

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

6578-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 12. 90**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.89**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **89/8904361**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 311/58
A 61 K 31/35

(71) Přihlášovatel:

AKTIEBOLAGET ASTRA, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Larsson Lars-Gunnar, Hölö, SE;

Norén Rolf, Södertälje, SE;

Renyi Lucy Anna, Skärholmen, SE;

Ross Svante Bertil, Södertälje, SE;

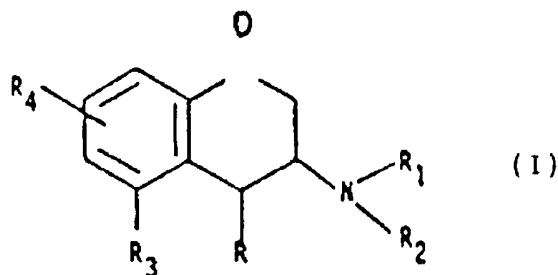
Sohn Daniel Dungan, Södertälje, SE;

Svensson Björn Eric, Södertälje, SE;

Thorberg Seth Olov, Järna, SE;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Advokátní a patentová
kancelář, Na baště sv. Jiří 9, Praha 6,
16000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Chromovaný derivát, způsob jeho výroby
a farmaceutický prostředek s jeho obsa-
hem**

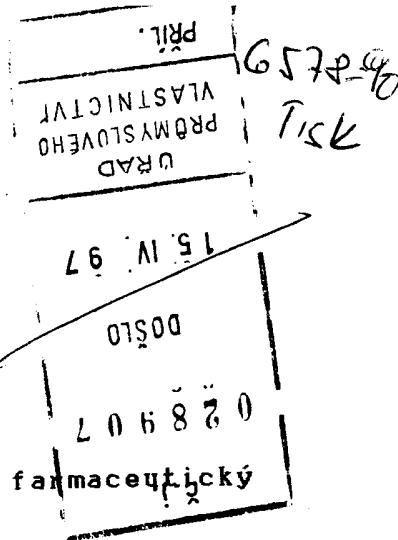
(57) Anotace:

Jsou popsány chromanové deriváty obecného
vzorce I, kde substituenty mají specifický vý-
znam a jeho enantiomer nebo farmaceuticky
přijatelná sůl, jsou účinnými látkami pro
ošetřování chorob centrálního nervového
systému.

~~* pro tisk a korektury.~~
~~U všech sloučenin, máš šestiletých knih,~~

- 1 - 2 -

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika



Chromanový derivát, způsoby jeho výroby a farmaceutický
prostředek s jeho obsahem

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových substitovaných 3-amino-chromanů, jejich enantiomerů a solí, způsobů výroby těchto sloučenin, farmaceutických prostředků obsahujících takovéto terapeuticky účinné sloučeniny. ~~stejně jako nových mezipro-
duktů vhodných pro výrobu terapeuticky účinných sloučenin.~~

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné pro terapeutické použití, protože zejména jde o sloučeniny, které mají terapeutický účinek na centrální nervový systém (CNS). Tyto sloučeniny také mají selektivní účinek na 5-hydroxytryptaminové receptory u savců, včetně člověka.

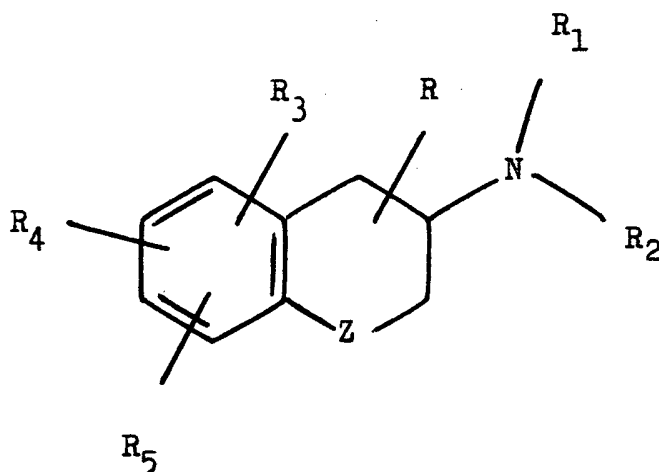
Dosavadní stav techniky

Terapeuticky vhodný 3-amino-dihydro-[1]-benzopyran a -benzothiopyran, projevující účinek na 5-hydroxytryptaminové neurony u savců se popisuje v evropském patentovém spisu č. 0 222 996.

