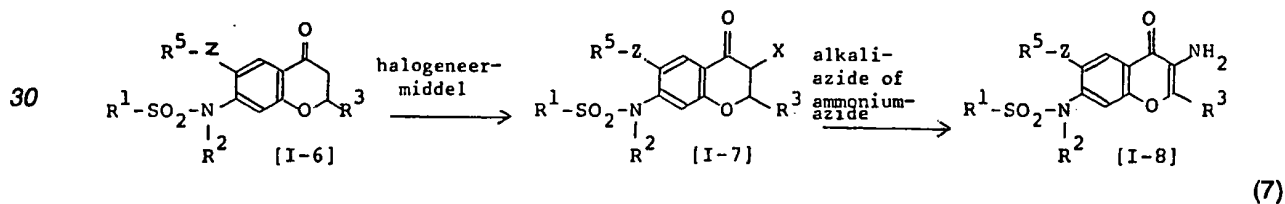
## 10 Bereidingswijze 5.



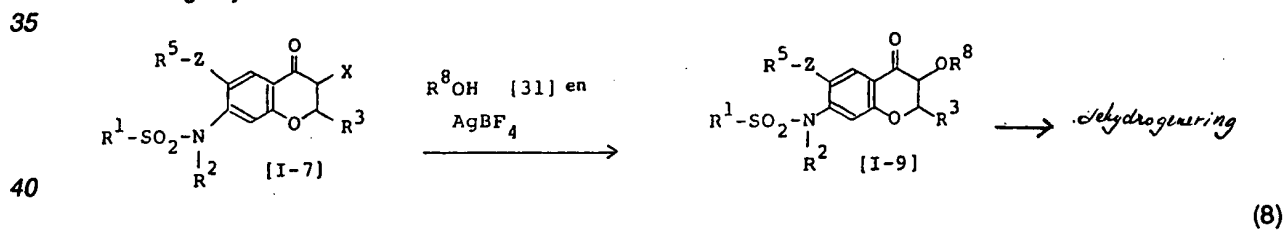
## Bereidingswijze 6.



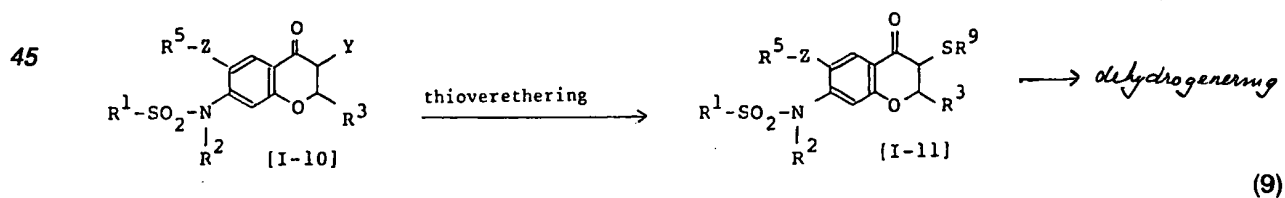
## Bereidingswijze 7.



## Bereidingswijze 8.

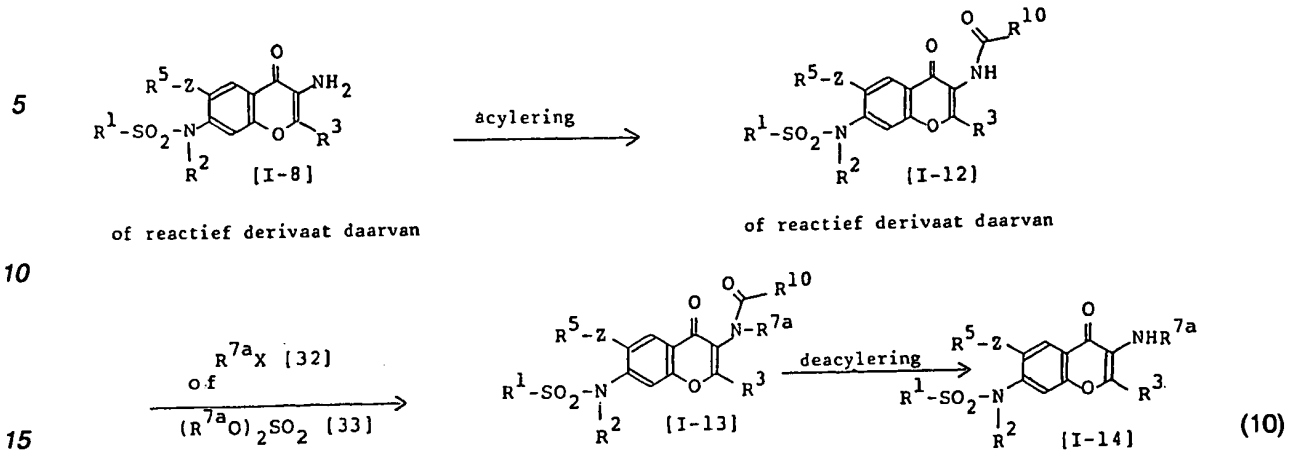


## Bereidingswijze 9.

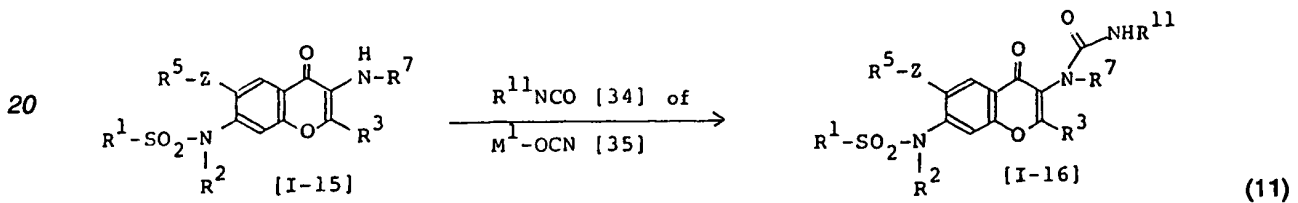


50

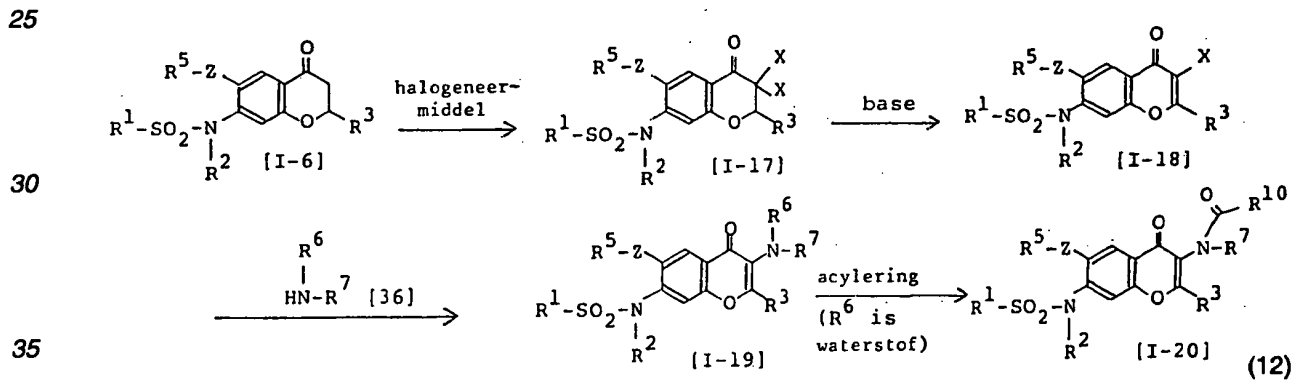
Bereidingswijze 10.



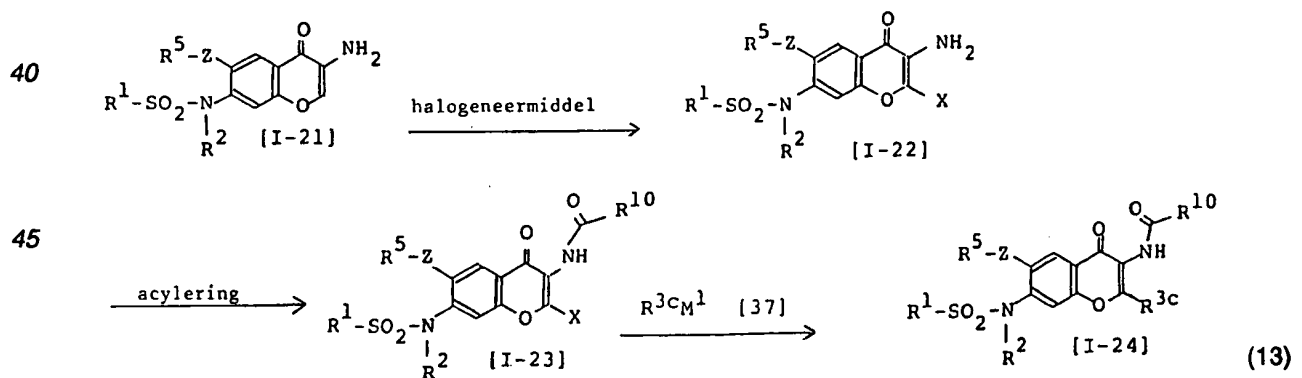
Bereidingswijze 11.



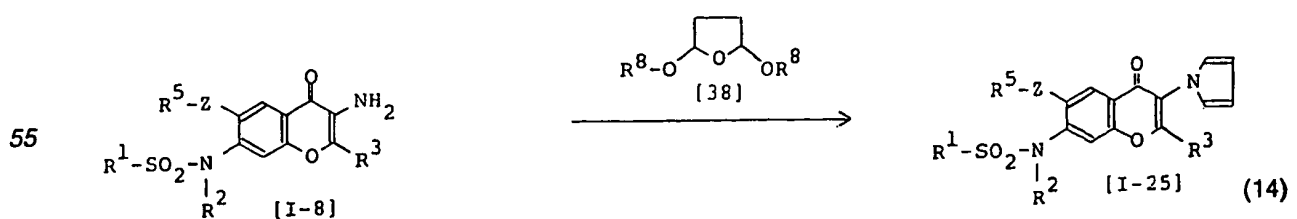
Bereidingswijze 12.



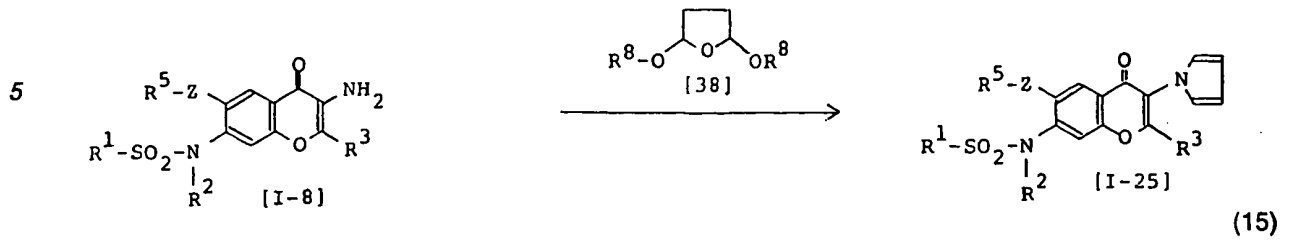
Bereidingswijze 13.



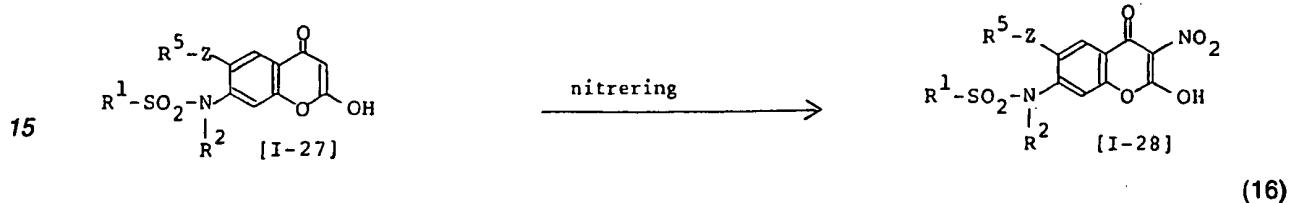
Bereidingswijze 14.



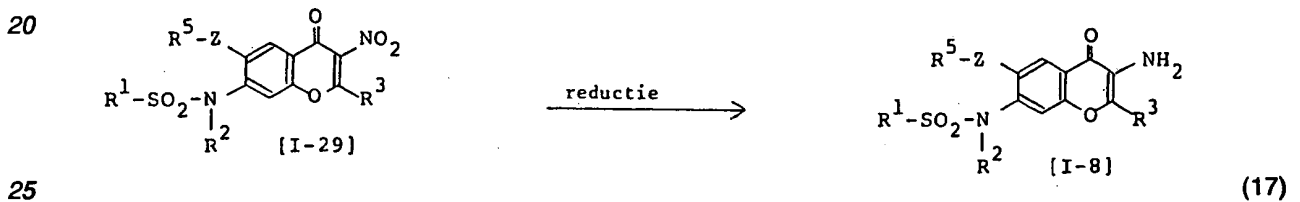
## Bereidingswijze 15.



## 10 Bereidingswijze 16.

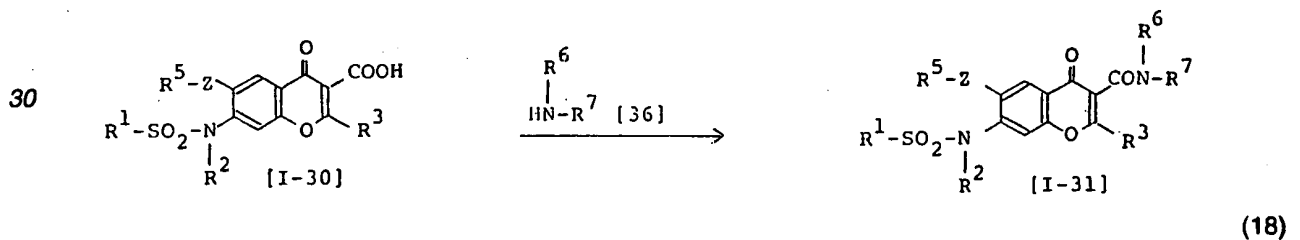


## Bereidingswijze 17.

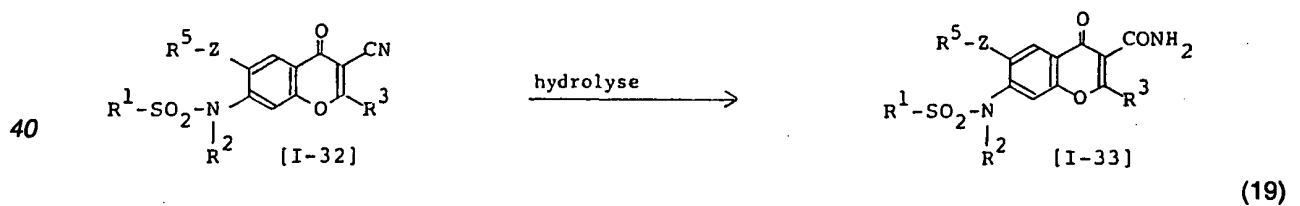


25

## Bereidingswijze 18.



## 35 Bereidingswijze 19.



In bovenstaande formules hebben Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> dezelfde betekenissen als boven, betekent R<sup>8</sup> een lagere alkylgroep, betekent R<sup>9</sup> een al of niet gesubstitueerde alkyl- of fenyngroep, betekent R<sup>10</sup> een waterstofatoom, een alkoxygroep of een al of niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, fenyln-, acyl- of alkoxy-carbonylgroep, betekent R<sup>11</sup> een waterstofatoom of een chloorsulfonyl- of alkylgroep, betekent R<sup>3a</sup> een waterstofatoom of een al of niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl- of fenyngroep, als gedefinieerd bij R<sup>3</sup>, betekent R<sup>3b</sup> een al of niet gesubstitueerde fenyl als gedefinieerd bij R<sup>3</sup>, betekent R<sup>3c</sup> een hydroxyl-, cyaan- of azidogroep of een al of niet gesubstitueerde alkoxy- of aminogroep als gedefinieerd bij R<sup>3</sup>, betekent R<sup>4a</sup> een waterstofatoom, een cyaan-, acyl- of alkoxy-carbonylgroep, een al of niet gesubstitueerde alkyl- of fenyngroep of een groep met de formule III (waarin R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> boven gedefinieerde betekenissen hebben) als gedefinieerd bij R<sup>4</sup>, betekent R<sup>6a</sup> een cyaan- of een al of niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl- of fenyngroep, als gedefinieerd bij R<sup>6</sup>, betekent R<sup>7a</sup> een al of niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, fenyln- of heterocyclische groep als gedefinieerd bij R<sup>7</sup>, betekent R<sup>5a</sup> een al of niet gesubstitueerde fenyln-, thienyl-, furyl-, pyridyl-, difenyljodonium- of 4-pyridylpyridiniumgroep, betekent M<sup>1</sup> een waterstofatoom, een alkalimetaal, zoals natrium en kalium, een aardalkalimetaal, zoals magnesium of een overgangsmetaal, zoals koper (éénwaardig), betekent X een halogeenatoom, betekent Y een halogeen- of waterstofatoom en

betekent ~ een (E)isomeer, een (Z)isomeer of een mengsel daarvan.

De verbindingen met de formules I-1 tot I-33 kunnen ook worden verkregen in de vorm van zouten en de bovengenoemde definitie van de zouten van de verbinding met de formule IV geldt ook voor deze zouten.

- 5 Elke bereidingswijze wordt onder in detail uiteengezet.

*Bereidingswijze 1.*

(1) Men kan de verbinding met de formule I-2 verkrijgen door een verbinding met de formule [3] te onderwerpen aan een ringsluitingsreactie.

- 10 Bij deze reactie kan men een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het geen nadelige invloed heeft op de reactie en dit oplosmiddel is bijvoorbeeld benzeen, xyleen, maar men kan de reactie ook in afwezigheid van een oplosmiddel uitvoeren.

Bij de ringsluitingsreactie gebruikt men een condenseermiddel, bijvoorbeeld fosforpentoxide, polyfosforzuur, zinkchloride, geconcentreerd zwavelzuur, halogeensulfonzuren, zwavelzuuranhydride, geconcentreerd zwavelzuur-acetylchloride. Men gebruikt het condenseermiddel in een hoeveelheid van 1-50 molen per mol verbinding met de formule [3].

- 15 Men kan de ringsluitingsreactie gedurende 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-120°C uitvoeren.

Men kan de ringsluiting ook uitvoeren door de verbinding met de formule [3] te behandelen met een zuur-halogeneermiddel, zoals thionylchloride, fosforpentachloride, en daarna het product te onderwerpen aan Friedel-Craftsreactie met een Lewiszuur, zoals aluminiumchloride.

- 20 (2) Men kan de verbinding met de formule I-1 verkrijgen door de verbinding met de formule I-2 te dehydrogeneren.

Men kan de dehydrogenering bijvoorbeeld uitvoeren volgens de volgende methodieken:

- 25 (I) Men kan de verbinding met de formule I-1 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I-2 met een dehydrogeneermiddel.

Bij deze reactie kan men een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Dit is bijvoorbeeld water, azijnzuur, azijnzuuranhydride, aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen, xyleen, ethers, zoals dioxan.

- 30 Het dehydrogeneermiddel is bijvoorbeeld 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon (DDQ), chloranil, tritylperchloraat, tritylfluorboraat, seleniumdioxide, palladiumkool in een hoeveelheid van 0,5-5 molen per mol verbinding met de formule I-2.

Men kan bovengenoemde reactie gedurende 30 minuten tot 72 uur bij een temperatuur van 0-150°C uitvoeren.

- 35 (II) Men kan de verbinding met de formule I-1 ook verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I-2 met een halogeneermiddel, gevolgd door behandeling van het aldus verkregen gehalogeneerde product met een base.

Men kan bij de halogenering een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Dit is bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform, en dergelijke, alcoholen, zoals methanol, ethanol, esters, zoals ethylacetaat, organische carbonzuren, zoals azijnzuur, mierenzuur. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

- 40 Het bij bovengenoemde reactie gebruikte halogeneermiddel is bijvoorbeeld chloor, broom, sulfurylchloride.

- 45 De gebruikte hoeveelheid halogeneermiddel bedraagt 0,9-1,1 molen per mol verbinding met de formule I-2.

Men kan de halogenering gewoonlijk gedurende 30 minuten tot 3 uur bij een temperatuur van 0-100°C, bij voorkeur 10-40°C, uitvoeren.

- 50 Men kan het aldus verkregen gehalogeneerde product met een base laten reageren in een oplosmiddel, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt.

Het oplosmiddel is bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform een alcohol, zoals methanol, ethanol, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, pyridine. Men kan het oplosmiddel alleen gebruiken of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen.

- 55 De bij bovenstaande reactie gebruikte base is een organische base, zoals triethylamine, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-een (DBU), pyridine, of een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat. De gebruikte hoeveelheid base bedraagt 1-10 molen per mol verbinding met de formule I-2.

Men kan bovengenoemde reactie gedurende 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-100°C

uitvoeren.

### Bereidingswijze 2.

- 5 (1) (I) Men kan de verbinding met de formule 1-3 verkrijgen door een verbinding met de formule [7] aan ringsluiting te onderwerpen.

Bij deze reactie kan men een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt en dit is bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, xyleen, of een aromatische halogeenkoolwaterstof, zoals chloorbenzeen. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

- 10 Men gebruikt bij deze reactie een condenseermiddel, bijvoorbeeld een halogeensulfonzuur, zwavelzuuranhydride, fosforpentoxide, polyfosforzuur, zinkchloride, geconcentreerd zwavelzuur, geconcentreerd zwavelzuur-acetylchloride. De gebruikte hoeveelheid condenseermiddel is 1-50 molen per mol verbinding met de formule [7].

- 15 Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-120°C uitvoeren.

(II) Men kan de ringsluiting ook bereiken door reactie van de verbinding met de formule [7] met een zuur-halogeneermiddel, zoals thionylchloride, fosforpentachloride, ter vorming van een carbonzuurhalogenide, gevolgd door onderwerping van het carbonzuurhalogenide aan de Friedel-Craftsreactie met een Lewiszuur, zoals aluminiumchloride.

- 20 (2) Men kan de verbinding met de formule 1-4 ( $\approx$  1-2) verkrijgen door katalytische hydrogenering van een verbinding met de formule 1-3.

- 25 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een alcohol, zoals methanol, ethanol en dergelijke, een organisch carbonzuur, zoals azijnzuur en dergelijke, een ester, zoals ethylacetaat en dergelijke, een ether, zoals dioxan en dergelijke, natriumhydroxideoplossing in water, enz. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij deze reactie gebruikte katalysator is bijvoorbeeld palladium, palladium-kool, platina, Raneynikkel. De gebruikte hoeveelheid katalysator bedraagt 0,01-0,5 mol per mol verbinding met de formule 1-3.