Tyto sloučeniny ^{mají} vyjadřuje obecný vzorec

59698

- 3 -



ve kterém

Z představuje atom kyslíku nebo síry,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R₁ znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo aryl(nižší alkylovou) skupinu,

R₂ znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo aryl(nižší alkylovou) skupinu nebo

R₁ a R₂ tvoří dohromady kruh se 4 až 6 atomy uhlíku,

R₃ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, aryl(nižší alkoxyskupinu), acyloxy-skupinu nebo aryloxy-skupinu, pokud Z představuje atom síry a

R₃ znamená hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, aryl(nižší alkoxyskupinu), acyloxyskupinu nebo aryl-oxyskupinu, pokud Z znamená atom kyslíku, přičemž R₃ je v poloze 5 nebo 8, pokud Z znamená atom kyslíku, a

R₄ a R₅ znamenají navzájem nezávisle atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo atom halogenu,

nebo jde o mono- a di-S-oxid této sloučeniny, jestliže Z znamená atom síry nebo jde o její farmaceuticky přijatelné soli.

5-Hydroxy-3-amino substituované chromany, mající selektivní stimulační vliv na centrální 5-HT receptory, jsou popsány ve světovém patentovém spise WO 88/04654.

Hydrochloridy 3-chromanaminu sedvěma alkylovými skupinami na aromatickém kruhu, mající účinky stimulující centrální nervový systém, jsou popsány v J. Med. Chem. 15, 863-865 /1972/.

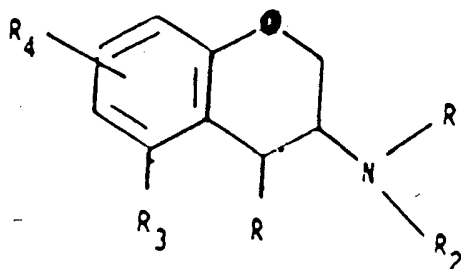
Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je získání nových sloučenin, které mají vysokou afinitu k 5-hydroxytryptaminovým receptorům v centrálním nervovém systému a současně působí jako agonisty, parciální agonisty nebo antagonisty na serotoninové receptory.

Skupina nových sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu, stejně jako jejich enantiomerů a solí, je vhodná pro terapeutické ošetřování stavů zprostředkovaných 5-hydroxytryptaminem a chorob, jako je deprese, stavy

úzkosti, nechutenství, senilní demence, Alzheimerova choroba, migréna, poruchy termoregulace a sexuální poruchy. Další znaky vynálezu se týkají použití sloučenin, enantiomerů a solí těchto sloučenin k potlačení bolesti a zklidnění kardiovaskulárního systému.

Podstatou vynálezu jsou chromanové nebo thiochromanové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a

R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž arylovou částí je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, ~~pyryl~~ ^{pyrrol}, ~~pyrimidyl~~ ^{pyrimidinyl} nebo pyridyl,

R₃ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorce SO₃CF₃, N₃, skupinu vzorce NR₅R₆, COR₇, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku

a síry a je buď

i) popřípadě substituována alespoň jedním substituentem, který je nezávisle zvolen z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

ii) je kondenzována ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku arylového kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

příčemž R₅ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu až 2 až 6 atomy uhlíku a

R₆ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo

R₅ a R₆ tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který případně obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

R₇ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom chloru, atom bromu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce NR_8R_9 nebo pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu

nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a je popřípadě substituována alespoň jedním atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

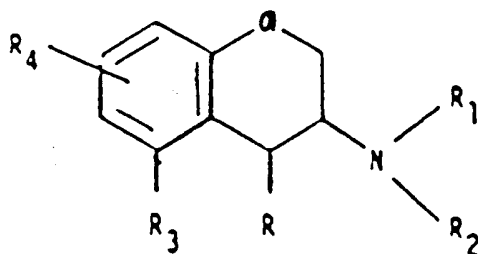
R_8 a R_9 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R_8 a R_9 mohou dohromady tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

a jejich enantiomery nebo ^{farmaceuticky přijatelně} soli.

Dalším znakem tohoto vynálezu jsou farmaceutické prostředky pro ošetřování chorob centrálního nervového

systému, zvláště pro ošetřování deprese, stavů úzkosti, nechutenství, senilní demence, migrény, Alzheimerovy choroby, hypertenze, poruch termoregulace, sexuálních poruch a bolesti a porušení kardiovaskulárního systému, které jako účinnou látku obsahují chromanový derivát obecného vzorce I



ve kterém

- R představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a
- R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž arylovou částí je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, ~~pyrrol~~ ^{pyrrol}, ~~pyrimidyl~~ ^{pyrimidyl} nebo pyridyl,
- R₃ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorce SO₃CF₃, N₃, skupinu vzorce NR₅R₆, COR₇, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy *volené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou buď*

i) popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem, který je nezávisle zvolen z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku takového nenasyceného kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

příčemž R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo

R_5 a R_6 tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který případně obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

R_7 představuje atom vodíku, hydroxy skupinu, atom chloru, atom bromu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce NR_8R_9 nebo pětičlennou nenasycenou cyklickou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě

obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány alespoň jedním atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_8 a R_9 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, pětičlennou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R_8 a R_9 mohou dohromady tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

a jeho enantiomer nebo ^{farmaceuticky použitelná} sůl.

Výhodnou skupinou terapeuticky účinných sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých R_1 a R_2 znamenají vždy navzájem nezávisle atom vodíku, n-propylovou, isopropylovou nebo cyklopropylovou skupinu a R_3 představuje karbonylovou skupinu vzorce COR_7 . V této karbonylové skupině je R_7 definováno jako alkylová nebo aminoalkylová skupina, například methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, cyklopropylová, n-butylová, isobutylová, terc.-butylová

a cyklobutylová skupina nebo arylová nebo aminoarylová skupina, například fenylová, thienylová, fluorfenylová a furylová skupina. Jiná výhodná skupina obsahuje jako R_3 arylovou skupinu, například fenylovou, thienylovou, furylovou nebo fluorfenylovou skupinu. Jinou výhodnou skupinou účinných sloučenin jsou sloučeniny, ve kterých R_4 představuje atom halogenu v poloze 8, stejně jako jejich enantiomery.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje kyanoskupinu, karboxyskupinu, skupinu vzorce COCl , COBr , aminoskupinu, skupinu vzorce N_3 , nitroskupinu nebo SO_3CF_3 , jsou nové meziprodukty pro výrobu terapeuticky účinných sloučenin obecného vzorce I.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v obecném vzorci I představuje alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který má přímý, rozvětvený nebo cyklický řetězec a jde například o metylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou, isopentylovou, neopentylovou, n-hexylovou, isohexylovou, cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, methylcyklopropylovou, ethylcyklopropylovou nebo methylcyklobutylovou skupinu. Výhodné alkylové skupiny obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

Alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku v obecném vzorci I představuje alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby. Například jde o allylovou, propenylovou, isopropenylovou, butenylovou, isobutenylovou, pentenylovou nebo isopentenylovou skupinu. Výhodné alkenylové skupiny obsahují 2 až 4 atomy uhlíku a jednu dvojnou vazbu.

Alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v obecném vzorci I představuje alkoxyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Jde

například o methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu, přičemž výhodná je methoxyskupina a ethoxyskupina.

Alkarylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části jako arylovou část obsahuje fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, pyryl, pyrimidyl nebo pyridyl. Výhodné alkarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části jsou buď nesubstituovány nebo jde o substituované fenylalkylové skupiny, ve kterých alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku a aromatický kruh je substituován jedním nebo větším počtem atomů fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitrilovým zbytkem, trifluormethylovou, methylovou nebo ethylovou skupinou v poloze meta a/nebo para. Příkladem takových skupin je benzylová, fenetylová a fenylpropylová skupina, zvláště výhodná je skupina fenylpropylová.

Atom halogenu v obecném vzorci I je představován atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atomem fluoru, chloru nebo bromu.

Pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinou se vždy rozumí pětičlenná skupina charakteru arylu. Pod výrazem "aryl" se zde proto rozumí také cyklické nenasycené skupiny charakteru arylu, pokud z kontextu přímo nevyplývá, že tomu tak v tom kterém případě není.

Pětičlenná cyklická nenasycená skupina nebo šestičlenná arylová skupina, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, jsou buď

i) popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku arylového kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve významu R_3 v obecném vzorci I jsou reprezentovány buď

- i) substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou, thienylovou, furylovou, pyridylovou, pyrimidylovou, pyrazinylovou, pyradazinylovou, thiozolylovou, isothiozolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, piperazinylovou nebo morfolinylovou skupinou nebo
- ii) substituovanou chinolylovou, isochinolylovou, chinazolylovou, chinaxazolylovou nebo indolylovou skupinou nebo některou takovou skupinou, která není substituována.

Pětičlenná cyklická nenasycená skupina nebo šestičlenná arylová skupina, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry ve významu R_7 , R_8 a R_9 v obecném vzorci I, představují fenylovou, thienylovou, furylovou, pyridylovou, pyrimidylovou, pyrazinylovou, pyridazinylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, piperazinylovou nebo morfolinylovou skupinu.

- 14 až 17 -

Příkladem pětičlenných nebo šestičlenných kruhových struktur, tvořených substituenty R_5 a R_6 nebo

R_7 a R_8 , obsahujících atom dusíku, které mohou obsahovat další heteroatom ^z zvolený z atomů dusíku, kyslíku a síry, jsou zbytky piperazinu, morfolinu, pyrrolidinu, pyrrolu, pyrrolinu, imidazolu, imidazolinu, imidazolidinu, pyrazolu, pyridinu, pyrazinu, pyrimidinu a pyridazinu.