- 30 Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk gedurende 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-100°C, bij voorkeur 20-60°C uitvoeren.

### Bereidingswijze 3.

- (1) Men kan de verbinding met de formule 1-1 verkrijgen door de verbinding met de formule [11] te onderwerpen aan ringvorming.

- 35 De ringvorming kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd met behulp van de volgende methodieken:

- 40 (I) Men laat de verbinding met de formule [11] reageren met een verbinding met de formule,  $R^3COOR^{12}$  [a], waarin  $R^3$  boven gedefinieerde betekenis heeft en  $R^{12}$  een waterstofatoom voorstelt of een esterrest in de carboxylgroep, bijvoorbeeld een lagere alkylgroep, in aanwezigheid van een base, onder verkrijging van een  $\beta$ -diketon, dat men daarna onderwerpt aan ringsluiting, waardoor men de verbinding met de formule 1-1 verkrijgt.

Bij deze reactie kan men een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, xyleen of een alcohol, zoals methanol, ethanol. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken. Men kan de verbinding met de formule [a] ook als oplosmiddel gebruiken.

- 45 De bij deze reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een metalliek alkalimetaal, zoals metalliek natrium, metalliek kalium, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride, of een alkaliamide, zoals natriumamide, kaliumamide.

De gebruikte hoeveelheden base en verbinding met de formule a bedragen elk 1-100 molen per mol verbinding met de formule [11].

- 50 Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 48 uur bij een temperatuur van -20 tot 150°C uitvoeren.

- 55 Ook bij de daarop volgende ringsluitingsreactie kan men een katalysator gebruiken, bijvoorbeeld een halogeenvaterstof, zoals chloorwaterstof, broomwaterstof, een anorganisch zuur, zoals zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, een alkaliacetaat, zoals natriumacetaat, kaliumacetaat, of een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een alcohol, zoals methanol, ethanol, een organisch carbon-



zuur, zoals azijnzuur of water. Men kan deze oplossingen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De gebruikte hoeveelheid katalysator bedraagt 0,1-5 molen per mol verbinding met de formule [11].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 5 minuten tot 2 uur bij een temperatuur van 20–100°C

5 uitvoeren.

Desgewenst kan men een  $\alpha$ -acylvorm of ketoëstervorm, die is verkregen door de Claisencondensatie als tussenproduct isoleren. In dit geval kan men de beoogde verbinding met de formule I-1 verkrijgen door het tussenproduct met een base of een zuur te behandelen.

(II) Men laat de verbinding met de formule [11] reageren met een verbinding met de formule (b):  $(R^{3d}CO)_2O$  (10  $R^{3d}$  betekent een al of niet gesubstitueerde alkyl- of fenyngroep als gedefinieerd bij  $R^3$ ) en een verbinding met de formule (c):  $R^{3d}COOM^2$  ( $R^{3d}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd en  $M^2$  betekent een alkalimetaal, zoals natrium, kalium) ter verkrijging van een verbinding met de formule I-1, waarin  $R^3$  staat voor  $R^{3d}$ .

Men kan deze reactie uitvoeren volgens de J. Allan en R. Robinsoncondensatie vermeld in J. Chem. 15 Soc., 125, 2192 (1924).

De van de verbindingen met de formules (b) en (c) gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1–50 molen en 1–5 molen per mol verbinding met de formule 11.

Men kan deze reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0–200°C uitvoeren.

Indien nodig kan men een door de Claisencondensatie verkregen  $\alpha$ -acylvorm als tussenproduct isoleren 20 en in dit geval kan men de beoogde verbinding met de formule I-1 verkrijgen door het tussenproduct met een base of een zuur te behandelen.

(III) Men laat de verbinding met de formule [11] reageren met een verbinding met de formule (d):  $HXO_4$  (X heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd) en een verbinding met de formule (e):  $HC(OR^{17})^3$  ( $R^{17}$  25 betekent een lagere alkylgroep) en onderwerpt het reactieproduct daarna aan hydrolyse onder verkrijging van een verbinding met de formule I-1, waarin  $R^3$  een waterstofatoom is.

(Men kan de reactie uitvoeren volgens de methodiek, die wordt vermeld in Journal of Chemical Research (M), blz. 864–872 (1978) door G.J.P. Becket, G.P. Ellis, M. Iolanda en U. Trindade.)

(a) Bij deze reactie kan men de verbinding met de formule (e) ook als oplosmiddel gebruiken.

De van de verbindingen met de formules (d) en (e) gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1–5 30 molen en 5–100 molen per mol verbinding met de formule (11).

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 10 minuten tot 12 uur bij een temperatuur van 0–50°C uitvoeren.

(b) Vervolgens hydrolyseert men de aldus verkregen verbinding tot een verbinding met de formule I-1, waarin  $R^3$  een waterstofatoom is.

(IV) Men laat een verbinding met de formule [11] waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  betekent een waterstof- 35 atoom of een al of niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, feny-, alkoxy- of heterocyclische groep als gedefinieerd bij  $R^4$ ) of een nitrogroep, reageren met een verbinding met de formule (f):  $(CH_3)_2NCH(OR^{17})_2$  ( $R^{17}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd), onder verkrijging van een verbinding met de formule I-1, waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd) of een nitrogroep en 40  $R^3$  een waterstofatoom is.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een amide, zoals N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, benzeen, toluen, xyleen, diethylether, dioxan, tetrahydrofuran. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De gebruikte hoeveelheid verbinding met de formule (f) is 1-5 molen per mol verbinding met de formule 45 [11].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0–100°C uitvoeren.

Ook kan men de verbinding met de formule I-1, waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  heeft dezelfde 50 betekenis als boven gedefinieerd) of een nitrogroep en  $R^3$  een waterstofatoom is, verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule [11], waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd), of een nitrogroep, met de verbinding met de formule e en de verbinding met de formule (b).

(Men kan deze reactie uitvoeren volgens de methodiek, vermeld in Chem. Pharm. Bull., 22, 331–336 (1974) door K. Okumura, K. Kondo, T. Oine en I. Inonen).

De van de verbindingen met de formules e en b gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1–5 55 molen en 1–50 molen per mol verbinding met de formule [11].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20–150°C

uitvoeren.

Voorts kan men de verbinding met de formule [11], waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd), of een nitrogroep, laten reageren met een verbinding met de formule g (formule IX op het formuleblad), waarin  $R^{17}$  als boven gedefinieerd is en een verbinding met de formule h, HCOOM<sup>2</sup> (waarin M<sup>2</sup> een alkalimetaal is, zoals natrium, kalium, en dergelijke) onder verkrijging van de verbinding met de formule I-1, waarin  $R^4$  staat voor  $-COR^{4b}$  ( $R^{4b}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd), of een nitrogroep en  $R^3$  een waterstofatoom is.

(Men kan deze reactie uitvoeren volgens de methodiek, vermeld in Chem. Pharm. Bull., 22, 331-336 (1974) door K. Okumura, K. Kondo, T. Oine en I. Inone.)

10 De van de verbindingen met de formules (g) en (h) gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-100 molen en 1-50 molen per mol verbinding met de formule [11].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-100°C uitvoeren.

15 (V) Men kan een verbinding met de formule I-1, waar in  $R^3$  een hydroxylgroep is, verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule [11] met een verbinding met de formule (i):  $(R^{17}O)_2CO$  ( $R^{17}$  heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd) in aanwezigheid van een base.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, xyleen, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een ether, zoals tetrahydrofuran, dioxan. Men kan bovengenoemde reactie echter ook in afwezigheid van een oplosmiddel uitvoeren.

De bij deze reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een metalliek alkalimetaal, zoals metalliek natrium, metalliek kalium, een alkaliamide, zoals natriumamide, kaliumamide, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride.

25 De van de base en de verbinding met de formule (i) gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-10 molen en 1-100 molen per mol verbinding met de formule [11].

Men kan de reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20-150°C uitvoeren.

(2) Men kan de verbinding met de formule I-2 verkrijgen door de verbinding met de formule I-1 te reduceren.

Men kan deze reactie uitvoeren volgens de methodiek, die wordt vermeld onder bereidingswijze 2(2).

30

#### Bereidingswijze 4.

Men kan de verbinding met de formule I verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [16] met een reactief derivaat van een verbinding met de formule [29].

35 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, chloroform, 1,2-dichloorethaan, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide. Ook kan men als oplosmiddel een organisch amine gebruiken, zoals pyridine.

Men kan de reactie uitvoeren in aanwezigheid van een base, waaronder een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een organisch amine, zoals triethylamine, pyridine, een alkalicarbonaat, zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat.

Het reactieve derivaat van de verbinding met de formule 29 is bijvoorbeeld een zuurhalogenide, zuuranhydride.

45 De gebruikte hoeveelheden van de base en het reactieve derivaat van de verbinding met de formule [29] bedragen elk 1-1,5 molen per mol verbinding met de formule [16].

Men kan bovengenoemde reactie 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van -30 tot 150°C uitvoeren.

#### Bereidingswijze 5.

50 Men kan de verbinding met de formule I verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule [41] met een verbinding met de formule [30].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide, een keton, zoals aceton, een alcohol, zoals methanol, ethanol, collidine. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

55 Men kan bij deze reactie een base gebruiken, bijvoorbeeld een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride, een alkalicarbonaat, zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat.

De van de verbinding met de formule 30 en de base gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1–5 molen en 1–3 molen per mol verbinding met de formule [41].

Men kan bovengenoemde reactie ook uitvoeren onder gebruik van als katalysator koperpoeder, cuprooxide, cuprochloride, cuprochloride-8-hydroxychinoline, in een hoeveelheid van 0,01–2 molen per mol  
5 verbinding met de formule [41].

Men kan een verbinding met de formule I, waarin R<sup>5</sup> pyridyl of fenyl is, verkrijgen door reactie van een 4-pyridyl-pyridiumchloride hydrochloride of difenyljodoniumbromide met de verbinding met de formule [41].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van –20 tot 160°C uitvoeren.

10

#### *Bereidingswijze 6.*

Men kan de verbinding met de formule I–5 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule [27] met alkalisch waterstofperoxide.

(Incidenteel kan men deze reactie uitvoeren volgens de methodiek, vermeld in Journal of thepharmaceu-  
15 tical Society of Japan, 71, 1178–1183 (1951) door H. Ozawa, T. Okuda, M. Kawinski en K. Fujii.)

#### *Bereidingswijze 7.*

(1) Men kan de verbinding met de formule I–7 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I–6 met een halogeneermiddel.

20 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform, een alcohol, zoals methanol, ethanol een ester, zoals ethylacetaat, een organisch carbonzuur, zoals azijnzuur, mierenzuur. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

25 Het bij bovengenoemde reactie gebruikte halogeneermiddel is bijvoorbeeld chloor, broom, sulfurylchloride.

De gebruikte hoeveelheid halogeneermiddel bedraagt 0,9–1,1 molen per mol verbinding met de formule I–6.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 3 uur bij een temperatuur van 0–100°C, bij  
30 voorkeur 10–40°C uitvoeren.

(2) Men kan de verbinding met de formule I–8 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I–7 met een alkali-azide, zoals natriumazide, kaliumazide, en dergelijke, of ammoniumazide.

Men kan deze reactie uitvoeren volgens de methodiek, vermeld in Chemical Abstracts, vol. 89: 43022p (1978).

35 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, sulfolan, een nitril, zoals azijnzuurnitril, een keton, zoals aceton, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ether, zoals tetrahydrofuran, dioxan. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

40 De gebruikte hoeveelheid alkali- of ammoniumazide bedraagt 1–5 molen per mol verbinding met de formule I–7.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 12 uur bij een temperatuur van kamertempe-  
ratuur tot 100°C uitvoeren.

#### 45 *Bereidingswijze 8.*

Men kan de verbinding met de formule I–9 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I–7 met een verbinding met de formule [31] in aanwezigheid van zilvertetrafluorboraat.

Men kan bij deze reactie de verbinding met de formule [31] als oplosmiddel gebruiken.

De bij deze reactie gebruikte hoeveelheden zilvertetrafluorboraat en verbinding met de formule [31]  
50 bedragen respectievelijk 1–5 molen en 10–100 molen per mol verbinding met de formule I–7.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20–100°C uitvoeren.

#### *Bereidingswijze 9.*

55 Men kan de verbinding met de formule I–11 verkrijgen door een verbinding met de formule I–10 in aanwezigheid van een base te onderwerpen aan thioverethering.

(I) Men kan de verbinding met de formule I–11 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule

I-10, waarin Y een halogeenatoom is, met een verbinding met de formule (j):R<sup>9</sup>SH (R<sup>9</sup> heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd) in aanwezigheid van een base.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloormethaan, chloroform, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een keton, zoals aceton, een ether, zoals dioxan, tetrahydrofuran. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij bovengenoemde reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een organische base, zoals triethylamine, pyridine, een metalliek alkalimetaal, zoals metalliek natrium, metalliek kalium, een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat.

De van de base en de verbinding met de formule (j) gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-10 molen en 1-5 molen per mol verbinding met de formule I-10.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-150°C uitvoeren.

(II) Men kan de verbinding met de formule I-11 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-10, waarin Y een waterstofatoom is, met een base, gevolgd door reactie van het product met een thioveretherend middel.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een ether, zoals diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, hexamethylfosfortriamide (HMPA). Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij bovengenoemde reactie gebruikte base is een organolithiumverbinding, zoals butyllithium, fenyllithium, lithiumdiisopropylamine, lithiumhexamethyldisilazan.

Ook is het thioveretherende middel een disulfide, zoals dimethylsulfide, difenylsulfide, en dergelijke, een thiolsulfonaat, zoals methylbenzeenthioisulfonaat, methylmethaanthioisulfonaat, een sulfenylhalogenide, zoals fenylsulfenylchloride, methylsulfenylchloride.

De van de base en het thioveretherende middel gebruikte hoeveelheden bedragen elk 1-10 molen per mol verbinding met de formule I-10.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 1-24 uur bij een temperatuur van -78 tot 0°C uitvoeren.

#### Bereidingswijze 10.

(1) Men kan de verbinding met de formule I-12 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-8 of een reactief derivaat daarvan, met een acyleermiddel.

Men kan deze acylering uitvoeren door bijvoorbeeld een verbinding met de formule I-8, of een reactief derivaat daarvan, te laten reageren met een verbinding met de formule (k):R<sup>10</sup>COOH (R<sup>10</sup> heeft dezelfde betekenis als boven gedefinieerd) of een reactief derivaat daarvan.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ester, zoals ethylacetaat, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, een nitril, zoals azijnzuurnitril, een organisch carbonzuur, zoals azijnzuur, mierenzuur. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men kan bij deze reactie ook een base gebruiken, bijvoorbeeld een organische base, zoals triethylamine, pyridine, een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, een alkaliwaterstofcarbonaat, zoals natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat.

Het reactieve derivaat van de verbinding met de formule I-8 is bijvoorbeeld een derivaat, dat geactiveerd is door een gebruikelijk bekend organisch silyleermiddel.

Het reactieve derivaat van de verbinding met de formule (k), is bijvoorbeeld een derivaat met een carboxylgroep, zoals een zuurhalogenide, gemengd zuuranhydride, zuuranhydride, actieve ester, actief amide.

Ook kan men, wanneer men de verbinding met de formule (k) of een zout daarvan gebruikt, bovengenoemde acylering uitvoeren in aanwezigheid van een gebruikelijk bekend condenseermiddel, zoals N,N-dicyclohexylcarbodiimide.

De van de verbinding met de formule (k) of reactief derivaat daarvan gebruikte hoeveelheid en de gebruikte hoeveelheid base bedragen elk 1-5 molen per mol verbinding met de formule I-8 of haar reactieve derivaat.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van  $-20$  tot  $100^{\circ}\text{C}$  uitvoeren.

Bij de formylering ter verkrijging van een verbinding met de formule I-12, waarin  $\text{R}^{10}$  een waterstofatoom is, kan men een gewoon formyleermiddel gebruiken, zoals mierenzuurazijnzuuranhydride, een mierenzuur-  
5 ester.

(2) Men kan de verbinding met de formule I-13 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I-12 met een verbinding met de formule [32] of [33].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals  
10 dimethylsulfoxide, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een keton, zoals aceton. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men kan bij deze reactie ook een base gebruiken, bijvoorbeeld een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride, een alkalicarbonaat, zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat.

15 De van de verbinding met de formule [32] of [33] en de base gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-5 molen en 1-3 molen per mol verbinding met de formule I-12.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van  $-20$  tot  $150^{\circ}\text{C}$  uitvoeren.

(3) Men kan de verbinding met de formule I-14 verkrijgen door de verbinding met de formule I-13 te  
20 deacyleren.

De deacylering omvat bijvoorbeeld hydrolyse.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, sulfolan, een nitril, zoals azijnzuurnitril, een keton, zoals aceton, een sulfoxide, zoals  
25 dimethylsulfoxide, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ether, zoals tetrahydrofuran, dioxan. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men voert deze reactie bij voorkeur uit in aanwezigheid van een zuur, bijvoorbeeld een halogeenwaterstof, zoals chloorwaterstof, broomwaterstof, een anorganisch zuur, zoals zoutzuur, broomwaterstofzuur, een organisch zuur, zoals p-tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur.

30 De gebruikte hoeveelheid zuur bedraagt 0,5-50 molen per mol verbinding met de formule I-13.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van  $0$ - $150^{\circ}\text{C}$  uitvoeren.

Door de reactie uit te voeren met een verbinding met de formule I-13, waarin  $\text{R}^{10}$  de formule XII ( $n = 1, 2$  of  $3$ ) of XI ( $m = 2, 3$  of  $4$ ) heeft, waarbij  $n\text{R}^{10}$ 's of  $m\text{R}^{10}$ 's hetzelfde of verschillend kunnen zijn en  
35 waterstofatomen of groepen, die als substituenten voor  $\text{R}^5$  zijn vermeld kunnen zijn (volgens de methodiek, vermeld in Organic Synthesis Col. vol. V, blz. 944-946 (1947)) kan men een verbinding met de formule I verkrijgen, waarin  $\text{R}^6$  en  $\text{R}^7$  een 3- tot 7-ledige, eventueel gesubstitueerde heterocyclische groep vormen met het stikstofatoom, waaraan zij gebonden zijn.

#### 40 *Bereidingswijze 11.*

Men kan de verbinding met de formule I-16 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-15 met een verbinding met de formule [34] of [35].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water of een bij bereidingswijze 7(1) vermeld oplosmiddel.

45 De gebruikte hoeveelheid verbinding met de formule [34] of [35] is 1-5 molen per mol verbinding met de formule I-15.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 5 minuten tot 24 uur uitvoeren bij een temperatuur van  $-20$  tot  $150^{\circ}\text{C}$ .

50 Incidenteel kan men, wanneer men chloorsulfonylisocyanat gebruikt, de bij de reactie verkregen verbinding met een gewoon zuur behandelen teneinde haar in de beoogde verbinding met de formule I-16 om te zetten.

#### *Bereidingswijze 12.*

(1) Men kan de verbinding met de formule I-17 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-6 met een halogeneermiddel in een hoeveelheid van 2-2,5 molen per mol verbinding met de formule I-6.

Men kan deze reactie op dezelfde wijze uitvoeren als vermeld bij bereidingswijze 7(1).

(2) Men kan de verbinding met de formule I-18 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule

I-17 met een base.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ester, zoals ethylacetaat, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide, pyridine, 2,6-lutidine. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij deze reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een organische base, zoals triethylamine, pyridine, 2,6-lutidine, DBU, een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat.

De gebruikte hoeveelheid base bedraagt 1-5 molen per mol verbinding met de formule I-17.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 10 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20-150°C uitvoeren.

(3) Men kan de verbinding met de formule I-19 verkrijgen door reactie van de verbinding met de formule I-18 met een verbinding met de formule [36].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ether, zoals tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide, water. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De gebruikte hoeveelheid verbinding met de formule [36] bedraagt 1-50 molen per mol verbinding met de formule I-18.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van -20 tot 80°C, bij voorkeur van -10 tot 30°C uitvoeren.

(4) Men kan de verbinding met de formule I-20 verkrijgen door de verbinding met de formule I-19, waarin R<sup>6</sup> een waterstofatoom is, op dezelfde wijze te acyleren als vermeld bij bereidingswijze 10(1).

25

#### *Bereidingswijze 13.*

(1) Men kan de verbinding met de formule I-22 verkrijgen door de verbinding met de formule I-21 te laten reageren met een halogeneermiddel in een hoeveelheid van 0,9-1,5 molen per mol verbinding met de formule I-21 op dezelfde wijze als vermeld bij bereidingswijze 7(1).

(2) Men kan de verbinding met de formule I-23 verkrijgen door de verbinding met de formule I-22 te acyleren op dezelfde wijze als vermeld bij bereidingswijze 10(1).

(3) Men kan de verbinding met de formule I-24 bereiden door de verbinding met de formule I-23 te laten reageren met een verbinding met de formule [37].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een alcohol, zoals methanol, ethanol, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide, een ether, zoals tetrahydrofuran, dioxan, water. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men kan bij deze reactie een base gebruiken, bijvoorbeeld de organische basen, vermeld bij bereidingswijze 12(2).

De van de verbinding met de formule [37] en de base gebruikte hoeveelheden zijn elk 1-3 molen per mol verbinding met de formule I-23.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van -20 tot 150°C uitvoeren.

Men kan de verbinding met de formule [37] in het reactiesysteem bereiden.

Ook kan de verbinding met de formule I-24, waarin R<sup>3c</sup> een cyaangroep is, in een verbinding met de formule I-24, waarin R<sup>3c</sup> een carbamoyl-, carboxyl- of alkoxy-carbonylgroep is, omzetten door een gewone bekende hydrolyse, verestering.

Men kan de verbinding met de formule I-24, waarin R<sup>3c</sup> een azidogroep is, in een verbinding met de formule I-24, waarin R<sup>3c</sup> een aminogroep is, omzetten door katalytische hydrogenering of gewone reductie met zwavelwaterstof-triethylamine.

#### *Bereidingswijze 14.*

Men kan de verbinding met de formule I-25 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-8 met een verbinding met de formule [38].

(Men kan deze reactie bijvoorbeeld uitvoeren volgens de methodiek, vermeld in Organic Synthesis Col. vol. V, blz. 716-719 (1947).)

**Bereidingswijze 15.**

Men kan de verbinding met de formule I-26 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-8 met een verbinding met de formule [39].