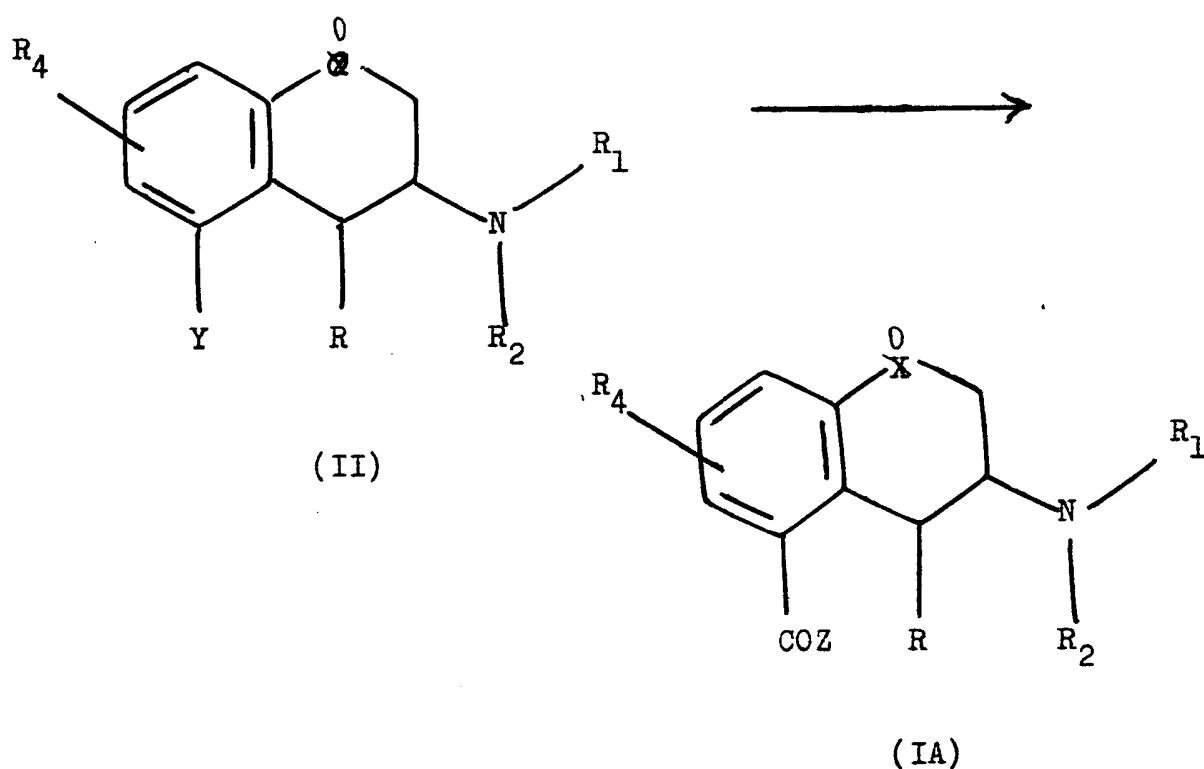
Sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují jeden nebo dva asymetrické atomy uhlíku. Pokud R představuje atom vodíku, sloučeniny obsahují asymetrický atom uhlíku, který sousedí s atomem dusíku, to znamená C_3 , a pokud R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sloučeniny obsahují asymetrický atom uhlíku sousedící s atomem dusíku a asymetrický atom uhlíku sousedící s alkylovou skupinou, to znamená C_4 . Tak se sloučeniny vyskytují jako dva nebo čtyři optické isomery, to jest enantiomery. Všechny čisté enantiomery a racemické směsi spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Terapeutické vlastnosti sloučenin mohou být ve větším nebo menším stupni připsány vyskytu racemátu nebo enantiomerů.

Pro výrobu netoxických farmaceuticky přijatelných adičních solí sloučenin podle tohoto vynálezu s kyselinami se mohou používat jak organické, tak anorganické kyseliny. Ilustrativními příklady kyselin jsou kyselina síťová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina oxalová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravenčí, kyselina bromovodíková,

kyselina citronová, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina ethandisulfonová, kyselina sulfamová, kyselina jantarová, kyselina methylsulfonová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina jablečná, kyselina glukonová, kyseliny pyrohroznová, kyselina fenyloctová, kyselina 4-aminobenzoová, kyselina anthranilová, kyselina salicylová, kyselina 4-aminosalicylová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina nikotinová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina hydroxyethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina sulfanilová, kyselina naftalensulfonová, kyselina askorbová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina fumarová, kyselina maleinová a kyselina benzoová. Tyto soli se snadno vyrábějí způsoby, které jsou v oboru známe.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrábět dále popsanými způsoby, které tvoří další znak tohoto vynálezu.

a) Sloučenina obecného vzorce II



v kterýchžto vzorcích

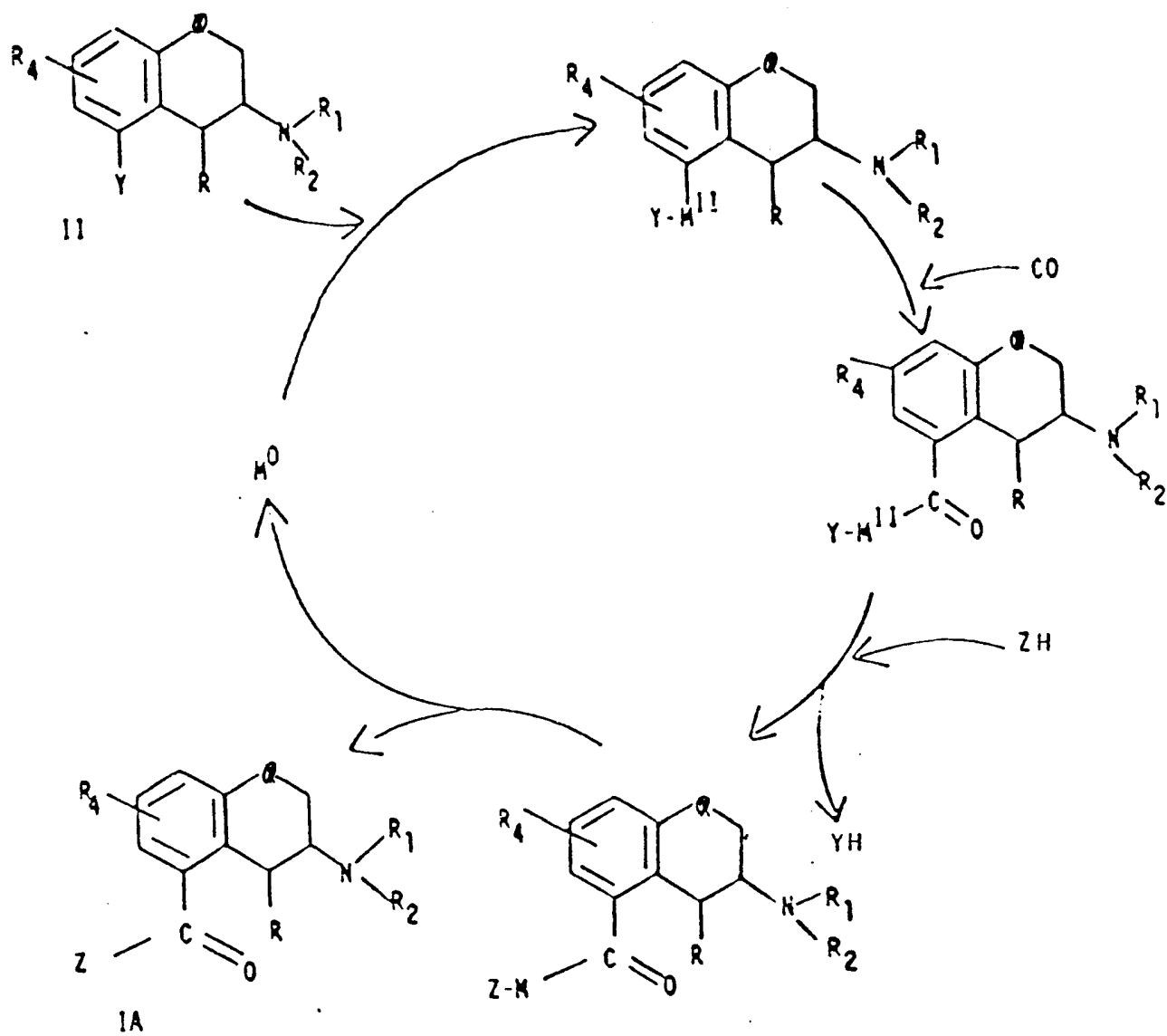
Y představuje odštěpitelnou skupinu, jako je skupina trifluormethansulfonátová, nebo atom halogenu, například atom chloru nebo bromu a

X, R, R₁, R₂ a R₄ mají výše vymezený význam,

se podrobněji reakcím vedoucím k náhradě skupiny Y za karboxyskupinu vzorce COZ, ve kterém Z představuje atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p, kde R_p představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená skupinu vzorce

COZ, tedy sloučeniny obecného vzorce IA.

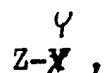
Sloučenina obecného vzorce II se může převést na sloučeninu obecného vzorce IA za použití dále uvedeného katalytického cyklu. Kov M^0 by měl být přechodný kov o nulovém mocenství, jako je palladium nebo nikl, který je schopen podrobit se oxidativní adici na aryl-Y-vazby, například vazby aryl-SO₃CF₃. M^0 se může tvořit in situ z dvojmocného kovu M^{II} . Ke vzniku aryl-CO- M^{II} dochází působením oxidu uhelnatého.