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld de oplosmiddelen, vermeld bij bereidingswijze 7(1), een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidon, een sulfoxide, zoals dimethyl sulfoxide, een ether, zoals 1,2-diethoxyethaan. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men kan bij deze reactie ook een base gebruiken, bijvoorbeeld een organische base, zoals triethylamine, pyridine, een anorganische base, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat.

De van de verbinding met de formule [39] en de base gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-10 molen en 1-2 molen per mol verbinding met de formule I-8.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 10 uur bij een temperatuur van -20 tot 150°C uitvoeren.

Wanneer men een verbinding met de formule [39], waarin R<sup>6a</sup> een al of niet gesubstitueerde fenylgroep, gebruikt, kan men incidenteel voorts een alkalijodide, zoals natriumjodide, kaliumjodide, koperpoeder, een koperverbinding, zoals cuprooxide, cuprochloride, alleen of als mengsel van twee of meer van deze verbindingen als reactieversneller toevoegen. De hoeveelheden daarvan bedragen elk 0,01-2 molen per mol verbinding met de formule I-8.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 1-15 uur bij een temperatuur van 100-200°C uitvoeren.

**Bereidingswijze 16.**

Men kan de verbinding met de formule I-28 verkrijgen door een verbinding met de formule I-27 te nitreren.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, bijvoorbeeld azijnzuur, azijnzuuranhydride.

Het bij deze reactie gebruikte nitreermiddel is geconcentreerd salpeterzuur, rokend salpeterzuur, en dergelijke en de hoeveelheid daarvan bedraagt 1-5 molen per mol verbinding met de formule I-27.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 10-24 uur bij een temperatuur van 0-150°C uitvoeren.

**Bereidingswijze 17.**

Men kan de verbinding met de formule I-29 in een verbinding met de formule I-8 omzetten door gewone reductie van een nitrogroep.

**Bereidingswijze 18.**

Men kan de verbinding met de formule I-31 verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I-30 of een reactief derivaat daarvan met een verbinding met de formule [36].

Het reactieve derivaat van de verbinding met de formule I-30 is bijvoorbeeld een zuurhalogenide, zuuranhydride, gemengd zuuranhydride, actieve ester, actief zuuramide of reactief derivaat, verkregen door reactie van de verbinding met de formule I-30 met een Vilsmeierreagens.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform, een alcohol, zoals methanol, ethanol, een ether, zoals diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, een nitril, zoals azijnzuurnitril, een ester, zoals ethylacetaat, pyridine, 2,6-lutidine. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Men kan bij deze reactie een base gebruiken, bijvoorbeeld een organische base, zoals triethylamine, DBU, pyridine, en dergelijke, een alkalihydroxide, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide, een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat. Voorts kan men ook de verbinding met de formule [36] als base gebruiken.

Ook kan men, als men de verbinding met de formule I-30 gebruikt in de vorm van een vrij zuur of een zout met een stikstofbevattende, organische base, bovengenoemde reactie met een geschikt condenseermiddel uitvoeren.

Het gebruikte condenseermiddel is bijvoorbeeld een N,N'-di-gesubstitueerd carbodiimide, zoals N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

De van de verbinding met de formule 36 gebruikte hoeveelheid bedraagt 1-50 molen per mol verbinding met de formule I-30 of zijn reactieve derivaat.

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van -20 tot

150°C uitvoeren.

**Bereidingswijze 19.**

Men kan de verbinding met de formule I-33 verkrijgen door hydrolyse van een verbinding met de formule I-32 met een zuur.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, een organisch carbonzuur, zoals mierenzuur, azijnzuur. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

Het bij deze reactie gebruikte zuur is bijvoorbeeld een anorganisch zuur, zoals zoutzuur, zwavelzuur  
 10 chloorwaterstof, broomwaterstof, polyfosforzuur, mierenzuur, een Lewiszuur, zoals boriumtrifluoride, titaantetrachloride.

De gebruikte hoeveelheid zuur bedraagt 5-100 molen per mol verbinding met de formule I-32.

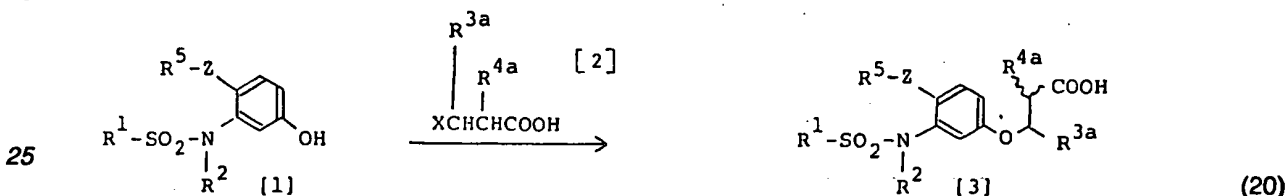
Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20-150°C uitvoeren.

15 Men kan de uitgangsstoffen en tussenproducten gebruiken in de vorm van zouten en de bovengenoemde definitie van een zout van een verbinding met de formule IV geldt ook voor deze zouten.

Men kan de uitgangsstoffen van de uitvinding bijvoorbeeld bereiden volgens de volgende bereidingswijzen:

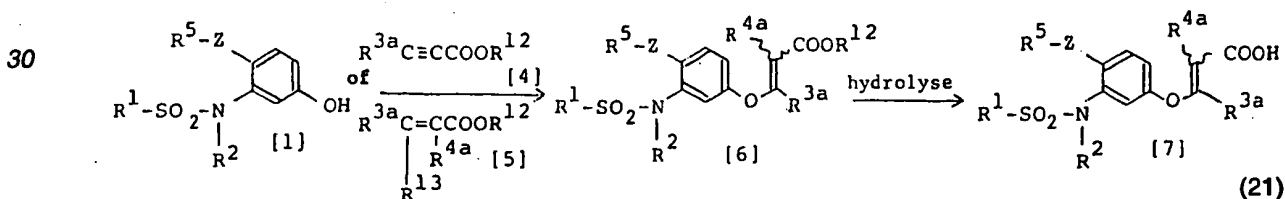
**Bereidingswijze A.**

20

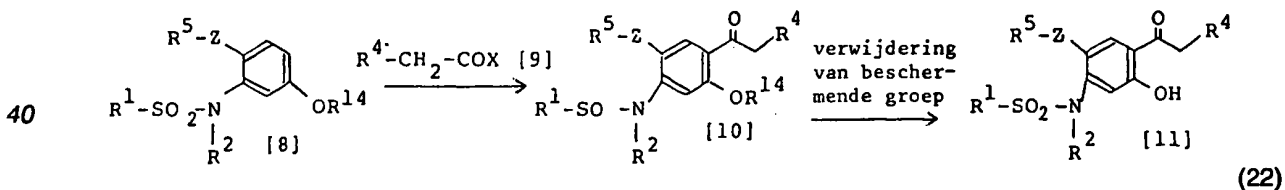


**Bereidingswijze B.**

30

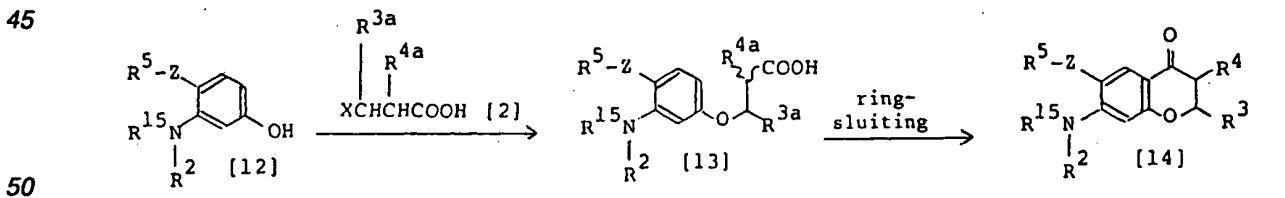


**Bereidingswijze C.**

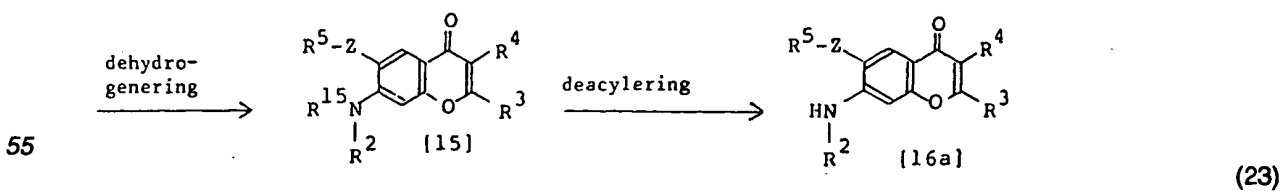


**Bereidingswijze D.**

45



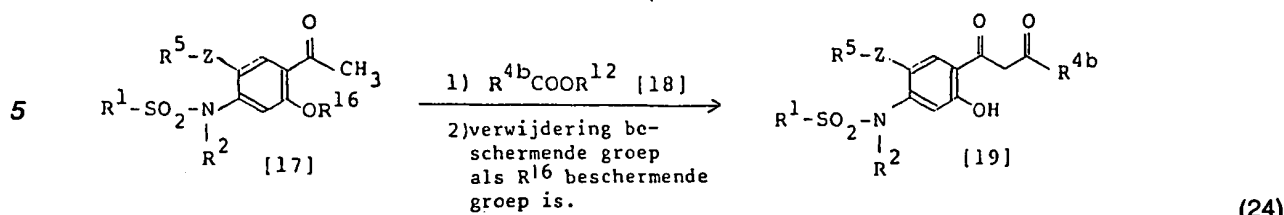
55



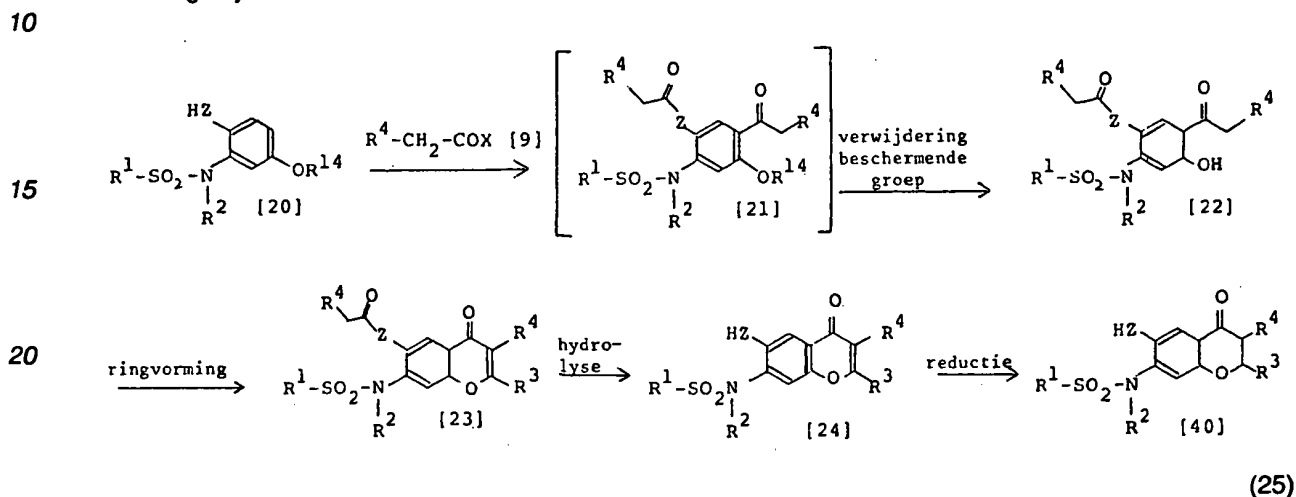
(23)



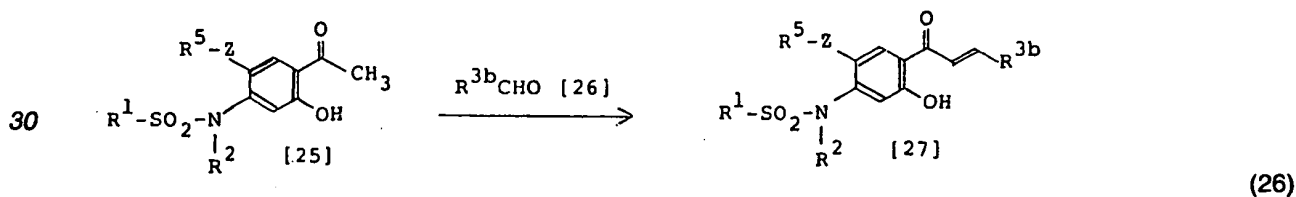
## Bereidingswijze E.



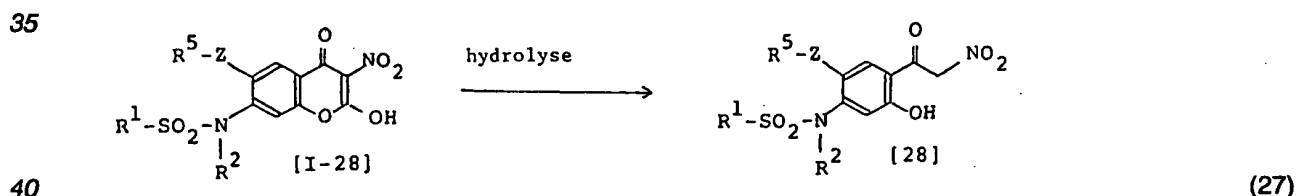
## Bereidingswijze F.



## Bereidingswijze G.



## Bereidingswijze H.



In de bovenstaande formules hebben Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ , X en ~ dezelfde betekenissen als boven gedefinieerd,  $R^{13}$  betekent een halogeenatoom of een verwijderbare groep, zoals een alkylsulfonyloxy- of arylsulfonyloxygroep, en dergelijke,  $R^{14}$  betekent een hydroxylbeschermende groep,  $R^{15}$  betekent een acylgroep en  $R^{16}$  betekent een waterstofatoom of een hydroxylbeschermende groep.

45 De hydroxylbeschermende groep is bijvoorbeeld een lagere alkylgroep, zoals methyl, ethyl, of een aralkylgroep, zoals benzyl.

Incidenteel kan men de uitgangsstoffen en tussenproducten bij de bovengenoemde reacties ook gebruiken in de vorm van zouten en de boven gegeven definitie van een zout van de verbinding met de formule IV geldt ook voor deze zouten.

50 Elke bereidingswijze wordt onder in detail uiteengezet.

## Bereidingswijze A.

Men kan de verbinding met de formule [3] bereiden door reactie van een verbinding met de formule 1 met een verbinding met de formule 2 in aanwezigheid van een base.

55 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetaamide, dimethylsulfoxide of een mengsel van water en een organisch oplosmiddel (bijvoorbeeld N,N-

dimethylformamide, dioxan, methanol, ethanol).

De bij de bovengenoemde reactie gebruikte base is een alkalihydroxide, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride.

5 Men kan in plaats van de verbinding met de formule [2] een  $\beta$ -propiolacton of zijn derivaat gebruiken.

De van de base en de verbinding met de formule [2] gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-10 molen en 1-5 molen per mol verbinding met de formule [1].

Men kan bovengenoemde reactie 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20-100°C uitvoeren.

10 Men kan de verbinding met de formule [1], die de uitgangsstof is, verkrijgen door bij een 3-nitrofenol met een R<sup>5</sup>-Z-groep op de 4-plaats, waarbij R<sup>5</sup> en Z boven gedefinieerde betekenissen hebben (zie de Europese octrooiaanvraag 0.059.884) de nitrogroep op gebruikelijke wijze te reduceren en te sulfonyleren als boven vermeld wordt in verband met bereidingswijze 4.

#### *Bereidingswijze B.*

15 (1) Men kan de verbinding met de formule [6] bereiden door reactie van een verbinding met de formule [1] met een verbinding met de formule [4] of [5] in aanwezigheid van een base.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide HMPA, een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan,

20 chloroform. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij de bovengenoemde reactie gebruikte base is een metalliek alkalimetaal, zoals metalliek natrium, metalliek kalium, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalicarbonaat, zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, een organisch amine, zoals triethylamine, DBU, pyridine.

25 De van de verbinding met de formule [4] of [5] en de base gebruikte hoeveelheden bedragen elk 1-5 molen per mol verbinding met de formule [1].

Men kan bovenstaande reactie 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van -20 tot 150°C uitvoeren.

30 De volgens bovengenoemde reactie verkregen verbinding met de formule [6] omvat de cis-vorm, de trans-vorm en een mengsel van beide en men kan zowel cis-vorm, trans-vorm als mengsel bij de volgende reactie als zodanig gebruiken.

(2) Men kan de verbinding met de formule [7] verkrijgen door hydrolyse van de verbinding met de formule [6].

35 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water of een mengsel van water en een organisch oplosmiddel, zoals een alcohol, bijvoorbeeld methanol, ethanol of een ether, bijvoorbeeld dioxan, tetrahydrofuran.

Men kan deze hydrolyse gewoonlijk uitvoeren met een anorganische base, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide.

De gebruikte hoeveelheid anorganische base bedraagt 1-50 molen per mol verbinding met de formule [6].

40 Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-100°C uitvoeren.

Als R<sup>4a</sup> een alkoxy-carbonylgroep is, kan men de verbinding met de formule [6] rechtstreeks onderwerpen aan dezelfde ringsluitingsreactie als vermeld bij bereidingswijze 2(1) ter verkrijging van een verbinding met de formule 1-3.

45

#### *Bereidingswijze C.*

(1) Men kan de verbinding met de formule [10] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [8] met een verbinding met de formule [9] in aanwezigheid van een Lewiszuur, zoals aluminiumchloride, boriumtrifluoride.

50 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, en dergelijke, een organisch carbonzuur, zoals azijnzuur, zwavelkoolstof, nitrobenzeen. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

55 De van de verbinding met de formule [9] en het Lewiszuur gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-1,2 molen en 1-5 molen per mol verbinding met de formule [8].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-150°C uitvoeren.

Bovendien kan men de verbinding met de formule [11] verkrijgen door bij een verbinding met de formule [10] op gebruikelijke wijze de beschermende groep te verwijderen.

Men kan de verbinding met de formule [8] bijvoorbeeld ook bereiden door bij een 3-nitroanisool met een  $R^5$ -Z-groep, waarin  $R^5$  en Z dezelfde betekenissen als boven gedefinieerd zijn, op gebruikelijke wijze de 5 nitrogroep te reduceren en daarna te sulfonyleren (zie J. Chem. Soc., 581-588 (1960) van J. Forrest; Helv. Chim. Acta. 61, 2452-2462 (1978) van D. Schelz.; Chem. Soc., 885-889 (1959) van R.H.B. Galt en J.D. Loudon; Helv. Chim. Acta. 48, 336-347 (1965) van J. Schmutz, F. Kuenzle, F. Hunziker en A. Buerk en Chemical Abstracts, 40, 2806 (3) (1946)).

#### 10 *Bereidingswijze D.*

Men kan de verbinding met de formule [15] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [12] met een verbinding met de formule [2] volgens de methodiek, vermeld bij bereidingswijze 1 en bereidingswijze A onder verkrijging van een verbinding met de formule [13], gevolgd door onderwerping van de verbinding met de formule [13] aan ringsluiting en dehydrogenering van de aldus verkregen verbinding met de formule [14].

Men kan de verbinding met de formule [16a] verkrijgen door de verbinding met de formule [15] te deacyleren in aanwezigheid van een zure katalysator.

Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, bijvoorbeeld water of een mengsel van water met een organisch oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, dioxan, tetrahydrofuran.

20 De bij deze reactie gebruikte zure katalysator is een anorganisch zuur, zoals zoutzuur, zwavelzuur, of een organisch zuur, zoals p-tolueensulfonzuur.

De hoeveelheid zure katalysator bedraagt 0,1-50 molen per mol verbinding met de formule [15].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0-150°C uitvoeren.

25

#### *Bereidingswijze E.*

Men kan de verbinding met de formule [19] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [17] met een verbinding met de formule [18] in aanwezigheid van een base.

30 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen, xyleen, een amide, zoals N,N-dimethylformamide, een alcohol, zoals methanol, ethanol. Men kan de verbinding met de formule [18] ook als oplosmiddel gebruiken.

35 De bij deze reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een metalliek alkalimetaal, zoals metalliek natrium, metalliek kalium, een alkaliamide, zoals natriumamide, kaliumamide, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-butanolaat, een alkalihydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride.

De van de base en de verbinding met de formule [18] gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1-10 molen en 1-100 molen per mol verbinding met de formule [17].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 20-150°C uitvoeren.

40 Als  $R^{18}$  een hydroxylbeschermende groep is, kan men de verbinding met de formule [19] ook bereiden door reactie van de verbinding met de formule [17] met de verbinding met de formule [18] op dezelfde wijze als boven gevolgd door verwijdering van de beschermende groep van het reactieproduct op gebruikelijke wijze.

45 Men kan de verbinding met de formule [17] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [1] met boriumtrifluoride-azijnzuur, aluminiumchloride-azijnzuuranhydride.

Deze reactie wordt uitgevoerd door toepassing van de omleggingsreactie van Fries volgens de methodiek, beschreven in bijvoorbeeld Chem. Ber., vol. 95, blz. 1413 (1962) door G. Manecke en G. Bourwieg, Jean Mathieu, Jean Weill-Raynal, "Formation of C-C Bonds", vol. III, blz. 384-453 (1979) gepubliceerd door George Thieme publishers.

50

#### *Bereidingswijze F.*

(1) Men kan de verbinding met de formule [21] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [20] met een verbinding met de formule [9] in aanwezigheid van een Lewiszuur, zoals aluminiumchloride, boriumtrifluoride.

55 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn, voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld een halogeenkoolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, zwavelkoolstof, nitrobenzeen. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee

of meer oplosmiddelen gebruiken.

De gebruikte hoeveelheden van de verbinding met de formule [9] en het Lewiszuur bedragen respectievelijk 2–10 molen en 2–5 molen per mol verbinding met de formule [20].

Men kan bovengenoemde reactie 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0–150°C uitvoeren.

5 Bovendien kan men de verbinding met de formule [22] verkrijgen door bij de verbinding met de formule [21] op gebruikelijke wijze de beschermende groep te verwijderen.

(2) Men kan de verbinding met de formule [23] verkrijgen door de verbinding met de formule [22] te onderwerpen aan dezelfde reactie als bij bereidingswijze [3].

10 Voorts kan men de verbinding met de formule [24] verkrijgen door de verbinding met de formule [23] op gebruikelijke wijze te hydrolyseren.

(3) Men kan de verbinding met de formule [40] verkrijgen door de verbinding met de formule [24] te onderwerpen aan dezelfde reactie als bij bereidingswijze 2(2).

15 Men kan de verbinding met de formule [20] ook verkrijgen door bij een 3-nitroanisool met een H-Z-groep, waarin Z dezelfde betekenis heeft als boven gedefinieerd, de nitrogroep op gebruikelijke wijze te reduceren en daarna te sulfoneren, zoals boven wordt vermeld bij bereidingswijze 4.

#### *Bereidingswijze G.*

(1) Men kan de verbinding met de formule [27] verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule [25] met een verbinding met de formule [26] in aanwezigheid van een base.

20 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, een alcohol, zoals methanol, ethanol. Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij de bovengenoemde reactie gebruikte base is bijvoorbeeld een alkalihydroxide, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide, een alkalialkanolaat, zoals natriummethanolaat, natriumethanolaat, kalium-t-

25 butanolaat.

De van de base en de verbinding met de formule [26] gebruikte hoeveelheden bedragen respectievelijk 1–10 molen en 1–100 molen per mol verbinding met de formule [25].

Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0–100°C uitvoeren.

30

#### *Bereidingswijze H.*

Men kan de verbinding met de formule [28] verkrijgen door hydrolyse van de verbinding met de formule I–28 met een alkalihydroxide, zoals natriumhydroxide, kaliumhydroxide.

35 Men kan bij deze reactie een oplosmiddel gebruiken, dat elk oplosmiddel kan zijn voor zover het de reactie niet nadelig beïnvloedt, bijvoorbeeld water, of een alcohol, zoals methanol, ethanol.

Men kan deze oplosmiddelen alleen of als mengsel van twee of meer oplosmiddelen gebruiken.

De bij deze reactie gebruikte hoeveelheid alkalihydroxide bedraagt 2–50 molen per mol verbinding met de formule I–28.

40 Men kan bovengenoemde reactie gewoonlijk 30 minuten tot 24 uur bij een temperatuur van 0–100°C uitvoeren.

Naast bovengenoemde bereidingswijze kan men de verbinding met de formule IV verkrijgen door reactie van een verbinding met de formule I–8 met (I) een alkyliminoacetaat of iminoazijnzuurchloride, (II) cyaanamide, of (III) een alkylisothioureum volgens de methodiek, beschreven in respectievelijk de volgende drie literatuurplaatsen (I)–(III):

45 (I) *Synthetic Organic Chemistry* gepubliceerd door John Wiley & Sons, Inc., 1953, blz. 634–639

(II) *Ann.* 442, blz. 144 (1925) door E. Fromm,

(III) *Organic Synthesis Col.*, vol. III, blz. 440–442 (1947).

50 Bovendien kan men de verbinding van de uitvinding en de uitgangsstoffen daarvoor omzetten in respectievelijk een andere beoogde verbinding en een andere uitgangsstof door ze te onderwerpen aan een passende combinatie van gebruikelijke oxydatie, reductie, dehydratatie, hydrolyse, halogenering, alkylering, acylering, amidering, alkylsulfonylering, alkenylsulfonylering, arylsulfonylering, verestering, iminering, dealkylering, vorming van een heterocyclische ring.

Als de bovengenoemde verbindingen hydroxyl-, amino- of carboxylgroepen bevatten, kunnen deze groepen worden beschermd met de beschermende groepen, die bijvoorbeeld worden genoemd in T.W.

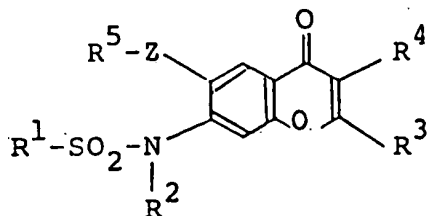
55 Green, *protective Groups in Organic Synthesis* (1981) gepubliceerd door John Wiley & Sons, Inc.

Men kan de verbinding met de formule IV oraal of parenteraal op gebruikelijke wijze toedienen in de vorm van capsules, poeders, korrels, pillen, tabletten, suspensies, emulsies, oplossingen, cataplasma's,

zalven, injecties, oogdruppels, smeersels, siropen of suppositoria. Ook kunnen toedieningswijze, dosis en aantal toedieningen passend worden gevarieerd, afhankelijk van leeftijd en symptoom van een patiënt. Gewoonlijk kan de verbinding enkele malen per dag worden toegediend in een dosis van ongeveer 5,0 tot ongeveer 1000 mg per volwassene.

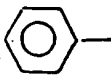
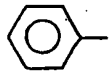
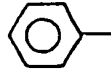
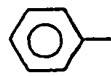
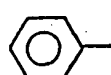
- 5 De in tabel 1 getoonde verbindingen werden onderworpen aan de volgende proeven onder verkrijging van de resultaten, die bij elke proef worden vermeld.

TABEL 1



| Verbinding no. | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | Z      |
|----------------|---------------------|----------------|-------------------|---|----------------|--------|
| 1              | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | H   |                | O      |
| 4              | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | CH <sub>3</sub> S-  |                | O      |
| 12             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | H   |                | N<br>H |
| 34             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | $\begin{array}{c} \text{HN-} \\   \\ \text{CHO} \end{array}$          |                | O      |
| 39             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | $\begin{array}{c} \text{HN-} \\   \\ \text{CHO} \end{array}$          |                | O      |
| 40             | ClCH <sub>2</sub> - | H              | H                 | $\begin{array}{c} \text{HN-} \\   \\ \text{CHO} \end{array}$          |                | O      |
| 46             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | $\begin{array}{c} \text{HN-} \\   \\ \text{CHO} \end{array}$          |                | O      |
| 61             | CH <sub>3</sub> -   | H              | CH <sub>3</sub> - | $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NC-} \\    \\ \text{O} \end{array}$ |                | O      |
| 88             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | $\begin{array}{c} \text{HN-} \\   \\ \text{CHO} \end{array}$          |                | S      |
| 94             | CH <sub>3</sub> -   | H              | H                 | H   |                | O      |
| 9              | CH <sub>3</sub> -   | H              | CH <sub>3</sub> - | H   |                | O      |

TABEL 1 (vervolg)

|    |     |                   |                               |   |                                |   |   |
|----|-----|-------------------|-------------------------------|---|--------------------------------|---|---|
| 5  | 96  | CH <sub>3</sub> - | CH <sub>3</sub> C-<br>  <br>O | H | H                              |  | O |
| 10 | 99  | CH <sub>3</sub> - | H                             | H | NH-<br> <br>CHO                |  | O |
| 15 | 100 | CH <sub>3</sub> - | H                             | H | CH <sub>3</sub> N-<br> <br>CHO |  | O |
| 15 | 101 | CH <sub>3</sub> - | H                             | H | NH-<br> <br>CH <sub>3</sub>    |  | O |
| 20 | 122 | CH <sub>3</sub> - | H                             | H | H <sub>2</sub> NC-<br>  <br>O  |  | O |

## 1. Antiinflammatoire werking

25 (1) Door carrageenine opgewekt pootoedeem.

Deze remmende werking werd beproefd volgens de methode van C.A. Winter et al. [Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol. III, blz. 544 (1962)].

30 Aan mannelijke ratten van de Donryu-stam (lichaamsgewicht: 90-120 gram, 6-7 ratten per groep) die een nacht gevast hadden, diende men oraal een proefverbinding toe, gesuspenderd in 0,5% (gewicht/volume) carboxymethylcelluloseoplossing in water in een hoeveelheid van 1 ml/100 g lichaamsgewicht. Na 1 uur injecteerde men 0,1 ml 1% carrageenine in het subplantaire gebied van de linker achterpoot. 3 uur na de carrageenine-injectie mat men het pootvolume plethysmografisch en bepaalde het percentage zwelling uit het volume voor injectie en berekende het percentage remming volgens de volgende vergelijking:

$$35 \text{ Remming (\%)} = (1 - \frac{\% \text{ zwelling bij met proefverbinding behandelde groep}}{\% \text{ zwelling bij controlegroep}}) \times 100$$

40 Het resultaat wordt getoond in tabel 2, uitgedrukt in remmend effect als onder aangegeven, gebaseerd op de remming (x%)

$$45 \begin{array}{ll} - : x < 10, & \pm : 10 \leq x < 15, \\ + : 15 \leq x < 20, & ++ : 20 \leq x < 30 \\ +++ : 30 \leq x < 40, & ++++ : x \geq 40. \end{array}$$

TABEL 2

Remmende werking op door carrageenine opgewekt pootoedeem

| 50 | Verbinding No. | Dosis (mg/kg) | Remmend effect |
|----|----------------|---------------|----------------|
|    | 1              | 10            | +++            |
|    | 4              | 10            | ++             |
|    | 12             | 10            | +++            |
| 55 | 34             | 10            | ++++           |

TABEL 2 (vervolg)

## Remmende werking op door carrageenine opgewekt pootoedeem

| 5  | Verbinding No. | Dosis (mg/kg) | Remmend effect |
|----|----------------|---------------|----------------|
|    | 39             | 10            | ++++           |
|    | 40             | 10            | ++++           |
|    | 46             | 10            | ++++           |
|    | 61             | 10            | +              |
| 10 | 88             | 10            | +++            |
|    | 94             | 10            | +++            |
|    | 9              | 10            | ++             |
|    | 96             | 10            | +++            |
|    | 99             | 10            | ++++           |
| 15 | 100            | 10            | ++++           |
|    | 101            | 10            | +++            |
|    | 122            | 10            | ++             |
|    | IM* (controle) | 10            | ++++           |

20

Opmerking: IM\* betekent indomethacine

(2) Kunstmatig opgewekte artritis.

Deze remmende werking werd beproefd volgens de methodiek van E.M. Glenn [American Journal of Veterinary Research, vol. 27, blz. 339 (1966)].

Bij mannelijke ratten van de Westar-Lewis-stam (lichaamsgewicht: 190–230 gram, 5 ratten per groep) injecteerde men intradermaal 0,1 ml suspensie van in de warmte gedode Mycobacterium tuberculosis in vloeibare paraffine bij een concentratie van [6] mg/ml als opwekmiddel in de staartwortel.

18 dagen na de injectie classificeerde men de ratten op basis van het volume van beide achterpoten en diende daarna een suspensie van de proefverbinding in 0,5% (gewicht/volume) carboxymethylcelluloseoplossing in water oraal aan de geclassificeerde ratten toe in een hoeveelheid van 1 ml/100 g lichaamsgewicht op elke dag van zeven achtereenvolgende dagen (zie tabel 3) of vier achtereenvolgende dagen (zie tabel 4). Eén dag na de laatste toediening mat men het volume van beide achterpoten en bepaalde op dezelfde wijze als onder (1) boven het remmende effect.

In tabellen 3 en 4 wordt incidenteel het resultaat getoond als remmend effect als onder aangegeven, gebaseerd op remming (x%).

Remming (x%)

|    |                         |                        |
|----|-------------------------|------------------------|
| 40 | -: $x < 10$ ,           | ±: $10 \leq x < 15$ ,  |
|    | +: $15 \leq x < 20$ ,   | ++: $20 \leq x < 30$ , |
|    | +++: $30 \leq x < 40$ , | ++++: $x \geq 40$ .    |

TABEL 3

45

## Remmende werking op kunstmatige artritis

| 50 | Verbinding No. | Dosis (mg/kg) | Remmend effect |
|----|----------------|---------------|----------------|
|    | 1              | 10            | +++            |
|    | 94             | 10            | ++++           |
|    | 9              | 10            | ++++           |
|    | 96             | 10            | ++++           |
|    | IM* (controle) | 1             | +++            |

55 Opmerking: IM\* betekent indomethacine

TABEL 4

| Remmende werking op kunstmatige artritis |                |               |                |
|--|----------------|---------------|----------------|
| 5  | Verbinding No. | Dosis (mg/kg) | Remmend effect |
|  | 4              | 3             | ++             |
|  | 12             | 3             | +++            |
|  | 34             | 3             | +++            |
|  | 39             | 3             | ++             |
| 10                                       | 40             | 3             | ++             |
|  | 46             | 3             | ++             |
|  | 61             | 10            | +++            |
|  | 88             | 10            | ++             |
|  | 99             | 3             | ++             |
| 15                                       | 100            | 10            | ++             |
|  | 161            | 10            | ++             |
|  | 122            | 3             | ++             |
|  | IM* (controle) | 3             | +++            |

20

Opmerking: IM\* betekent indomethacine.

### 2. Ulcerogeen effect

Aan mannelijke ratten van de Wistar-stam (lichaamsgewicht: 180–230 gram, 7–8 ratten per groep), die 24 uur gevestigd hadden met vrije toegang tot water, diende men oraal een proefverbinding toe, gesuspendeerd in 0,5% (gewicht/volume) carboxymethylcelluloseoplossing in water in een hoeveelheid van 1 ml/ 100 g lichaamsgewicht. Men liet de ratten 24 zonder water en voeder, waarna ze werden afgemaakt door dislocatie van de halswervels, waarna de maag werd verwijderd en 30 minuten in 1% (volume/volume) formalineoplossing werd gefixeerd. De maag werd gespleten langs de grote boog en de lengte (mm) van de gevormde erosie en ulcer op de maagslijmvliezen werd gemeten met een stereomicroscop en de totale som van de lengten ( $\ell$  mm) werd bepaald, waaruit de ulcerogene index werd vastgesteld, gebaseerd op de volgende willekeurige schaal:

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| 0: $\ell < 0,5$ ,        | 1: $0,5 \leq \ell < 1$ , |
| 2: $1 \leq \ell < 2$ ,   | 3: $2 \leq \ell < 3$ ,   |
| 4: $3 \leq \ell < 5$ ,   | 5: $5 \leq \ell < 7$ ,   |
| 6: $7 \leq \ell < 10$ ,  | 7: $10 \leq \ell < 15$ , |
| 8: $15 \leq \ell < 25$ , | 9: $25 \leq \ell < 40$ , |
| 10: $\ell \geq 40$ .     |                          |

40

Vervolgens bepaalde men van iedere proefverbinding  $UD_{50}$  (mg/kg), die de dosis is van de proefverbinding, die ulcerogene index 5 opwekt.

De verkregen resultaten worden getoond in tabel 5.

45

TABEL 5

| Ulcerogene werking |                |                   |
|--------------------|----------------|-------------------|
| 50                 | Verbinding no. | $UD_{50}$ (mg/kg) |
|                    | 1*             | >300              |
|                    | 34             | >500              |
|                    | 39             | >500              |
|                    | 46             | >500              |
| 55                 | 94*            | >300              |
|                    | 88             | >500              |



TABEL 5 (vervolg)

| Ulcerogene werking |     |
|--------------------|-----|
| 5 IM (controle)    | 4,3 |

Opmerking: \*: Men liet de ratten 5 uur zonder voeder en water, waarna men ze beproefde.

### 10 3. Acute toxiciteit

Men beproefde mannelijke muizen van de ICR-stam (lichaamsgewicht: 20–25 gram, 4 weken oud, drie muizen per groep) op orale acute toxiciteit. Men diende aan de muizen een proefverbinding, gesuspenderd in 0,5% (gewicht/volume) carboxymethylcelluloseoplossing in water oraal toe in een hoeveelheid van 0,2 ml/10 g lichaamsgewicht. Na de toediening observeerde men algemeen symptoom gedurende een

15 week. Bij proefverbindingen 1, 34, 39, 46, 94 en 99 werden geen sterfgevallen waargenomen, zelfs niet bij een dosis van 500 mg/kg en er werden ook geen gedragsveranderingen waargenomen.

De LD<sub>50</sub>-waarden van deze proefverbindingen waren >500 mg/kg.

De LD<sub>50</sub>-waarde van indomethacine was 25 mg/kg.

20 Uit de bovenstaande resultaten blijkt, dat de verbinding van de uitvinding een uitstekend farmacologisch effect heeft en grote veiligheid biedt en een zeer breed veiligheidstraject heeft, vergeleken bij indomethacine. Aldus is het duidelijk, dat de verbinding een uitstekend farmacologisch effect heeft of grote veiligheid biedt.

De uitvinding wordt vervolgens toegelicht met referentievoorbeelden en voorbeelden, maar is niet tot deze voorbeelden beperkt.

25 In de voorbeelden is de mengverhouding van oplosmiddelen altijd een volumeverhouding en is de drager bij kolomchromatografie een silicagel, geproduceerd door Merck Co. (Kieselgel 60, Art. 7734).

Ook worden in de voorbeelden de volgende afkortingen gebruikt:

|    |      |   |                       |
|----|------|---|-----------------------|
| 30 | Me   | : | Methyl                |
|    | Et   | : | Ethyl                 |
|    | i-Pr | : | Isopropyl             |
|    | Ac   | : | Acetyl                |
|    | IPA  | : | Isopropylalcohol      |
|    | IPE  | : | Diisopropylether      |
| 35 | Bz   | : | Benzoyl               |
|    | DMF  | : | N,N-Dimethylformamide |
|    | DMSO | : | Dimethylsulfoxide     |
|    | t-Bu | : | t-Butyl.              |

40 De stof, die vermeld wordt met [] is een herkristallisatieoplosmiddel.

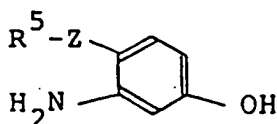
#### Referentievoorbeld 1

45 (1) Men voegde 120 ml ethanol en 120 ml water toe aan 23,1 g 3-nitro-4-fenoxyfenol en bracht het mengsel in oplossing door verhitting op 60°C. Daarbij voegde men 2,3 ml 4N zoutzuur. Terwijl men de reactie-temperatuur op 65–70°C hield, voegde men in 20 minuten 16,8 g ijzerpoeder in porties toe. Men roerde 30 minuten bij dezelfde temperatuur. Men filtreerde het reactiemengsel heet, voegde 50 ml water aan het filtraat toe en liet het mengsel staan. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd onder verkrijging van 16,5 g (opbrengst: 82,1%) 3-amino-4-fenoxyfenol met smeltpunt 156–157°C.

50 IR /KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 3320, 1590, 1453, 1230.

De in tabel 6 vermelde verbindingen werden op dezelfde wijze verkregen.

TABEL 6



5

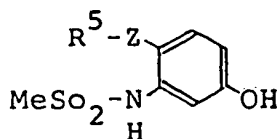
|    | R <sup>5</sup> | Z | Smeltpunt (°C)                      | IR (KBr) cm <sup>-1</sup>                                  |
|----|----------------|---|-------------------------------------|--|
| 10 |                | O | 147,1-147,8<br>[waterige ethanol]   | 3400, 3325, 3080,<br>1600, 1500, 1460                      |
| 15 |                | O | 113,5-115<br>[50% waterige ethanol] | 3390, 3325, 1595,<br>1490, 1450, 1205                      |
| 20 |                | O | 130-131<br>[50% waterige ethanol]   | 3390, 3300, 1590,<br>1500, 1440, 1205                      |
| 25 |                | O | 154-155<br>[50% waterige ethanol]   | 3390, 3300, 1585,<br>1495, 1460, 1210                      |
| 30 |                | O | 138-139<br>[IPE-n- hexaan]          | 3380, 3300, 1585,<br>1500, 1480, 1445,<br>1225, 1205, 1175 |
| 35 |                | O | 160-163<br>[Benzeen]                | 3380, 3300, 1600,<br>1490, 1450, 1220,<br>1200             |
| 40 |                | O | olieachtig                          | (Netto)<br>3480, 3375, 1620,<br>1505, 1470, 1230,<br>1210  |
| 45 |                | O | olieachtig                          | (Netto)<br>3480, 3375, 1620                                |

(2) Men loste 20,1 g 3-amino-4-fenoxyfenol en 23,7 g pyridine op in 200 ml methyleenchloride. Bij de resulterende oplossing, die met ijs werd gekoeld, voegde men in 30 minuten bij dezelfde temperatuur druppelsgewijze een oplossing van 12,6 g methaansulfonylchloride in 60 ml methyleenchloride. Men liet het mengsel 2 uur bij dezelfde temperatuur reageren. Men voegde 200 ml water toe en voegde daarna 4N zoutzuur toe tot pH 3. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en daarna met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Vervolgens werd de organische laag onder verlaagde druk gedestilleerd ter verwijdering van het oplosmiddel. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit benzeen onder verkrijging van 23,7 g (opbrengst: 84,9%) 3-methylsulfonylamino-4-fenoxyfenol met smeltpunt 138-140°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3250, 1318, 1215, 1150.

De in tabel 7 vermelde verbindingen werden op dezelfde wijze verkregen.

TABEL 7



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

| R <sup>5</sup> | Z | Smeltpunt (°C)                | IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  |
|----------------|---|-------------------------------|---|
|                | O | 158,9-159,7<br>[Benzeen]      | 3460, 3250, 1600,<br>1487   |
|                | O | 131-132<br>[Benzeen]          | 3450, 3270, 1320,<br>1200, 1140   |
|                | O | 118-119<br>[Benzeen]          | 3440, 3250, 1590,<br>1310, 1210, 1150                                     |
|                | O | 159-160<br>[Benzeen]          | 3460, 3250, 1600,<br>1487   |
|                | O | 111-116<br>[Tolueen-n-hexaan] | 3380, 3200, 1600,<br>1490, 1300, 1265,<br>1230, 1195, 1150,<br>1140, 1110 |
|                | O | 101-103<br>[Tolueen]          | 3425, 3250, 1600,<br>1490, 1390, 1320,<br>1220, 1150                      |
|                | O | olieachtig                    | ( Netto)<br>3400, 3250, 1500,<br>1440, 1320, 1275,<br>1215, 1160          |

|  |   |                      |  |
|--|---|----------------------|--|
|  | O | 118-119<br>[ethanol] | 3280, 1610, 1500,<br>1390, 1330, 1220,<br>1150 |
|  | O | 108-109<br>[tolueen] | 3240, 1490, 1475,<br>1380, 1320, 1215,<br>1155 |

55 \* Deze werd op dezelfde wijze verkregen als in referentievoorbeeld 1(1) en (2).

*Referentievoorbeeld 2*

Men loste 20,1 g 3-amino-4-fenoxyfenol op in 60 ml azijnzuur. Daarbij voegde men onder ijskoeling 30 ml azijnzuuranhydride. Men roerde 1 uur bij 20–25°C. Men destilleerde het mengsel onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit toluen onder

5 verkrijging van 22,6 g (opbrengst: 93%) 3-acetylamino-4-fenoxyfenol met smeltpunt 151–153°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3190, 1665, 1605, 1540, 1450, 1238, 1215.

*Referentievoorbeeld 3*

(1) Men onderwierp 3-nitro-4-fenoxyanisool aan dezelfde reactie als in referentievoorbeeld 1(1) ter

10 verkrijging van de volgende verbinding:

3-Amino-4-fenoxyanisool.

Smeltpunt: 111–113°C (herkristalliseerd uit 50% waterige ethanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3455, 3350, 1618, 1500, 1475, 1215, 1160

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,61 (2H, bs), 3,77 (3H, s), 6,12–7,45 (8H, m).