Další reakční činidla jsou alkohol, jako je alkanol, například methanol nebo ethanol, aminová báze, jako je trialkylamin, například triethylamin, v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), aceton, acetonitril a podobně. Reakce se obvykle provádí za teploty mezi +40 až +120 °C a za tlaku mezi 100 až 500 kPa. Podle potřeby dále následuje hydrolýza a zpracování s thionylhalogenidem, například thionylchloridem, aby se získal odpovídající halogenidový derivát.

b) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje skupinu vzorce COZ, tedy sloučeniny obecného vzorce IA, mohou také vznikat obráceným způsobem.

Reakce se provádí jako katalytický cyklus za použití přechodného kovu o nulovém mocenství M^0 , jako je palladium nebo nikl, který je schopen podrobit se oxidativní adici na sloučeninu vzorce

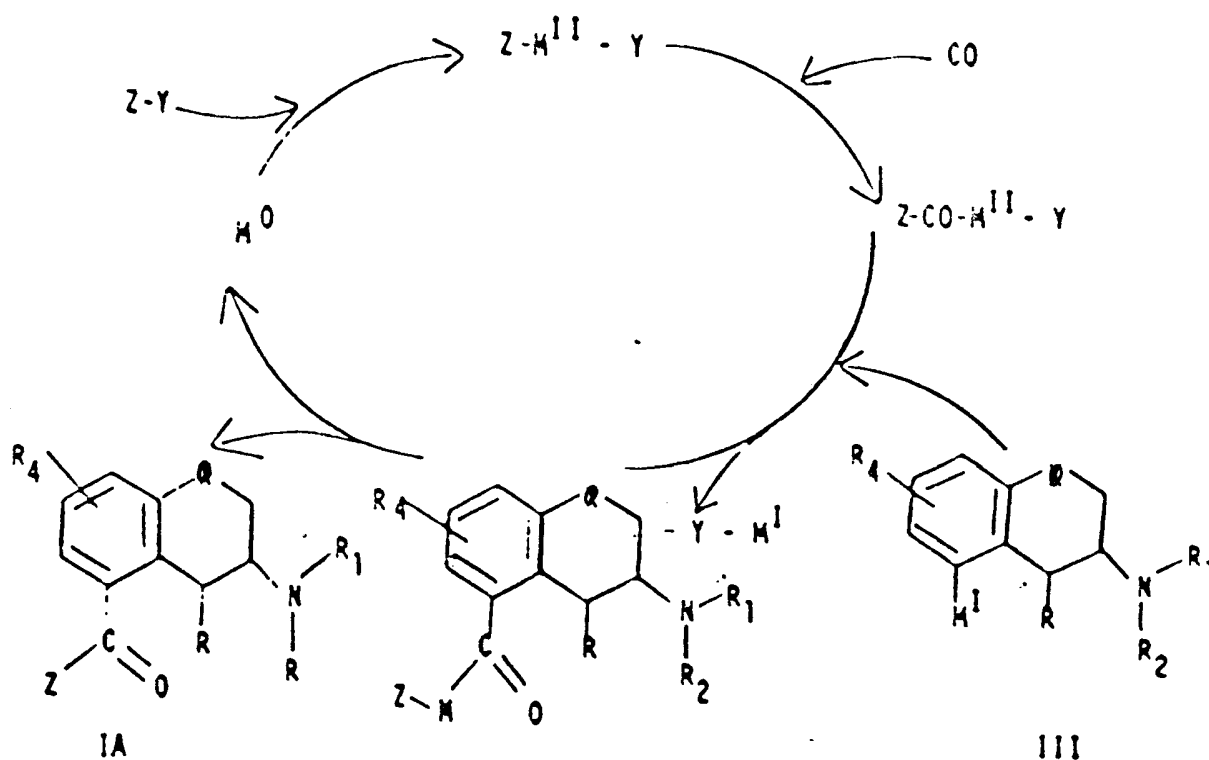


ve kterém

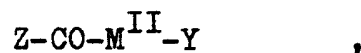
Z znamená atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p ,
kde R_p představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

Y představuje odštěpitelnou skupinu, jako je skupina vzorce SO_3CF_3 nebo atom halogenu,

poté se působí oxidem uhelnatým s tím, že vzniklý produkt se dále aduje na sloučeninu obecného vzorce III, ve kterém X, R, R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I.