15 (2) Men voegde 21,5 g 3-amino-4-fenoxyanisool en 11,1 g triethylamine toe aan 220 ml methyleenchloride en koelde het mengsel tot –40°C. Daarbij voegde men in 30 minuten druppelsgewijze een oplossing van 31,0 g trifluormethaansulfonzuuranhydride in 60 ml methyleenchloride. Vervolgens roerde men 1 uur bij –40°C. Men voegde 200 ml water toe en scheidde de resulterende organische laag af. De organische laag werd met een verzadigde natriumchlorideoplossing in water gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat

20 gedroogd. Vervolgens destilleerde men de organische laag onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel. Bij de resulterende kristallen voegde men n-hexaan. Men filterde het mengsel onder verkrijging van 25,8 g (opbrengst: 74,4%) 4-fenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminoanisool.

Smeltpunt: 57–58°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1500, 1370, 1235, 1215, 1190, 1128

25 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,79 (3H, s), 6,58–7,48 (9H, m).

(3) Men loste 34,7 g 4-fenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminoanisool en 31 g ethaanthiol op in 350 ml methyleenchloride. Daarna koelde men de resulterende oplossing met ijs. Hierbij voegde men in 30 minuten bij dezelfde temperatuur 27 g aluminiumchloride. Men roerde 30 minuten bij 5–10°C. Men goot het reactiemengsel in 300 ml ijswater uit en scheidde de resulterende organische laag af. De organische laag

30 werd gewassen met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk gedestilleerd ter verwijdering van het oplosmiddel. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit toluen onder verkrijging van 28,5 g (opbrengst: 85,6%) 4-fenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminofenol met smeltpunt 97–99°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 3150, 1500, 1438, 1360, 1230, 1200, 1135

35 NMR ( $\text{CDCl}_3 + d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 6,56–7,53 (8H, m), 9,03 (1H, bs), 10,3 (1H, bs).

Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze:

4-Fenoxy-3-fenylsulfonylaminofenol.

Smeltpunt: 182–183°C (herkristalliseerd uit isopropylalcohol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3240, 1500, 1480, 1305, 1215, 1160.

40 (4) Men loste 10,0 g 3-amino-4-fenoxyanisool op in 50 ml pyridine. Hierbij voegde men druppelsgewijs in 10 minuten onder ijskoeling 5,59 g methaansulfonylchloride. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men bracht het reactiemengsel in een mengsel van 200 ml ethylacetaat en 100 ml water. De resulterende organische laag werd afgescheiden en gewassen met drie 100 ml porties 2N zoutzuur en daarna met een verzadigde natriumchlorideoplossing in water. De organische laag werd afgescheiden, met watervrij

45 magnesiumsulfaat gedroogd en gedestilleerd onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit isopropylalcohol onder verkrijging van 12,5 g (opbrengst: 91,9%) 3-methylsulfonylamino-4-fenoxyanisool met smeltpunt 109,5–111°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1610, 1585, 1480, 1320, 1220, 1150

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,94 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,36–7,43 (9H, m).

50

*Referentievoorbeeld 4*

(1) Men loste 21,4 g 3-amino-4-fenylaminoanisool op in 210 ml pyridine. Daarna koelde men de oplossing met ijs. Hierbij voegde men druppelsgewijze in 30 minuten 12 g methaansulfonylchloride. Men roerde 2 uur bij 5–10°C. Men destilleerde het mengsel onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel. Bij het

55 residu voegde men 500 ml water en 300 ml ethylacetaat.

Men stelde het resulterende mengsel in op pH 4 met 4N zoutzuur.

De organische laag werd afgescheiden, gewassen met water en een verzadigde natriumchloride-

oplossing in water in deze volgorde en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. De organische laag werd daarna onder verlaagde druk gedestilleerd ter verwijdering van het oplosmiddel. Bij dit residu voegde men toluen en filtreerde de resulterende kristallen af onder verkrijging van 23,9 g (opbrengst: 81,8%)

3-methylsulfonylamino-4-fenylaminoanisool met smeltpunt 109–111°C.

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3230, 1600, 1490, 1390, 1330, 1290, 1150.

(2) 29,2 g 3-methylsulfonylamino-4-fenylaminoanisool, 18,6 g ethaanthiol en 300 ml methyleenchloride werden gemengd en daarna weer afgekoeld. Bij dit mengsel voegde men in 20 minuten 40 g aluminiumchloride. Men roerde 3 uur bij 5–10°C. Men bracht het reactiemengsel in 500 ml ijswater. De resulterende organische laag werd afgescheiden, gewassen met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in

10 water in deze volgorde en daarna met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Men voegde ethanol bij het residu en filtreerde de resulterende kristallen af onder verkrijging van 23,9 g (opbrengst: 86%) 3-methylsulfonylamino-4-fenylaminofenol met smeltpunt 184–186°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3380, 3250, 1600, 1490, 1310, 1150.

15

#### *Referentievoorbeeld 5*

(1) Men suspendeerde 20 g 4-methoxy-2-nitrofenol in 350 ml ethanol. Daarbij voegde men 550 mg 5% palladium-kool.

Men hydrogeneerde dit mengsel bij 20–30°C bij atmosferische druk. Toen de reactie voltooid was

20 filtreerde men de katalysator af en verwijderde daarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit isopropylalcohol onder verkrijging van 15,3 g (opbrengst: 93%) 2-amino-4-methoxyfenol.

(2) Men loste 10 g 2-amino-4-methoxyfenol op in 100 ml methyleenchloride. Daarbij voegde men 17 ml pyridine en koelde het mengsel tot 5°C af. Vervolgens voegde men druppelsgewijze in 10 minuten 9,1 g

25 methaansulfonylchloride toe en roerde 1 uur bij 5–10°C. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Bij het residu voegde men 100 ml ethylacetaat en 50 ml water. Men stelde het mengsel met 4N zoutzuur in op pH 2. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men herkristalliseerde het residu uit isopropylalcohol

30 onder verkrijging van 14,4 g (opbrengst: 92%) 4-methoxy-2-methylsulfonylaminofenol met smeltpunt 135–136°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3275, 1600, 1500, 1405, 1325, 1210, 1150.

#### *Referentievoorbeeld 6*

35 Men onderwierp 4-(3-methylfenoxy)-3-nitroanisool aan dezelfde methodiek als in referentievoorbeeld 1(1) en (2) onder verkrijging van 3-methylsulfonylamino-4-(3-methylfenoxy)anisool.

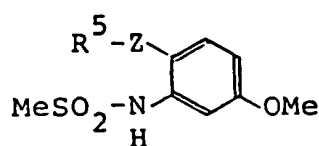
Smeltpunt: 87–88°C (herkristalliseerd uit isopropylalcohol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1480, 1385, 1335, 1250,

1210, 1150, 1105.

40 De in tabel 8 vermelde verbindingen werden op dezelfde wijze verkregen.

Tabel 8



10

| R <sup>5</sup> | Z | Smeltpunt (°C)     | IR (KBr) cm <sup>-1</sup>                            |
|----------------|---|--------------------|--|
| 15<br>         | O | 98-99<br>[IPE]     | 3225, 1615, 1585,<br>1485, 1400, 1330,<br>1210, 1165 |
| 20<br>         | O | 83-84,5<br>[IPE]   | 3250, 2950, 1490,<br>1390, 1330, 1230,<br>1150, 1100 |
| 25<br>         | O | 108-109<br>[IPA]   | 3300, 1610, 1500,<br>1380, 1330, 1210,<br>1150       |
| 30<br>         | S | 68-69<br>[IPA-IPE] | 3290, 1590, 1475,<br>1320, 1290, 1150                |

30 *Referentievoorbeld 7*

(1) Men mengde 20 g 4-chloor-3-nitroanisool, 67 ml azijnzuur en 83 ml 47% (gewicht/gewicht) broomwaterstofzuur.

35 Hierbij voegde men 50 ml azijnzuuranhydride. Men verwarmde het mengsel 8,5 uur aan een terugvloei-koeler. Na voltooiing van de reactie destilleerde men het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men mengde het residu met 300 ml ethylacetaat en 500 ml water. De resulterende organische laag werd afgescheiden, met een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing in water, water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en daarna met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit toluen onder verkrijging van 15,5 g (opbrengst: 83,6%) 4-chloor-3-nitrofenol met smeltpunt 123,5-125,5°C.

40 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1510, 1340, 1280, 1200

(2) Men loste 2,0 g 4-chloor-3-nitrofenol op in 15 ml N,N-dimethylformamide. Daarbij voegde men in 10 minuten bij 5-10°C 490 mg natriumhydride (zuiverheid: 60%). Vervolgens voegde men druppelsgewijs in 10 minuten 1,53 g benzylchloride toe. Men roerde 1 uur bij 70°C. Men bracht het reactiemengsel in een mengsel van 50 ml ijswater en 50 ml ethylacetaat. De resulterende organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd met n-hexaan gewassen en daarna gemengd met een mengsel van diisopropylether en n-hexaan. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd onder verkrijging van 1,8 g (opbrengst: 59,4%) 4-benzyloxy-2-nitrochlorobenzeen met smeltpunt 50-50,5°C.

50 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1520, 1475, 1350, 1300, 1235, 990.

(3) Men loste 880 mg 4-methoxyfenol op in 10 ml N,N-dimethylformamide. Daarbij voegde men 790 mg kalium-t-butanolaat. Daarna voegde men 1,7 g 4-benzyloxy-2-nitrochlorobenzeen toe. Men roerde het mengsel 1 uur bij 110-120°C. Men bracht het reactiemengsel in een mengsel van 50 ml ijswater en 50 ml ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men zuiverde het residu met kolomchromatografie (elueermiddel:

tolueen) onder verkrijging van 1,92 g 5-benzyloxy-2(4-methoxyfenoxy)nitrobenzeen.

Smeltpunt: 120–120,5°C (herkristalliseerd uit ethanol).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1485, 1245, 1225, 1210, 1195.

Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze:

5 5-Benzyloxy-2-(2-methoxyfenoxy)nitrobenzeen.

Smeltpunt: 80–81°C (herkristalliseerd uit ethanol).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1525, 1495, 1350, 1265, 1235, 1215, 1005.

(4) Men loste 1,8 g 5-benzyloxy-2-(4-methoxyfenoxy)nitrobenzeen op in 40 ml azijnzuur. Daarbij voegde men 200 mg 5% palladium-kool. Men hydrogeneerde het mengsel bij kamertemperatuur bij atmosferische druk. Na voltooiing van de reactie filterde men de katalysator af en destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men mengde het residu met 7 ml methyleenchloride en 1,10 ml pyridine ter verkrijging van een oplossing. Hierbij voegde men druppelsgewijze in 5 minuten bij 5–10°C 400 mg methaansulfonylchloride. Men roerde 1 uur bij dezelfde temperatuur. Men voegde 20 ml water en 20 ml chloroform toe. De resulterende organische laag werd afgescheiden en met 20 ml 2N zoutzuur en 200 ml water gewassen. De organische laag werd met 5% natriumhydroxideoplossing in water gemengd. De waterlaag werd afgescheiden en met 6N zoutzuur op pH 2 ingesteld. Hierbij voegde men 50 ml ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met waterrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men zuiverde het residu door kolomchromatografie [elueermiddel: een 10:1 mengsel van tolueen en ethylacetaat] onder verkrijging van 1,29 g (opbrengst: 81,6%) 3-methylsulfonylamino-4-(4-methoxyfenoxy)fenol.

Smeltpunt: 109–110,5°C (herkristalliseerd uit tolueen).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 1500, 1315, 1220, 1150.

Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze:

25 3-Methylsulfonylamino-4-(2-methoxyfenoxy)fenol.

Smeltpunt: 114–115°C (herkristalliseerd uit tolueen).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 3250, 1495, 1305, 1275, 1140.

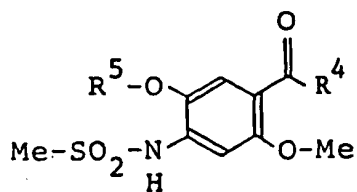
#### Referentievoorbeeld 8

30 (1) In 100 ml waterrij methyleenchloride loste men 10 g 3-methylsulfonylamino-4-fenoxyanisool en 2,81 g acetylchloride op. Hierbij voegde men in 5 minuten onder koeling met ijs 9,1 g aluminiumchloride. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men bracht het reactiemengsel in 100 ml ijswater. De resulterende organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met waterrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men herkristalliseerde het residu uit isopropylalcohol onder verkrijging van 9,83 g (opbrengst: 86%) methyl-4-methylsulfonylamino-2-methoxy-5-fenoxylketon met smeltpunt 108,5–110°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1640, 1600, 1490, 1330, 1210, 1155.

Men verkreeg de in tabel 9 vermelde verbindingen op dezelfde wijze.

TABEL 9



15

20

25

| R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Smeltpunt (°C) | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :                          |
|----------------|----------------|----------------|--|
| Me             |                | 106-107        | 3270, 1680, 1640, 1610, 1500, 1420, 1340, 1230       |
| Me             |                | Amorf poeder   | 3270, 1680, 1640, 1610                               |
| Et             |                | 104,8-105,6    | 3200, 1660, 1600, 1455, 1410, 1340, 1210, 1160, 1130 |

30 (2) Men loste 10,0 g methyl-4-methylsulfonylamino-2-methoxy-5-fenoxyfenylketon op in 100 ml methyleenchloride. Daarbij voegde men in 30 minuten onder ijskoeling 3,98 g aluminiumchloride in porties. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20-25°C. Men bracht het reactiemengsel in 100 ml ijswater. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk

35 afgedestilleerd. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit isopropylalcohol onder verkrijging van 8,8 g (opbrengst: 91,9%) methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-fenoxyfenylketon met smeltpunt 151-53°C.

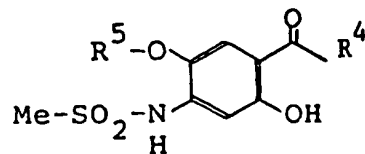
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3230, 1625, 1590, 1580, 1560, 1485.

Men verkreeg de in tabel 10 vermelde verbindingen op dezelfde wijze.

40



TABEL 10



10

| R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Smeltpunt (°C)               | IR (KBr) cm <sup>-1</sup>                                  |
|----------------|----------------|------------------------------|--|
| Me             |                | 153-154<br>[Ethanol]         | 3230, 1630, 1500,<br>1370, 1320, 1260,<br>1230             |
| Me             |                | 206-208<br>[azijnzuurnitri]l | 3240, 1620, 1480,<br>1420, 1330, 1310,<br>1220, 1155       |
| Et             |                | 151,4-152,4<br>[IPA]         | 3220, 1630, 1580,<br>1485, 1330, 1215,<br>1190, 1160, 1115 |

15

20

25

**Referentievoorbeeld 9**

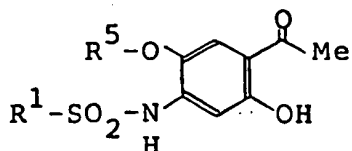
Men voegde 60 ml azijnzuuroplossing, die 40% boriumtrifluoride bevatte, toe aan 29,7 g

30 3-methylsulfonylamino-4-fenoxyfenol. Men roerde het mengsel 30 minuten bij 70-75°C. Men bracht het reactiemengsel in 500 ml water. Men filtreerde de resulterende kristallen af. Men herkristalliseerde de kristallen uit isopropylalcohol onder verkrijging van 2,85 g (opbrengst: 88,8%) methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-fenoxyfenylketon met smeltpunt 151-153°C.

Men verkreeg de in tabel 11 vermelde verbindingen op dezelfde wijze.

35

TABEL 11



10

| R <sup>1</sup> | R <sup>5</sup> | Smeltpunt (°C)     | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :                          |
|----------------|----------------|--------------------|--|
| Me             |                | 171-172<br>[IPA]   | 3250, 1635, 1610,<br>1500, 1420, 1370,<br>1340, 1265 |
| Me             |                | 148-149<br>[IPA]   | 3240, 1630, 1600,<br>1500, 1420, 1350,<br>1260, 1140 |
| Me             |                | 174-175<br>[IPA]   | 3240, 1625, 1500,<br>1425, 1340, 1200                |
| Me             |                | 179,5-180<br>[IPA] | 3275, 1640, 1500,<br>1420, 1375                      |
| Me             |                | 132-134<br>[IPA]   | 3225, 1630, 1480,<br>1420, 1325, 1310,<br>1220       |
| Me             |                | 131-133<br>[IPA]   | 3230, 1625, 1500,<br>1425, 1340, 1200,<br>1160       |

15

20

25

30

35

40

**Voorbeeld 1**

- 45 (1) Men loste 4 g natriumhydroxide op in 250 ml water. Daarin loste men 27,9 g 3-methylsulfonylamino-4-fenoxyfenol op. Daarbij voegde men een oplossing in water, die was verkregen door 10,9 g 3-chloorpropionzuur en 4 g natriumhydroxide in 30 ml water op te lossen. Men verwarmde het mengsel 30 minuten aan een terugvloeiakoeler. Het reactiemengsel werd met water gekoeld en met 4N zoutzuur op pH 8 ingesteld. Daarbij voegde men 70 ml ethylacetaat. De waterlaag werd afgescheiden, met 4N zoutzuur op pH
- 50 4 ingesteld en met 100 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De resulterende extracten werden met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd met diethylether gemengd. Men filtreerde de resulterende vaste stof af onder verkrijging van 8,1 g (opbrengst: 23,1%) 3-(3-methylsulfonylamino-4-fenoxyfenoxy)propionzuur met smeltpunt 145-149°C.
- 55 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3250, 1705, 1482, 1325, 1210, 1145.

(2) Men mengde 3,51 g 3-(3-methylsulfonylamino-4-fenoxyfenoxy)propionzuur en 70 g polyfosforzuur. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij 65-70°C. Men bracht het reactiemengsel in 300 ml ijswater. Men extraheerde

het resulterende mengsel met twee 200 ml porties ethylacetaat. De resulterende extracten werden gecombineerd met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. De resulterende kristallen werden herkristalliseerd uit methanol onder verkrijging van 18,7 g (opbrengst:

5 56,1%) 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 143–144°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1665, 1610, 1485, 1440, 1320, 1265, 1215, 1160, 1135

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,74 (2H, t, J = 6 Hz), 3,10 (3H, s), 4,53 (2H, t, J = 6 Hz), 6,91-7,49 (7H, m), 7,40 (1H, s).

(3) Bij 600 ml dioxan voegde men 3,33 g 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on en 3,40 g 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon. Men verwarmde het mengsel 12 uur aan een terugvloei-coeler. Na koeling met water filterde men het precipitaat af. Men destilleerde het filtraat onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel.

Men zuiverde het residu door kolomchromatografie (elueermiddel: 5:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 2,68 g (opbrengst: 81%) 7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 1].

Smeltpunt: 216,7–217,6°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitriël)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3110, 1620, 1585, 1560, 1485, 1465, 1440, 1320, 1140.

NMR ( $\text{CDCl}_3$  +  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,12 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 6 Hz), 6,98-7,53 (6H, m), 7,75 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 6 Hz), 9,20 (1H, bs).

20

#### Voorbeeld 2 (niet volgens de uitvinding)

(1) Men mengde 4,12 g 3-broom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 9,37 g zilvertetrafluorboraat en 100 ml methanol. Men verwarmde het mengsel 4 uur aan een terugvloei-coeler. Het reactiemengsel werd afgekoeld en gefiltreerd ter verwijdering van onoplosbare stoffen. Men destilleerde het filtraat onder verlaagde druk ter verwijdering van het oplosmiddel. Men zuiverde het residu door kolomchromatografie (elueermiddel: 5:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 1,27 g (opbrengst: 35%) 2,3-dihydro-3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 139–141°C (herkristalliseerd uit ethanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3230, 1680, 1610, 1490, 1450, 1330, 1260, 1210, 1150.

(2) Men mengde 3,63 g 2,3-dihydro-3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 3,41 g 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon en 150 ml dioxan. Men verwarmde het mengsel 48 uur aan een terugvloei-coeler. Het reactiemengsel werd gekoeld. Het resulterende precipitaat werd afgefiltreerd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men zuiverde het residu met kolomchromatografie (elueermiddel: 3:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 1,91 g (opbrengst: 52,9%) 3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 2].

Smeltpunt: 164–166°C (herkristalliseerd uit ethanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1480, 1460, 1330, 1260, 1215, 1175, 1140.

(3) Men behandelde 3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op dezelfde wijze als in referentievoorbeeld 4(2) onder verkrijging van 3-hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 3].

Smeltpunt: 170–173°C (herkristalliseerd uit isopropanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1480, 1470, 1340, 1265, 1210, 1150.

#### Voorbeeld 3

(1) In 31 ml methyleenchloride loste men 2,06 g 3-broom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on en 480 mg methylmercaptan op. Daarbij voegde men bij 0–5°C 2,02 g triethylamine. Men roerde het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur. Men bracht het reactiemengsel in 30 ml water.

De organische laag werd afgescheiden, met water gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men zuiverde het residu met kolomchromatografie (elueermiddel: 50:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 900 mg (opbrengst: 47,4%) 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 126–128°C (herkristalliseerd uit ethanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1690, 1610, 1480, 1440, 1340, 1260, 1220, 1160, 1140

(2) Men verwarmde 350 mg 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on en 1,08 g 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon 9 uur in 14 ml dioxan aan een terugvloei-coeler. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men zuiverde het residu door kolomchromatografie (elueermiddel: 10:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 160 mg (opbrengst: 45,7%)

7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 4].

Smeltpunt: 175–176°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitril)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1600, 1480, 1420, 1310, 1210, 1140

- 5 (3) Men liet 7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in equimolaire hoeveelheden met m-chloorperbenzoëzuur reageren onder verkrijging van 3-methylsulfinyl-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 5; niet volgens de uitvinding].

Smeltpunt: >250°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitril)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 1620, 1490, 1460, 1340, 1280, 1220, 1160, 1060.

- 10 (4) Men liet 1 mol 7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met 2 molen m-chloorperbenzoëzuur reageren onder verkrijging van 7-methylsulfonylamino-3-methylsulfonyl-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [verbinding 6; niet volgens de uitvinding]

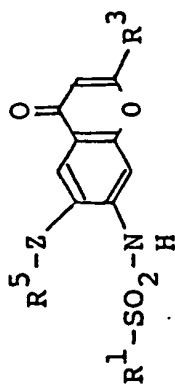
Smeltpunt: >250°C (herkristalliseerd uit azijnzuur- nitril)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 1640, 1620, 1480, 1460, 1340, 1310, 1290, 1220, 1160, 1140.

#### 15 Voorbeeld 4

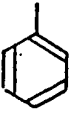
Men verkreeg de in tabellen 12–20 vermelde verbindingen op dezelfde wijze als in voorbeeld 1(3), voorbeeld 2(2) of voorbeeld 3(2).

TABEL 12

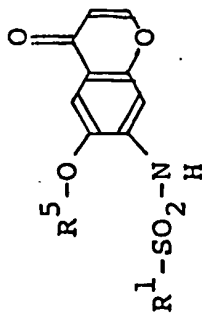


| No. | $R^1$    | $R^3$ | $R^5$ | Z | Smeltpunt(°C)                            | IR (KBr) $cm^{-1}$ :   | NMR $\delta$ :   |
|-----|----------|-------|-------|---|--|--|--|
| 7   | Et       | H     |       | O | 216-218<br>[Ethanol]                     | 3070, 1620<br>1582, 1490<br>1455, 1335<br>1200, 1155,<br>1138, | ( $CDCl_3$ + $d_6$ - DMSO)<br>1,37 (3H, t, J=7,2Hz),<br>3,25 (2H, q, J=7,2Hz),<br>6,22 (1H, d, J=6Hz),<br>7,01-7,47 (5H, m),<br>7,68 (1H, s), 7,76<br>(1H, s), 7,93 (1H, d,<br>J=6Hz), 9,21 (1H, bs) |
| 8   | - $CF_3$ | H     |       | O | 198-200<br>[Ethanol]                     | 3075, 1620,<br>1482, 1382,<br>1295, 1230,<br>1200, 1140        | ( $CDCl_3$ + $d_6$ - DMSO)<br>6.24 (1H, d, J=6Hz),<br>7.03-7.84 (7H, m),<br>8.02 (1H, d, J=6Hz)  |
| 9   | Me       | Me    |       | O | 186.5-187<br>[Ethyl-<br>acetaat/<br>IPE] | 3180, 1630,<br>1597, 1482,<br>1452                             | ( $d_6$ - DMSO)<br>2.38 (3H, s), 3.20<br>(3H, s), 6.15 (1H, s),<br>6.90-7.50 (6H, m),<br>7.65 (1H, s), 9.85<br>(1H, bs)  |

TABEL 12 (vervolg)

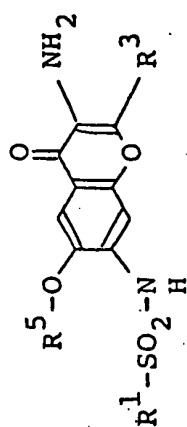
|    |    |   |   |        |                      |  |   |
|----|----|---|---|--------|----------------------|--|---|
| 12 | Me | H |  | N<br>H | 190-191<br>[Ethanol] | 3380, 1620,<br>1610, 1580,<br>1480, 1450,<br>1310, 1285,<br>1155, 1130 | — |
|----|----|---|---|--------|----------------------|--|---|

TABEL 13



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>5</sup> | Smeltpunt (°C)                    | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :                                |
|-----|----------------|----------------|-----------------------------------|--|
| 15  | Me             |                | 174.5-175.5<br>[Ethanol]          | 3070, 2825, 1620, 1495, 1460, 1335, 1290, 1150             |
| 16  | Me             |                | 212-213<br>[ Azijnzuurnitriil ]   | 3000, 2800, 1620, 1590, 1460, 1440, 1325, 1300, 1140       |
| 17  | Me             |                | 211-213                           | 3000, 2800, 1620, 1590, 1500, 1460, 1325, 1300, 1200, 1140 |
| 18  | Me             |                | 151-152<br>[Ethanol]              | 3180, 1640, 1620, 1455, 1330, 1295, 1155                   |
| 19  | Me             |                | 185-186<br>[ Azijnzuurnitriil ]   | 3070, 1615, 1475, 1450, 1320, 1285, 1205, 1145             |
| 20  | Me             |                | 140-141<br>[Ethanol-IPE]          | 3100, 1640, 1620, 1480, 1450, 1335, 1290, 1225, 1160       |
| 21  | Me             |                | 151-152<br>[50% waterige ethanol] | 3050, 1620, 1615, 1490, 1450, 1320, 1285, 1205, 1150       |

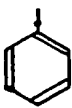
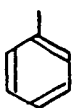
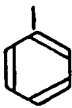
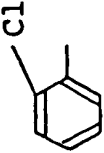

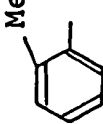

TABEL 14



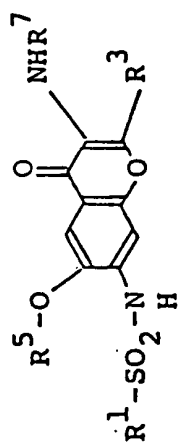
| No. | $R^1$ | $R^3$ | $R^5$ | Smeltpunt ( $^{\circ}C$ )          | IR (KBr) $cm^{-1}$ :  | NMR $\delta$ :   |
|-----|-------|-------|-------|------------------------------------|---|--|
| 23  | Me    | H     |       | 173-174<br>[Ethyl<br>acetaat -IPE] | 3440, 3350, 3150,<br>1610, 1580, 1560,<br>1490, 1465, 1330,<br>1260, 1155 | ( $CDCl_3$ )<br>3.14 (3H, s), 3.32 (2H,<br>bs), 7.05-7.90 (8H, m)  |
| 24  | Me    | H     |       | 207-208<br>[Ethanol]               | 3440, 3340, 3180,<br>1595, 1580, 1460,<br>1320, 1260, 1150                | ( $d_6$ -DMSO)<br>3.18 (3H, s), 5.5-6.8<br>(2H, br), 6.90-7.68 (4H,<br>m), 7.46 (1H, s), 7.64<br>(1H, s), 7.96 (1H, s) |
| 25  | Me    | H     |       | 204-206<br>[Ethanol]               | 3440, 3340, 3175,<br>1600, 1585, 1550,<br>1495, 1465, 1320,<br>1205, 1150 | ( $CDCl_3 + d_6$ -DMSO)<br>3.12 (3H, s), 3.12 (2H,<br>bs), 7.10-8.20 (8H, m)   |
| 26  | Me    | H     |       | 202-202,5<br>[Ethanol]             | 3440, 3340, 1620,<br>1605, 1575, 1555                                     | ( $d_6$ -DMSO)<br>3.20 (3H, s), 7.12-7.69<br>(4H, m), 7.61 (1H, s),<br>7.96 (1H, s)                                    |

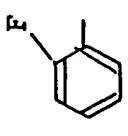
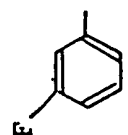
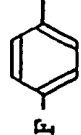


TABEL 14 (vervolg)


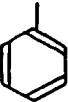
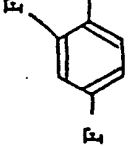
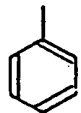
|    |                     |    |   |                                   |   |  |
|----|---------------------|----|---|-----------------------------------|---|--|
| 27 | Me                  | Me |    | 176.5-178<br>[Ethanol]            | 3320, 3080, 1615,<br>1580, 1550, 1480,<br>1460, 1320, 1260,<br>1215, 1145, 1120 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>2.38 (3H, s), 3.15 (3H,<br>s), 7.04-7.58 (7H, m)   |
| 28 | ClCH <sub>2</sub> - | H  |    | 207-209<br>[IPA]                  | 3450, 3350, 3160,<br>1600, 1570, 1555,<br>1480, 1460, 1335,<br>1200, 1155       | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>5.15 (2H, s), 5.5-6.8<br>(2H, br), 7.06-7.61<br>(5H, m), 7.31 (1H, s),<br>7.67 (1H, s), 7.96 (1H, s) |
| 29 | Et                  | H  |    | 208-209<br>[Ethanol]              | 3450, 3350, 3020,<br>1610, 1580, 1555,<br>1485, 1465                            | —  |
| 30 | Me                  | H  |    | 199-200<br>[Azijnzuur-<br>nitril] | 3450, 3350, 3100,<br>1620, 1580, 1470,<br>1330, 1260, 1150                      | —  |
| 31 | Me                  | H  |    | 215-217<br>[Azijnzuur-<br>nitril] | 3460, 3355, 3260,<br>1615, 1480, 1470,<br>1325, 1215, 1160                      | —  |
| 32 | Me                  | H  |  | 193-194<br>[Ethyl<br>acetaat]     | 3440, 3350, 3100,<br>1610, 1580, 1465,<br>1335, 1260, 1150                      | —  |
| 33 | Me                  | H  |  | 177-178<br>[Ethyl<br>acetaat]     | 3460, 3350, 3230,<br>1615, 1465, 1320,<br>1210, 1155                            | —  |

TABEL 15

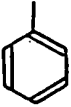
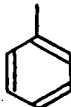
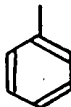
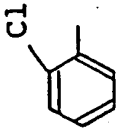


| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>7</sup> | Smeltpunt(°C)                       | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :  | NMR δ:   |
|-----|----------------|----------------|---|----------------|-------------------------------------|--|--|
| 34  | Me             | H              |    | CHO            | 256-257<br>[Aziijnzuur-nitriil]     | 3380, 3300,<br>1690, 1620,<br>1605, 1460,<br>1335, 1145                | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.26 (3H, s), 7.10-7.70<br>(5H, m), 7.73 (1H, s),<br>8.36 (1H, s), 9.28<br>(1H, s), 9.77 (1H, s),<br>10.16 (1H, s)                   |
| 35  | Me             | H              |    | CHO            | 231.5-232.5<br>[Aziijnzuur-nitriil] | 3350, 3250,<br>1670, 1600,<br>1455, 1325,<br>1250, 1145,<br>1120       | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.23 (3H, s), 6.92-<br>7.55 (4H, m), 7.48<br>(1H, s), 7.74 (1H, s),<br>8.37 (1H, s), 9.29<br>(1H, s), 9.80 (1H, s),<br>10.08 (1H, s) |
| 36  | Me             | H              |  | CHO            | 237-238<br>[Aziijnzuur-nitriil]     | 3340, 3265,<br>1685, 1620,<br>1600, 1495,<br>1460, 1330,<br>1195, 1140 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.24 (3H, s), 7.10-<br>7.65 (5H, m), 7.71<br>(1H, s), 8.35 (1H, s),<br>9.28 (1H, s), 9.77<br>(1H, s), 10.04 (1H, s)                  |


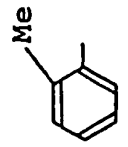

TABEL 15 (vervolg)

|    |                     |    |   |     |                                    |  |  |
|----|---------------------|----|---|-----|------------------------------------|--|--|
| 37 | Me                  | Me |    | CHO | 205-208<br>[Ethanol]               | 3300, 3150,<br>1665, 1630,<br>1620, 1460,<br>1350, 1320,<br>1205, 1155 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>2.34 (3H, s), 3.21<br>(3H, s), 7.07-7.69<br>(5H, m), 7.28 (1H, s),<br>7.69 (1H, s), 8.20<br>(1H, s), 9.35 (1H, s),<br>9.99 (1H, s)   |
| 38 | Me                  | H  |    | AC  | 254-256<br>[ Azijnzuur-<br>nitril] | 3295, 1665,<br>1615, 1610,<br>1490, 1460,<br>1340, 1210,<br>1200, 1160 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>2.12 (3H, s), 3.22<br>(3H, s), 7.05-7.61<br>(5H, m), 7.35 (1H, s),<br>7.71 (1H, s), 9.18<br>(1H, s), 9.18 (1H, s),<br>9.99 (1H, s)   |
| 39 | Me                  | H  |    | CHO | 240-241<br>[Azijnzuur-<br>nitril]  | 3365, 3300,<br>1685, 1620,<br>1605, 1525,<br>1500, 1460                | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.23 (3H, s), 7.19-<br>7.67 (4H, m), 7.72<br>(1H, s), 8.35 (1H, s),<br>9.28 (1H, s), 9.75<br>(1H, s), 10.13 (1H, s)                  |
| 40 | ClCH <sub>2</sub> - | H  |  | CHO | 239-241<br>[ Azijnzuur-<br>nitril] | 3350, 3270,<br>1685, 1615,<br>1600, 1480,<br>1460, 1340,<br>1200, 1160 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>5.22 (2H, s), 7.12-<br>7.64 (5H, m), 7.34<br>(1H, s), 7.78 (1H, s),<br>8.37 (1H, s), 9.30<br>(1H, s), 9.77 (1H, s),<br>10.5 (1H, bs) |

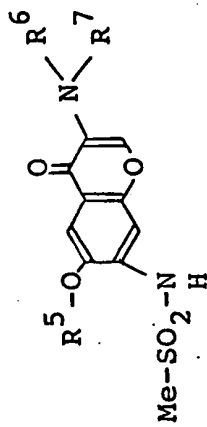
TABEL 15 (vervolg)

|    |                  |   |   |  |                                    |  |  |
|----|------------------|---|---|--|------------------------------------|--|--|
| 41 | Me               | H |    | CO-<br> <br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub><br> <br>COOH | 253.5-254                          | 3350, 3260,<br>3125, 1725,<br>1675, 1610,<br>1590                | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.21 (3H, s), 3.21<br>(4H, s), 7.11-7.49<br>(6H, m), 7.71 (1H, s),<br>9.19 (1H, s), 9.27<br>(1H, s), 10.0 (1H, bs)   |
| 42 | Et               | H |    | CHO  | 226-227<br>[Aziijnzuur-<br>nitril] | 3275, 1685,<br>1610, 1530,<br>1485, 1460                         | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>1.26 (3H; t, J=7Hz),<br>3.32 (2H, q, J=7Hz),<br>7.08-7.62 (5H, m),<br>7.38 (1H, s), 7.71<br>(1H, s), 8.35 (1H, s),<br>9.27 (1H, s), 9.77<br>(1H, s), 10.04 (1H, s) |
| 43 | -CF <sub>3</sub> | H |    | CHO  | 211-212<br>[Ethanol]               | 3270, 1680,<br>1615, 1480,<br>1455, 1380,<br>1235, 1200,<br>1135 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>6.94-7.55 (5H, m),<br>7.33 (1H, s), 7.65<br>(1H, s), 8.34 (1H, s),<br>9.23 (1H, s), 10.12<br>(1H, bs)  |
| 44 | Me               | H |  | CHO  | 241-242<br>[Ethanol]               | 3350, 3270,<br>1680, 1620,<br>1600, 1455,<br>1330, 1150          | —  |

TABEL 15 (vervolg)

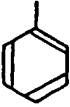
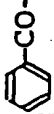
|    |    |   |   |     |                                    |  |   |
|----|----|---|---|-----|------------------------------------|--|---|
| 45 | Me | H |  | CHO | 254-255<br>[Aziijnzuur-<br>nitril] | 3275, 1660,<br>1610, 1480,<br>1450, 1330,<br>1210                | — |
| 46 | Me | H |  | CHO | 215-217<br>[Aziijnzuur-<br>nitril] | 3325, 3280,<br>1685, 1620,<br>1485, 1455,<br>1335, 1260,<br>1155 | — |
| 47 | Me | H |  | CHO | 244-245<br>[Aziijnzuur-<br>nitril] | 3290, 1670,<br>1620, 1485,<br>1450, 1340,<br>1215, 1160          | — |

TABEL 16

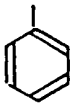
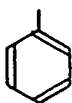
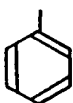
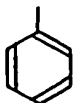
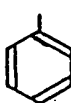


| No. | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | Smeltpunt(°C)          | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :                                | NMR δ:   |
|-----|----------------|----------------|----------------|------------------------|--|--|
| 48  |                | Me             | CHO            | 171-172.5<br>[Ethanol] | 1660, 1640, 1620,<br>1490, 1460, 1330,<br>1270, 1160       | (CDCl <sub>3</sub> )<br>3.18 (6H, s), 7.10-7.70 (5H, m),<br>7.47 (1H, s), 7.82 (1H, s),<br>7.94 (1H, s), 8.11 (1H, s)  |
| 49  |                | Me             | CHO            | 184-186<br>[Ethanol]   | 1655, 1625, 1610,<br>1490, 1455, 1330,<br>1270, 1200, 1155 | (CDCl <sub>3</sub> )<br>3.18 (6H, s), 7.05-7.70 (5H, m),<br>7.51 (1H, s), 7.78 (1H, s),<br>7.94 (1H, s), 8.12 (1H, s)  |
| 50  |                | Et             | CHO            | 189-190<br>[Ethanol]   | 1650, 1620, 1490,<br>1460, 1320, 1160                      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.11 (3H, t, J=8Hz), 3.16 (3H,<br>s), 3.73 (2H, q, J=8Hz), 6.80-<br>7.60 (6H, m), 7.57 (1H, s),<br>7.80 (1H, s), 7.91 (1H, s),<br>8.05 (1H, s) |
| 51  |                | Me             | Ac             | 183-185<br>[Ethanol]   | 1650, 1610, 1495,<br>1455, 1330, 1270,<br>1155             | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.95 (3H, s), 3.17 (6H, s),<br>6.80-7.70 (6H, m), 7.59 (1H, s),<br>7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s)  |

TABEL 16 (vervolg)

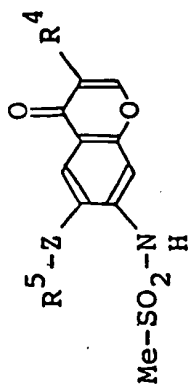
|    |   |   |     |                                     |   |  |
|----|---|---|-----|-------------------------------------|---|--|
| 54 |  |  | CHO | 243-244.5<br>[Azijnzuur-<br>nitril] | 3360, 3440, 1658,<br>1620, 1610, 1520,<br>1450, 1330, 1210,<br>1150 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.24 (3H, s), 7.07-7.65 (8H, m),<br>7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s),<br>7.87-8.03 (2H, m), 9.11 (1H, s),<br>9.32 (1H, s), 10.05 (1H, s) |
|----|---|---|-----|-------------------------------------|---|--|

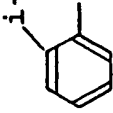
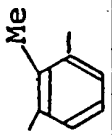
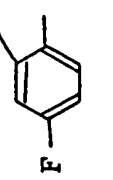
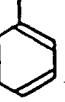
TABEL 17

|    |                  |                    |   |                         |  |
|----|------------------|--------------------|---|-------------------------|--|
| 61 | Me               | -CONH <sub>2</sub> |  | 248-249<br>[Azi.jnzuur] | 3310, 3260, 1685, 1620,<br>1485, 1450, 1380, 1330,<br>1205, 1155 |
| 62 | H                | -CONMe<br>H        |  | 255-256<br>[Ethanol]    | 3250, 1680, 1610, 1540,<br>1480, 1450, 1325, 1150                |
| 69 | -CF <sub>3</sub> | H                  |  | 216-217<br>[IPA]        | 3275, 3050, 1665, 1620,<br>1490, 1460, 1335, 1220,<br>1165       |
| 70 | Et               | H                  |  | 187, 5-188, 5<br>[IPA]  | 3190, 1625, 1450, 1335,<br>1150                                  |
| 71 | -i-Pr            | H                  |  | 163-165<br>[IPA]        | 3260, 1650, 1630, 1485,<br>1455, 1330, 1215, 1145                |

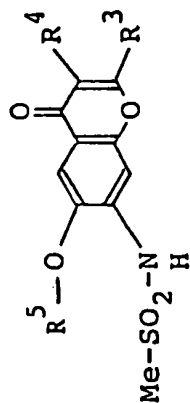


TABEL 18



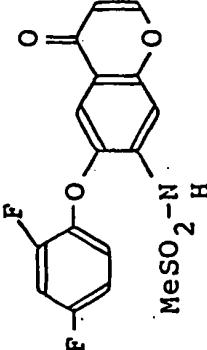
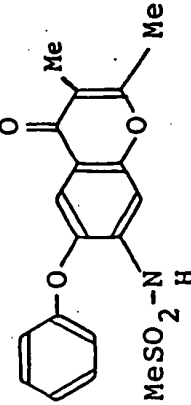
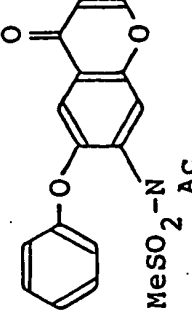
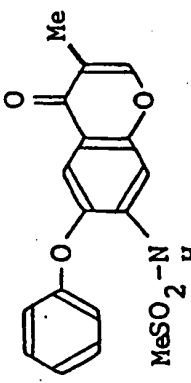
| NO. | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Z | Smeltpunt (°C)                   | IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :                                |
|-----|----------------|---|---|----------------------------------|--|
| 78  | H              |    | O | 181, 5-183, 5<br>[Ethanol]       | 3250, 1640, 1620, 1480,<br>1450, 1330, 1300, 1220,<br>1160 |
| 79  | H              |    | O | 157-158<br>[Ethanol]             | 3150, 1640, 1620, 1450,<br>1335, 1295, 1160                |
| 80  | H              |    | O | 160-161<br>[Ethanol]             | 3120, 1615, 1610, 1590,<br>1485, 1450, 1335, 1295,<br>1155 |
| 81  | H              |  | S | 167, 5-169<br>[2-Methoxyethanol] | 3050, 1625, 1605, 1465,<br>1440, 1335, 1160, 1135          |

TABEL 18 (vervolg)

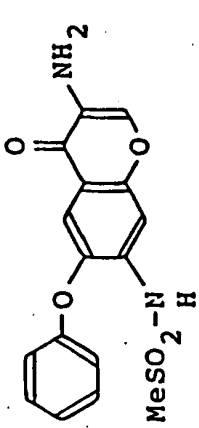
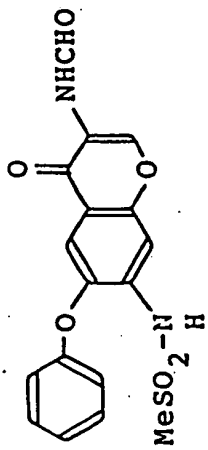
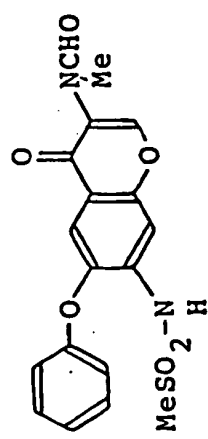
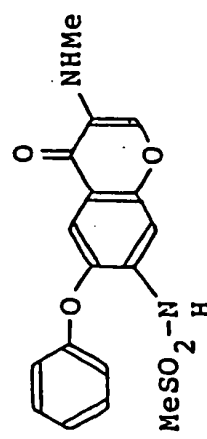


|    |            |  |   |                                |  |
|----|------------|--|---|--------------------------------|--|
| 86 | -NCHO<br>H |  | O | 225-226<br>[Ethanol]           | 3270, 1620, 1605, 1455,<br>1325, 1150                      |
| 87 | -NCHO<br>H |  | O | 235-236<br>[Azijnzuurnitriil]  | 3250, 1680, 1610, 1480,<br>1450, 1330, 1180, 1155          |
| 88 | -NCHO<br>H |  | S | >250<br>[Azijnzuurnitriil-DMF] | 3270, 1620, 1600, 1440,<br>1325, 1150                      |
| 89 | -NAC<br>H  |  | O | 233-234<br>[Azijnzuurnitriil]  | 3300, 1675, 1605, 1490,<br>1455, 1330, 1260, 1200,<br>1155 |

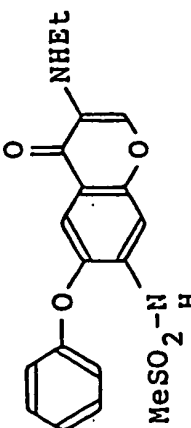
TABEL 19

| No. | Beoogde verbinding  | Smeltpunt (°C)                          | IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :  | NMR $\delta$ :   |
|-----|---|---|--|--|
| 94  | <br><chem>CO(=O)Nc1cc(OC2=CC=C(F)O2)c3ccccc13</chem>           | 182, 2-<br>182, 8<br>[Ethyl<br>acetate] | 3200, 3090,<br>1635, 1500,<br>1480                                       | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3,26(3H, s), 6,28(1H, d,<br>J=6Hz), 7,18(1H, s), 7,71(H)<br>7,20-7.66(3H, m), 8,25(1H,<br>d, J=6Hz), 10,09(1H, bs) |
| 95  | <br><chem>CO(=O)Nc1cc(OC2=CC=C(C)O2)c3ccccc13</chem>           | 224, 6-225, 6<br>[Ethyl<br>acetate]     | 3200, 1125,<br>1605<br>1460, 1355,<br>1340, 1260,<br>1220, 1200,<br>1155 | (CDCl <sub>3</sub> )<br>2,01(3H, s), 2,39(3H, s), 3,10<br>(3H, s), 6,93-7,42(6H, m), 7,67<br>(1H, s), 7,59(1H, s)                            |
| 96  | <br><chem>CC(=O)Oc1cc(OC2=CC=C(S(=O)(=O)N)O2)c3ccccc13</chem> | 166-169<br>[Ethanol]                    | 1700, 1640,<br>1620, 1480,<br>1445, 1360,<br>1295, 1155                  | (CDCl <sub>3</sub> )<br>2,12(3H, s), 3,40(3H, s),<br>6,30(1H, d, J=6Hz),<br>7,11-7,63(7H, m), 7,86(1H,<br>d, J=6Hz),                         |
| 97  | <br><chem>CO(=O)Nc1cc(OC2=CC=C(C)O2)c3ccccc13</chem>         | 164-165<br>[IPA]                        | 1630, 1605,<br>1485, 1460,<br>1340, 1160                                 | —  |

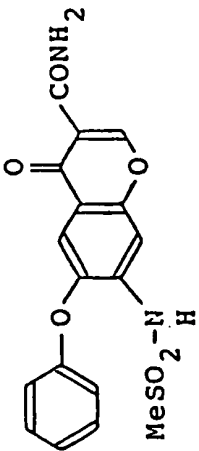
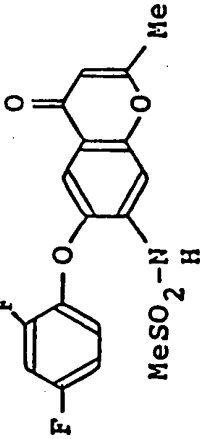
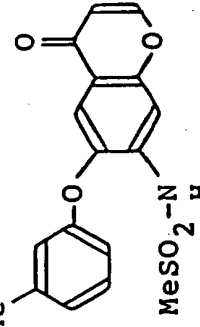
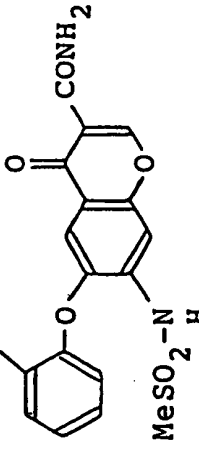
TABEL 19 (vervolg)

|     |   |                                     |   |  |
|-----|---|-------------------------------------|---|--|
| 98  |    | 162-163<br>/ ethanol-1,7            | 3440, 3330,<br>3180, 1600,<br>1580, 1550,<br>1480, 1465,<br>1330, 1205,<br>1150       | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.19(3H, s), 5.50-7.00<br>(2H, br), 7.04-7.49(5H, m),<br>7.35(1H, s), 7.62(1H, s),<br>7.94(1H, s)                              |
| 99  |    | 236-238<br>/ azijnzuur-<br>nitril,7 | 3340, 3260,<br>1680, 1615,<br>1600, 1485,<br>1460, 1340,<br>1210, 1150,               | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.24(3H, s), 7.09-7.62<br>(5H, m), 7.35(1H, s),<br>7.72(1H, s), 8.36(1H, s),<br>9.28(1H, s), 9.79(1H, s),<br>10.04(1H, s)      |
| 100 |   | 185-186<br>/ azijnzuur-<br>nitril,7 | 1655, 1625,<br>1610, 1490,<br>1330, 1275,<br>1160                                     | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>3.04(3H, s), 3.24(3H, s),<br>7.09-7.62(5H, m), 7.34(1H,<br>s), 7.76(1H, s), 8.09(1H,<br>s), 8.63(1H, s), 10.07<br>(1H, s)      |
| 101 |  | 192.5-<br>193<br>/ ethanol-1,7      | 3350, 3100,<br>1600, 1585,<br>1560, 1480,<br>1415, 1330,<br>1275, 1210,<br>1200, 1140 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>2.62 3H, s), 3.20(3H, s),<br>4.50-5.20(1H, br), 7.07-<br>7.50(5H, m), 7.34(1H, s),<br>7.63(1H, s), 7.67(1H, s),<br>9.88(1H, s) |

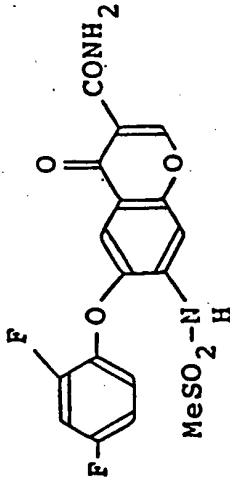
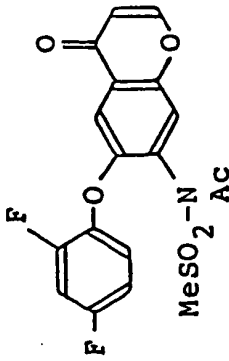
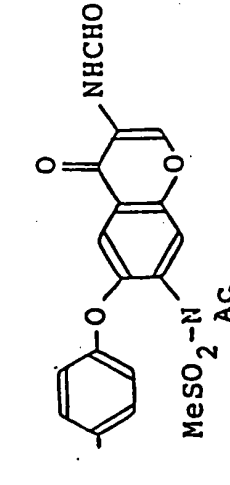
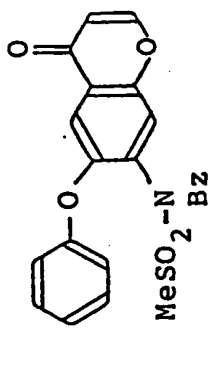
TABEL 19 (vervolg)

|     |   |                      |   |   |
|-----|---|----------------------|---|---|
| 102 |  | 221-222<br>[Ethanol] | 3340, 3100,<br>1580, 1555,<br>1480, 1420,<br>1215, 1140 | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.29(3H, t, J=8Hz), 3.00<br>(2H, t, J=8Hz), 3.11(3H,<br>s), 6.70-8.00(7H, m),<br>7.64 (1H, s),<br>7.70(1H, s) |
|-----|---|----------------------|---|---|

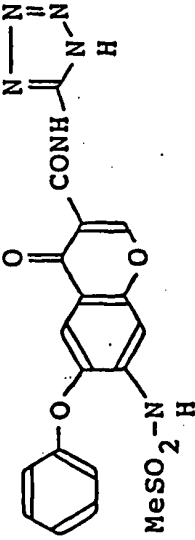
TABEL 20

|     |   |                              |  |
|-----|---|------------------------------|--|
| 122 |    | >250<br>[Azijnzuur]          | 3350, 1705,<br>1020, 1585,<br>1485, 1460,<br>1340, 1160                |
| 133 |    | 180-181<br>[IPA]             | 3100, 1640,<br>1605, 1500,<br>1460, 1390,<br>1360, 1160,<br>1140       |
| 152 |   | 183.5-184.5<br>[Ethanol-DMF] | 3170, 1620,<br>1455, 1330,<br>1160, 1140                               |
| 157 |  | 249-251<br>[Azijnzuur]       | 3330, 3260,<br>3150, 1695,<br>1620, 1490,<br>1455, 1330,<br>1285, 1155 |

TABEL 20 (vervolg)

|     |   |                                  |   |
|-----|---|----------------------------------|---|
| 158 |    | > 250<br>/azijnzuurnitriil/      | 3380, 3340,<br>1720, 1670,<br>1660, 1620,<br>1500, 1465,<br>1335, 1300,<br>1155       |
| 162 |    | 176-178<br>[IPA]                 | 1705, 1640,<br>1620, 1440,<br>1335, 1295,<br>1245, 1165                               |
| 163 |   | 237-239<br>/azijnzuurnitriil/    | 3320, 1705,<br>1685, 1610,<br>1520, 1485,<br>1440, 1345,<br>1240, 1215,<br>1190, 1160 |
| 164 |  | 164-165.5<br>[Ethyl-<br>acetaat] | 1685, 1650,<br>1610, 1475,<br>1435, 1360,<br>1285, 1260,<br>1200, 1160                |

TABEL 20 (vervolg)

|     |  |                    |  |
|-----|--|--------------------|--|
| 168 | <br><chem>NS(=O)(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc2c(=O)c3ccn(c3=O)C(=O)NN</chem> | > 250<br>[Ethanol] | 3350, 1680,<br>1620, 1580,<br>1495, 1465,<br>1310, 1220,<br>1170 |
|-----|--|--------------------|--|



*Voorbeeld 5*

- (1) (niet volgens de uitvinding). Men loste 3 g 4-(2,4-difluorfenoxy)-3-methylsulfonylaminofenol op in 15 ml N,N-dimethylformamide. Men voegde 420 mg natriumhydride (zuiverheid: 60%) toe. Men roerde het mengsel 20 minuten bij 20–25°C. Daarna voegde men druppelsgewijze in ongeveer 5 minuten 0,88 g methylpropionaat zodanig toe, dat de reactietemperatuur 40°C bleef. Men roerde het mengsel 30 minuten bij 30–40°C. Na voltooiing van de reactie voegde men 50 ml water en 50 ml ethylacetaat toe. Men stelde het resulterende mengsel met 4N zoutzuur in op pH 4. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af en zuiverde het residu door kolomchromatografie (elueermiddel: 20:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 1,2 g (opbrengst: 31,6%) methyl-trans-3-[4-(2,4-difluorfenoxy)-3-methylsulfonylaminofen oxy]acrylaat.

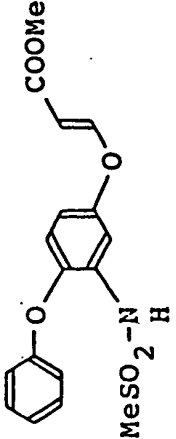
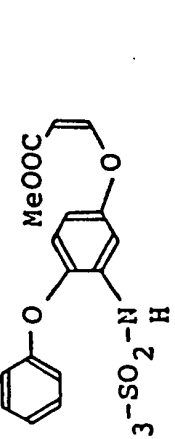
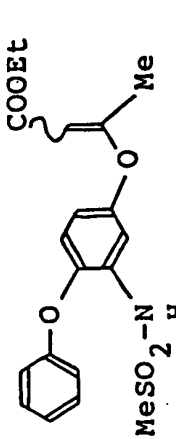
Smeltpunt: 98,5–98,9°C (herkristalliseerd uit ethylacetaat-diisopropylether).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3180, 1700, 1645, 1600, 1485, 1335

- NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 3,73 (3H, s), 5,55 (1H, d, J = 12 Hz), 6,70–7,40 (7H, m), 7,70 (1H, d, J = 12 Hz).

Men verkreeg de in tabel 21 vermelde verbindingen op dezelfde wijze.

TABEL 21

| Beoogde verbinding  | Smeltpunt<br>(°C)         | IR (KBr)<br>cm <sup>-1</sup> :   | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ:   |
|---|---------------------------|--|---|
|  <p>MeSO<sub>2</sub>-NH</p>              | 101-103<br>[Ethyl<br>IPE] | 3250, 1700,<br>1645, 1607,<br>1490, 1340,<br>1220, 1163,<br>1145, 1120 | 3,01(3H, s), 3,73(3H, s),<br>5,50(1H, d, J=12Hz),<br>6,60-7,40(9H, m), 7,70<br>(1H, d, J=12Hz)              |
|  <p>CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH</p> | 140-143<br>[Ethyl<br>IPE] | 3060, 1695,<br>1640, 1485,<br>1378, 1230,<br>1205, 1190,<br>1160, 1140 | 3,37(3H, s),<br>5,20(1H, d, J=6Hz),<br>6,72-7,42(10H, m)  |
|  <p>MeSO<sub>2</sub>-NH</p>             | 90,5-91,1<br>[IPE]        | 3250, 1700,<br>1620, 1495,<br>1405                                     | 1,23(3H, t, J=7Hz),<br>2,46(3H, s), 3,00(3H, s),<br>4,11(2H, q, J=7Hz),<br>4,95(1H, s),<br>6,55-7,55(9H, m) |

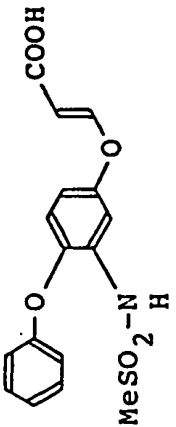
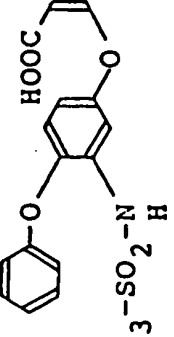
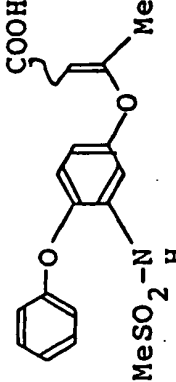
(2) (niet volgens de uitvinding). Men voegde 24 ml 1N natriumhydroxideoplossing in water toe aan 1,2 g methyl-trans-3-[4-(2,4-difluorfenoxy)-3-methylsulfonylaminofenoxy]acrylaat. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men voegde 30 ml ethylacetaat toe. Men stelde het resulterende mengsel met 4N zoutzuur in op pH 4. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in 5 water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af onder verkrijging van 1,0 g (opbrengst: 87,0%) olieachtig trans-3-[4-(2,4-difluorfenoxy)-3-methylsulfonylaminofenoxy]acrylzuur.

IR (netto)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1690, 1600, 1485

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 5,52 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 6,70–7,04 (7H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 12$  Hz)

10 Men verkreeg de in tabel 22 vermelde verbindingen op dezelfde wijze.

TABEL 22

| Beoogde verbinding   | Smelt-punt (°C)                   | IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :                    | NMR $\delta$ :  |
|--|-----------------------------------|--|---|
|  <p>MeSO<sub>2</sub>-N H</p>              | 110-111 (ontl.)                   | 3250, 1670, 1635, 1600, 1490, 1343, 1190, 1155 | (d <sub>6</sub> -DMSO)<br>2.99(3H, s), 5.40(1H, d, J=12Hz), 6.84-7.56(8H, m), 7.70(1H, d, J=12Hz), 8.40(1H, bs) |
|  <p>CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-N H</p> | 190-193 [Ethyl-acetaat]           | 3150, 1680, 1625, 1490, 1230, 1210, 1185       | (CDCl <sub>3</sub> +d <sub>6</sub> -DMSO)<br>5.15(1H, d, J=6Hz), 6.75-7.58(9H, m)                               |
|  <p>MeSO<sub>2</sub>-N H</p>             | 153, 6-154, 1 [Ethyl-acetaat IPE] | 1680, 1600, 1490, 1330                         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>2.47(3H, s), 3.02(3H, s), 4.94(1H, s), 6.55-7.55(9H, m)                                 |

(3) Men voegde 30 g polyfosforzuur toe aan 1,0 g trans-3-[4-(2,4-difluorfenoxy)-3-methylsulfonylamino]acrylzuur. Men roerde het mengsel 1 uur bij 55–65°C. Men bracht het reactiemengsel in 200 ml ijswater. Men voegde 50 ml ethylacetaat toe. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met water  
5 magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men zuiverde het residu door kolomchromatografie (elueermiddel: 5:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 0,4 g (opbrengst: 42,0%) 6-(2,4-difluorfenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 94).

Smeltpunt: 182,2–182,8°C (herkristalliseerd uit ethylacetaat).

10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 3090, 1635, 1500, 1480

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,26 (3H, s), 6,28 (1H, d, J = 6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,20–7,66 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 6 Hz), 10,09 (1H, bs).

#### Voorbeeld 6

15 In 70 ml toluen suspendeerde men 3,4 g methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-fenoxyfenylketon. Daarbij voegde men 17 ml ethylformiaat. Voorts voegde men nog 3,4 g natriumhydride (zuiverheid: 60%) in 20 minuten in porties toe. Men verwarmde het mengsel 5 uur aan een terugvloei-coeler. Men bracht het reactiemengsel in 300 ml ijswater. De waterlaag werd afgescheiden en met 4N zoutzuur op pH 4 ingesteld. Het mengsel werd daarna geëxtraheerd met twee 100 ml porties ethylacetaat. De extracten werden  
20 gecombineerd en onder verlaagde druk gedestilleerd ter verwijdering van het oplosmiddel. Men loste het residu op in 20 ml azijnzuur. Men voegde 1 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Men verwarmde het mengsel 30 minuten op 50–60°C. Men voegde 200 ml water toe. Men extraheerde het resulterende mengsel met 200 ml ethylacetaat. Het extract werd met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met water  
25 onder verlaagde druk af. Men herkristalliseerde het residu uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 2,28 g (opbrengst 65%) 7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 216,7–217,6°C (verbinding 1).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3110, 1620, 1585, 1560, 1485, 1465, 1440, 1320, 1140.

#### 30 Voorbeeld 7

Men mengde 3,21 g methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-fenoxyfenylketon, 5,45 g azijnzuuranhydride en 4,1 g natriumacetaat. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij 130–140°C. Men koelde het reactiemengsel tot kamertemperatuur. Men voegde 200 ml ethylacetaat en 100 ml water toe. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen  
35 en met water vrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men herkristalliseerde het residu uit ethylacetaat-diisopropylether onder verkrijging van 860 mg (opbrengst: 25%) 2-methyl-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met een smeltpunt van 186,5–187°C (verbinding 9).

#### 40 Voorbeeld 8

In 16 ml ethylorthoformiaat suspendeerde men 3,21 g methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-fenoxyfenylketon.

Bij het met ijs gekoelde mengsel voegde men druppelsgewijze in 10 minuten 2,15 g 70% perchloorzuuroplossing in water. Men roerde 30 minuten bij 20–25°C. Men voegde 50 ml diethylether toe. Men filtreerde  
45 de resulterende kristallen af. Men mengde de kristallen met 50 ml water en verwarmde het mengsel 2 minuten aan een terugvloei-coeler en koelde het daarna tot kamertemperatuur af. Men filtreerde de resulterende kristallen af en herkristalliseerde uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 2,90 g (opbrengst: 87,6%) 7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 1).

De eigenschappen (smeltpunt, IR en NMR) van deze verbinding kwamen overeen met die van de in  
50 voorbeeld 1(3) verkregen verbinding.

#### Voorbeeld 9

Men voegde 1,06 ml azijnzuuranhydride bij 2,0 g methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-(2,4-difluorfenoxy)fenylketon en 550 ml natriumacetaat. Men verwarmde het mengsel 1 uur aan een terugvloei-  
55 koeler. Men bracht het reactiemengsel in een mengsel van 50 ml ethylacetaat en 50 ml water. De organische laag werd afgescheiden en met water gewassen. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd in 20 ml ethanol opgelost. Daarbij voegde men 12 ml 1N natriumhydroxide-

oplossing in water. Men verwarmde het mengsel 10 minuten aan een terugvloei-coeler. Men bracht het reactiemengsel in een mengsel van 50 ml ethylacetaat en 50 ml water. Men stelde het resulterende mengsel op pH 2,0 in met 4N zoutzuur. De organische laag werd afgescheiden, met water gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd door kolomchromatografie gezuiverd (elueermiddel: 10:1 mengsel van toluen en ethylacetaat) onder verkrijging van 300 mg (opbrengst: 14,4%) 7-methylsulfonylamino-2-methyl-6-(2,4-difluorenoxy)-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 133).

Smeltpunt: 180–181°C (herkristalliseerd uit isopropylalcohol).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 1640, 1605, 1500, 1460, 1390, 1360, 1160, 1140.

10

#### Voorbeeld 10

(1) Men loste 8,0 g natriumhydroxide op in 240 ml water. In deze oplossing loste men 24,3 g 3-acetylamino-4-fenoxyfenol op. Daarbij voegde men 10,9 g 3-chloorpropionzuur. Men verwarmde het mengsel 30 minuten aan een terugvloei-coeler. Men koelde het reactiemengsel met water. Men filterde de resulterende kristallen af. Het filtraat werd op pH 9 ingesteld met 4N zoutzuur en gewassen met twee 50 ml porties ethylacetaat. De waterlaag werd afgescheiden, op pH 4 ingesteld op 4N zoutzuur en met 200 ml ethylacetaat geëxtraheerd. Het extract (de organische laag) werd met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. De resulterende kristallen werden met diethylether gemengd. De resulterende kristallen werden afgefilterd onder verkrijging van 10,0 g (opbrengst: 31,7%) 3-(3-acetylamino-4-fenoxyfenoxy)-propionzuur met smeltpunt 138–140°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1730, 1630, 1590, 1540, 1475, 1425, 1220

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6 Hz), 6,50–7,92 (7H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,22 (1H, bs).

25 (2) Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze als in voorbeeld 1(2).

7-acetylamino-2,3-dihydro-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 214–215°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitriël-ethylacetaat).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3305, 1700, 1665, 1615, 1590, 1520, 1438, 1270, 1245, 1220

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz), 4,49 (2H, t, J = 6 Hz), 6,75–7,54 (5H, m),

30 7,19 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,32 (1H, bs).

(3) Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze als in voorbeeld 1(3).

7-acetylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 233–235°C (herkristalliseerd uit chloroform-ethanol).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3060, 1695, 1635, 1510, 1435, 1303, 1245, 1210

35 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 6 Hz), 7,10–7,63 (6H, m), 8,21 (1H, d, J = 6 Hz), 8,53 (1H, s), 9,91 (1H, bs).

(4) Men loste 2,95 g 7-acetylamino-6-fenoxy-4H-1 benzopyran-4-on op in 30 ml N,N-dimethylformamide.

Daarbij voegde men onder koeling met ijs 440 mg natriumhydride (zuiverheid: 60%). Men roerde het

mengsel bij dezelfde temperatuur totdat de waterstofgasontwikkeling stopte. Daarna voegde men druppels-

40 gewijze 1,26 g methaansulfonylchloride toe. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men voegde 200 ml water en 200 ml ethylacetaat toe. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd.

Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen

45 uit ethanol onder verkrijging van 3,22 g (opbrengst: 86,1%) 7-(N-acetyl-N-methylsulfonylamino)-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 166–169°C (verbinding 96).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1640, 1620, 1480, 1445, 1360, 1295, 1155

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,30 (1H, d, J = 6 Hz), 7,11–7,63 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 6 Hz).

#### 50 Voorbeeld 11

Men loste 2,95 g 7-acetylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op in 30 ml N,N-dimethylformamide. Men

voegde 1,35 g kalium-t-butanolaat onder ijskoeling toe. Men roerde het mengsel 30 minuten bij dezelfde

temperatuur. Daarna voegde men druppelsgewijze 1,55 g ethaansulfonylchloride toe. Men roerde het

mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men voegde 200 ml water en 200 ml ethylacetaat toe. De organische laag werd

55 afgescheiden, het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. De resulterende kristallen werden gemengd met 20 ml 1N natriumhydroxideoplossing in water en 10 ml ethanol. Men verwarmde het mengsel

2 uur aan een terugvloei-coeler. Men voegde 100 ml water en 100 ml ethylacetaat toe. Men stelde het

mengsel in op pH 4 met 4N zoutzuur. De organische laag werd afgescheiden. De laag werd met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water in deze volgorde gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (elueermiddel: een mengsel van 5:1 toluen en ethylacetaat) onder verkrijging

5 van 0,75 g (opbrengst: 21,7%) 7-ethylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 7).

Smeltpunt: 216–218°C (herkristalliseerd uit ethanol)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3070, 1620, 1582, 1490, 1455, 1335, 1200, 1155, 1138

NMR ( $\text{CDCl}_3 + d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,25 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 6,22 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 7,01–7,47 (5H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 9,21 (1H, bs).

10

#### Voorbeeld 12

(1) Men loste 6,7 g 4-methoxy-2-methylsulfonylamino-phenol op in 60 ml methyleenchloride. Daarbij voegde men 7,3 g acetylchloride. Men koelde het mengsel tot 5°C. Daarbij voegde men in 30 minuten bij 5–10°C in porties 16,5 g aluminiumchloride. Men roerde het mengsel 1 uur bij 5–10°C en nog 1 uur bij 20–25°C. Men

15 bracht het reactiemengsel in 200 ml ijswater. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en daarna herkristalliseerd uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 3,6 g (opbrengst: 41%) methyl-5-acetoxy-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-phenylketon met smeltpunt 205–206,5°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1760, 1635, 1580, 1495, 1365, 1320, 1190

(2) Men suspendeerde 2,0 g methyl-5-acetoxy-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-phenylketon in 14 ml ethylorthoformaat. Hierbij voegde men druppelsgewijze onder ijskoeling in 10 minuten 2,0 g 70% (gewicht/

20 gewicht) perchloorzuur. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij 20–25°C. Men mengde het reactiemengsel met 20 ml diisopropylether. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en met 20 ml water gemengd. Het mengsel werd 5 minuten aan een terugvloeiakoeler verwarmd en daarna afgekoeld. Men voegde 50 ml ethylacetaat toe. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchloride-

25 oplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men loste het residu op in 14 ml 1N natriumhydroxide-oplossing in water. Men roerde het mengsel 30 minuten bij 20–25°C. Men stelde het reactiemengsel in op pH 2 met 6N zoutzuur. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en herkristalliseerd uit een oplosmiddelmengsel van N,N-dimethylformamide en water onder verkrijging van 1,0 g (opbrengst: 59%)

30 6-hydroxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt >250°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 3250, 1620, 1595, 1460, 1425, 1400, 1330, 1300, 1255

(3) Men loste 200 mg 6-hydroxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on op in 2 ml N,N-dimethylformamide. Daarbij voegde men 390 mg broombenzeen, 113 mg kaliumcarbonaat en 52 mg koperpoeder. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij 150°C. Men bracht het reactiemengsel in 10 ml ijswater.

35 Men stelde het mengsel op pH 2 in met 4N zoutzuur. Daarbij voegde men 10 ml ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met watervrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men herkristalliseerde het residu uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 210 mg (opbrengst: 80%) 7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 1). De eigenschappen

40 (smeltpunt, IR en NMR) van deze verbinding kwamen overeen met die van de in voorbeeld 1(3) verkregen verbinding.

#### Voorbeeld 13

(1) Men voegde 27,6 g mierenzuur toe aan 30,6 g azijnzuuranhydride. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij

45 40–45°C. Men voegde het reactiemengsel druppelsgewijze toe aan een oplossing van 34,6 g 3-amino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 400 ml methyleenchloride. Men roerde het mengsel 1 uur bij 20–25°C. Men voegde 400 ml diisopropylether toe. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en herkristalliseerd uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 27,3 g (opbrengst: 73%) 3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 236–238°C.

50 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3260, 1680, 1615, 1600, 1485, 1460, 1340, 1210, 1150.

NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3,24 (3H, s), 7,09–7,62 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,79 (1H, s), 10,04 (1H, s).

(2) Men loste 37,4 g 3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op in 370 ml N,N-dimethylformamide. Daarbij voegde men in 30 minuten onder ijskoeling 8,8 g natriumhydride (zuiver-

55 heid: 60%). Toen alles was toegevoegd verwarmde men het reactiemengsel 10 minuten onder roeren op 45°C. Terwijl men het mengsel op 25–30°C hield, voegde men druppelsgewijze 15,6 methyljodide toe. Men roerde nog 30 minuten bij dezelfde temperatuur. Men bracht het reactiemengsel in 2 liter water. Het

- mengsel werd met 200 ml diethylether gewassen, op pH 4 ingesteld met 4N zoutzuur en geëxtraheerd met twee 500 ml porties ethylacetaat. De extracten (de organische lagen) werden gecombineerd, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met water vrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en de resulterende kristallen
- 5 werd uit azijnzuurnitriël herkristalliseerd onder verkrijging van 29,1 g (opbrengst: 75%) 7-methylsulfonylamino-3-(N-methyl-N-formyl)amino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 185–186°C (verbinding 100).  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1625, 1610, 1490, 1330, 1275, 1160  
 NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,04 (3H, s), 3,24 (3H, s), 7,09-7,62 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,63 (1H, s), 10,07 (1H, s).
- 10 (3) Men suspendeerde 3,88 g 7-methylsulfonylamino-3-(N-formyl-N-methyl)amino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 80 ml methanol. Daarbij voegde men 40 ml geconcentreerd zoutzuur. Men roerde het mengsel 5 uur bij 40–45°C. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men mengde het residu met 300 ml ethylacetaat en 200 ml water. Men stelde het mengsel op pH 4 in met een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing in water. De organische laag werd afgescheiden, met een verzadigde
- 15 natriumchlorideoplossing in water gewassen en met water vrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men herkristalliseerde de resulterende kristallen uit ethanol onder verkrijging van 3,32 g (opbrengst: 92,2%) 3-methylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 192,5–193°C (verbinding 101).  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3100, 1600, 1585, 1560, 1480, 1415, 1330, 1275, 1210, 1200, 1140  
 20 NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,62 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,50–5,20 (1H, br), 7,07–7,50 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,88 (1H, s).  
 Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze:  
 3-Ethylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 102).  
 Smeltpunt: 221–222°C (herkristalliseerd uit ethanol)
- 25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3100, 1580, 1555, 1480, 1420, 1215, 1140  
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t, J = 5,0 Hz), 3,00 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,11 (3H, s), 6,70–8,00 (7H, m), 7,35 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,70 (1H, s).

#### Voorbeeld 14

- 30 Men suspendeerde 3,75 g 3-carboxy-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 75 ml N,N-dimethylformamide. Hierbij voegde men druppelsgewijze bij -10 tot -5°C 4,6 g fosforoxchloride. Men roerde het mengsel 3 uur bij dezelfde temperatuur. Men voegde het reactiemengsel bij 10–20°C druppelsgewijze toe aan 40 ml geconcentreerde ammoniakoplossing in water. Men roerde het mengsel 30 minuten bij dezelfde temperatuur en stelde het daarna op pH 4 in met 4N zoutzuur. De resulterende kristallen werden
- 35 afgefiltreerd, met water gewassen en uit azijnzuur herkristalliseerd onder verkrijging van 2,81 g (opbrengst: 75,1%) 3-carbamoyl-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt >250°C (verbinding 122).  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1705, 1620, 1585, 1485, 1460, 1340, 1160.

#### 40 Voorbeeld 15

- Men voegde 30 ml geconcentreerd zoutzuur en 60 ml azijnzuur toe aan 3,74 g 3-cyaan-6-(2-fluorfenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on. Men verwarmde het mengsel 30 minuten aan een terugvloei-koeler. Toen de reactie voltooid was, destilleerde men het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Het residu werd met water gewassen en daarna uit azijnzuur herkristalliseerd onder verkrijging van 1,65 g (opbrengst:
- 45 42,1%) 3-carbamoyl-6-(2-fluorfenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 249–251°C (verbinding 157).  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 3260, 3150, 1695, 1620, 1490, 1455, 1330, 1285, 1155

#### Voorbeeld 16

- 50 Men loste 3,73 g 3-cyaan-6-(2-fluorfenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on op in 100 ml mierenzuur, dat met chloorwaterstof verzadigd was. Men roerde het mengsel 24 uur bij 25–30°C. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af. Men mengde het residu met 100 ml water. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en uit azijnzuur herkristalliseerd onder verkrijging van 2,54 g (opbrengst: 65%) 3-carbamoyl-6-(2-fluorfenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on. De eigen-
- 55 schappen (smeltpunt en IR) van deze verbinding kwamen overeen met die van de in voorbeeld 15 verkregen verbinding.



*Voorbeeld 17*

(1) In 300 ml chloroform loste men 33,3 g 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op. Bij deze op 25–30°C gehouden oplossing druppelde men in 30 minuten 16,3 g broom. Nadat het toedruppelen voltooid was roerde men het mengsel 30 minuten bij 25–30°C. Men voegde 100 ml water toe.

- 5 De organische laag werd afgescheiden, met een 5% natriumthiosulfaatoplossing in water, water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Men destilleerde het oplosmiddel onder verlaagde druk af onder verkrijging van 40,1 g (opbrengst: 97,3%) 3-broom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 137–140°C (herkristalliseerd uit toluen)

- 10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1680, 1610, 1485, 1325, 1260, 1205

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,14 (3H, s), 4,54–4,70 (3H, m), 6,91–7,38 (8H, m)

(2) In 280 ml N,N-dimethylformamide loste men 40,1 g 3-broom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op. Men voegde 13,9 g natriumazide toe. Men roerde het mengsel 1 uur bij 70–75°C. Men bracht het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel, bestaande uit 1,5 liter water en

- 15 300 ml ethylacetaat. Men stelde het mengsel op pH 0,1 in met geconcentreerd zoutzuur. De waterlaag werd afgescheiden, met 200 ml ethylacetaat gewassen, op pH 4,0 ingesteld met een 10% natriumhydroxideoplossing in water en met twee 500 ml porties ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten (de organische lagen) werden gecombineerd, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing, in deze volgorde, gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd.

- 20 De kristallen werden uit ethanol herkristalliseerd onder verkrijging van 2,84 g (opbrengst: 82,1%) 3-amino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 162–163°C (verbinding 98).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3330, 3180, 1600, 1580, 1550, 1480, 1465, 1330, 1205, 1150

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,19 (3H, s), 5,70–7,00 (2H, br), 7,04–7,49 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,94 (1H, s)

25

*Voorbeeld 18*

(1) In 50 ml chloroform loste men 3,33 g 2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op. Hierbij druppelde men in 20 minuten bij 35–40°C 3,36 g broom. Men roerde het mengsel 30 minuten bij dezelfde temperatuur en bracht het daarna in 50 ml water. De organische laag werd afgescheiden, met een

- 30 5% natriumthiosulfaatoplossing in water, water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd onder verkrijging van 4,81 g (opbrengst: 98%) 2,3-dibroom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 169–170°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitriël)

- 35 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 330, 1690, 1610, 1485, 1325, 1255

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15 (3H, s), 4,70 (2H, s), 6,91–7,57 (6H, m), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, s).

(2) In 20 ml pyridine loste men 4,81 g 2,3-dibroom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on op. Men verwarmde de oplossing 20 minuten aan een terugvloeiakoeler. Men bracht het reactiemengsel in 200 ml water. Het mengsel werd met geconcentreerd zoutzuur ingesteld op pH 4 en

- 40 daarna geëxtraheerd met twee 100 ml porties ethylacetaat. De extracten (de organische lagen) werden gecombineerd, met water en een verzadigde natriumchlorideoplossing in water, in deze volgorde, gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. De resulterende kristallen werden herkristalliseerd uit azijnzuurnitriël onder verkrijging van 3,30 g (opbrengst: 82%) 3-broom-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met smeltpunt 215–216°C.

- 45 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 3080, 1635, 1620, 1485, 1455, 1335, 1155

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,23 (3H, s), 7,06–7,66 (5H, m), 7,30 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,81 (1H, s), 10,07 (1H, s).

Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze als in voorbeeld 42(1) en (2):

3-Chloor-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

- 50 Smeltpunt: 200–201°C (herkristalliseerd uit ethylacetaat-diisopropylether)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 3050, 1645, 1600, 1560, 1480, 1450

(3) Men koelde 50 ml 25% methylamineoplossing in water met ijs. Daarbij voegde men 4,1 g 3-broom-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Men roerde het mengsel 2 uur bij 0–5°C. Men voegde 100 ml water toe. Het mengsel werd op pH 4 ingesteld met 4N zoutzuur en daarna met 100 ml ethylacetaat

- 55 geëxtraheerd. Het extract werd met een verzadigde natriumchlorideoplossing in water gewassen en met waterdrij magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (elueermiddel: 5:1 mengsel van toluen en ethylacetaat)

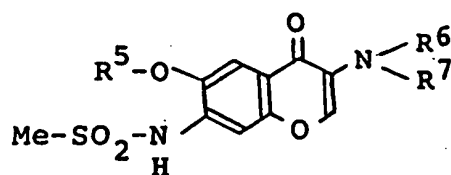
en daarna uit ethanol herkristalliseerd onder verkrijging van 400 mg (opbrengst: 11,1%) 3-methylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 101).

\* Men verkreeg de in tabel 35 vermelde verbinding op dezelfde wijze.

5

TABEL 35

10



15

|    | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> |
|----|----------------|----------------|----------------|
| 98 |                | H              | Et             |

20

(4) Men mengde 340 mg azijnzuuranhydride met 310 mg mierenzuur. Men roerde het mengsel 1,5 uur bij 40–45°C. Men voegde 10 ml methyleenchloride toe. Men voegde verder nog 400 mg 7-methylsulfonylamino-3-methylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on toe. Men roerde het resulterende mengsel 1 uur bij 25–30°C. Men voegde 10 ml diisopropylether toe. De resulterende kristallen werden afgefiltreerd en daarna herkristalliseerd uit azijnzuurnitril onder verkrijging van 330 mg (opbrengst: 76,7%) 7-methylsulfonylamino-3-(N-formyl-N-methylamino)-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 100).

25

#### Voorbeeld 19

(1) Men behandelde 6-(2,4-difluorofenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on op dezelfde wijze als in referentievoorbeld 2 ter verkrijging van 6-(2,4-difluorofenoxy)-7-(N-acetyl-N-methylsulfonylamino)-4H-1-benzopyran-4-on.

30

Smeltpunt: 176–178°C (herkristalliseerd uit isopropylalcohol)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1705, 1640, 1620, 1440, 1335, 1295, 1245, 1165.

Men verkreeg de volgende verbinding op dezelfde wijze:

35

6-(2,4-difluorofenoxy)-3-formylamino-7-(N-acetyl-N-methylsulfonylamino)-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 237–239°C (herkristalliseerd uit azijnzuurnitril)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 1705, 1685, 1610, 1520, 1485, 1440, 1345, 1240, 1215, 1190, 1160.

40

(2) Men liet 7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on met benzoylchloride reageren in aanwezigheid van aluminiumchloride ter verkrijging van 7-(N-benzoyl-N-methylsulfonylamino)-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Smeltpunt: 164–165,5°C (herkristalliseerd uit ethylacetaat)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1685, 1650, 1610, 1475, 1435, 1360, 1285, 1260, 1200, 1160

#### Preparaatvoorbeeld 1

45 Men vervaardigde harde gelatine capsules onder gebruik van de volgende componenten:

|   |          |
|---|----------|
| 6-(2-fluorofenoxy)-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 34) | 50 mg    |
| Lactose   | 114,5 mg |
| 50 Maïszetmeel  | 20 mg    |
| Hydroxypropylcellulose  | 2 mg     |
| Licht kiezelzuuranhydride   | 1,5 mg   |
| Carboxymethylcellulosecalcium (ECG 505)   | 10 mg    |
| Magnesiumstearaat   | 2 mg     |
| 55 Totaal   | 200 mg   |

Bovengenoemde componenten werden in de bovengenoemde hoeveelheden volgens een gewone methodiek afgevuld in één harde capsule.

*Preparaatvoorbeeld 2*

5 Men vervaardigde tabletten onder gebruik van de volgende componenten:

|       |  |        |
|-------|--|--------|
|       | 3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran- 4-on (verbinding 99) | 25 mg  |
|       | Lactose  | 49 mg  |
|       | Microkristallijne cellulose  | 36 mg  |
| 10    | Hydroxypropylcellulose   | 1 mg   |
|       | Carboxymethylcellulosecalcium (ECG 505)  | 6,6 mg |
|       | Magnesiumstearaat  | 1,2 mg |
|       | Talk   | 1,2 mg |
| <hr/> |  |        |
| 15    | Totaal   | 100 mg |

Bovengenoemde componenten werden in de bovengenoemde hoeveelheden volgens een gewone methodiek tot één tablet verwerkt.

20

*Preparaatvoorbeeld 3*

Men vervaardigde preparaten onder gebruik van de volgende componenten:

|       |  |        |
|-------|--|--------|
|       | 3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzopyran- 4-on (verbinding 99) | 50 mg  |
| 25    | Lactose  | 74 mg  |
|       | Microkristallijne cellulose  | 55 mg  |
|       | Hydroxypropylcellulose   | 2 mg   |
|       | Carboxymethylcellulosecalcium (ECG 505)  | 15 mg  |
|       | Magnesiumstearaat  | 2 mg   |
| 30    | Talk   | 2 mg   |
| <hr/> |  |        |
|       | Totaal   | 200 mg |

35 Bovengenoemde componenten werden in de bovengenoemde hoeveelheden volgens een gewone methodiek tot één tablet verwerkt.

*Preparaatvoorbeeld 4*

Men vervaardigde tabletten onder gebruik van de volgende componenten:

|       |  |        |
|-------|--|--------|
| 40    | 3-Formylamino-7-methylsulfonylamino- 6-fenoxy-4H-1-benzopyran-4-on (verbinding 99) | 100 mg |
|       | Lactose  | 49 mg  |
|       | Microkristallijne cellulose  | 55 mg  |
|       | Hydroxypropylcellulose   | 2 mg   |
| 45    | Carboxymethylcellulosecalcium (ECG 505)  | 15 mg  |
|       | Magnesiumstearaat  | 2 mg   |
|       | Talk   | 2 mg   |
| <hr/> |  |        |
|       | Totaal   | 225 mg |

50

Bovengenoemde componenten werden in bovengenoemde hoeveelheden volgens een gewone methodiek tot één tablet ver werkt.

**Preparaatvoorbeeld 5**

Men vervaardigde preparaten onder gebruik van de volgende componenten:

|       |   |        |
|-------|---|--------|
|       | 3-Carbamoyl-6-fenoxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4- on (verbinding 122) | 200 mg |
| 5     | Microkristallijne cellulose   | 100 mg |
|       | Natriumzetmeelglycolaat (NF)  | 30 mg  |
|       | Magnesiumstearaat   | 3 mg   |
| <hr/> |   |        |
| 10    | Totaal  | 333 mg |

Bovengenoemde componenten werden in bovengenoemde hoeveelheden volgens een gewone methodiek tot een tablet verwerkt.

15

**Conclusies**

1. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat met de formule IV, waarin R<sup>1</sup> een niet-gesubstitueerde of met halogeen gesubstitueerde alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt, R<sup>2</sup> een waterstofatoom of een acylgroep voorstelt, R<sup>3</sup> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt, R<sup>4</sup> een waterstofatoom, een alkylthiogroep met 1-8 koolstofatomen of een groep met de formule II of III (waarin R<sup>6</sup> een waterstofatoom of een acylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt en R<sup>7</sup> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen voorstelt), R<sup>5</sup> een fenylgroep voorstelt, die gesubstitueerd kan zijn met ten minste één substituent gekozen uit de groep bestaande uit halogeenatomen en alkylgroepen met 1-8 koolstofatomen, en Z een zuurstof- of zwavelatoom of een iminogroep voorstelt, of een zout van een dergelijk derivaat.
2. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat Z een zuurstof- of zwavelatoom voorstelt en R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup>, die hetzelfde of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of alkylgroepen met 1-8 koolstofatomen voorstellen.
3. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat Z een zuurstof- of zwavelatoom voorstelt en R<sup>4</sup> een groep met de formule II voorstelt (waarin R<sup>6</sup> een waterstofatoom is en R<sup>7</sup> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen is).
4. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens één van de conclusies 1-3, met het kenmerk, dat Z een zuurstofatoom voorstelt.
5. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens één van de conclusies 1-4, met het kenmerk, dat R<sup>1</sup> een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt.
6. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens één van de conclusies 1-5, met het kenmerk, dat R<sup>2</sup> een waterstofatoom voorstelt.
7. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R<sup>4</sup> een alkylthiogroep met 1-8 koolstofatomen of een groep met de formule II of III voorstelt, waarin R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> dezelfde betekenissen hebben als gedefinieerd in conclusie 1.
8. 4H-1-benzopyran-4-onderivaat of een zout daarvan volgens één van de conclusies 1-7, met het kenmerk, dat R<sup>4</sup> een alkylthiogroep met 1-8 koolstofatomen of een formylamino- of carbamoylgroep voorstelt.
9. Farmaceutisch preparaat dat een drager en als actieve stof een effectieve hoeveelheid van een 4H-1-benzopyran-4-onderivaat met de formule IV, zoals omschreven in één van de conclusies 1-8, of een zout daarvan bevat.

---

Hierbij 1 blad tekening

---