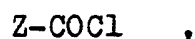


Sloučenina obecného vzorce



kde Z, Y a M^{II} mají výše vymezený význam,

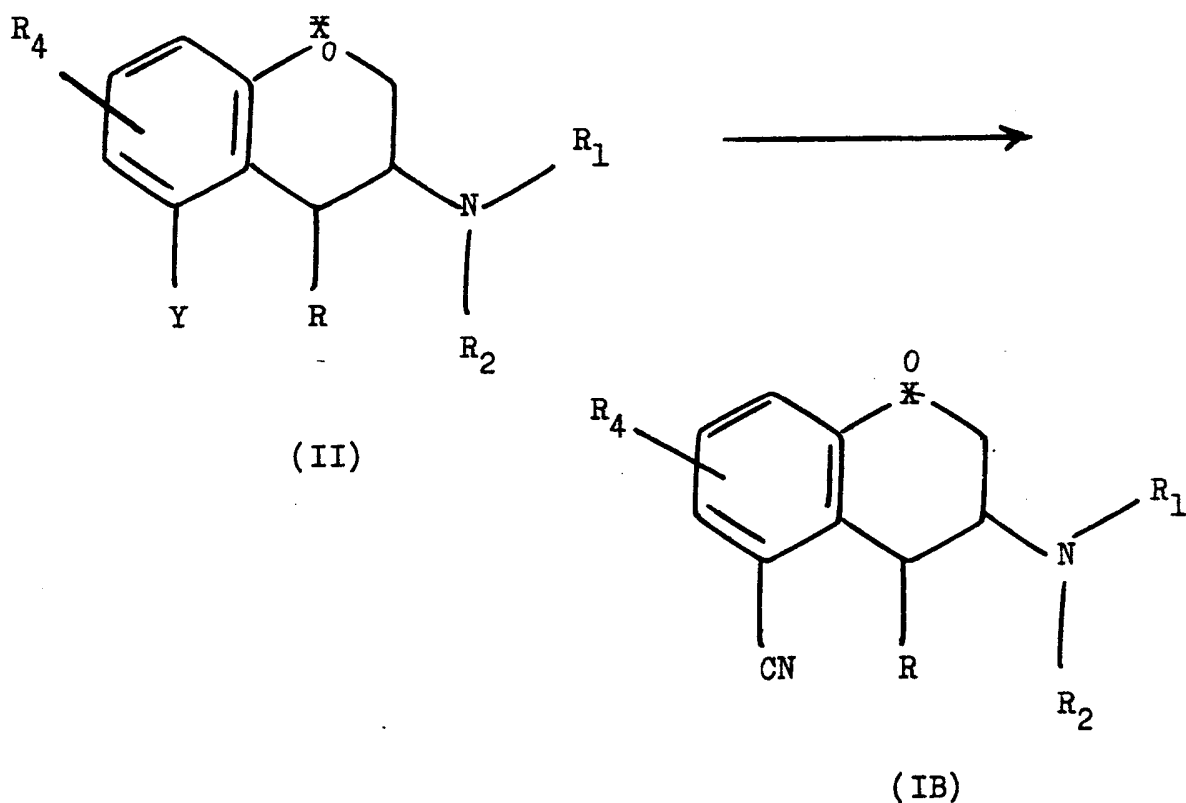
se může také tvořit přímo ze sloučeniny obecného vzorce



kde Z má výše vymezený význam.

Reakční podmínky a reakční činidla jsou stejná, jako je popsáno u způsobu a) svrchu. Hydrolýzou vhodného esteru karboxylové kyseliny vzniká volná kyselina, která se může převést na svůj halogenidový derivát.

c) Sloučenina obecného vzorce II



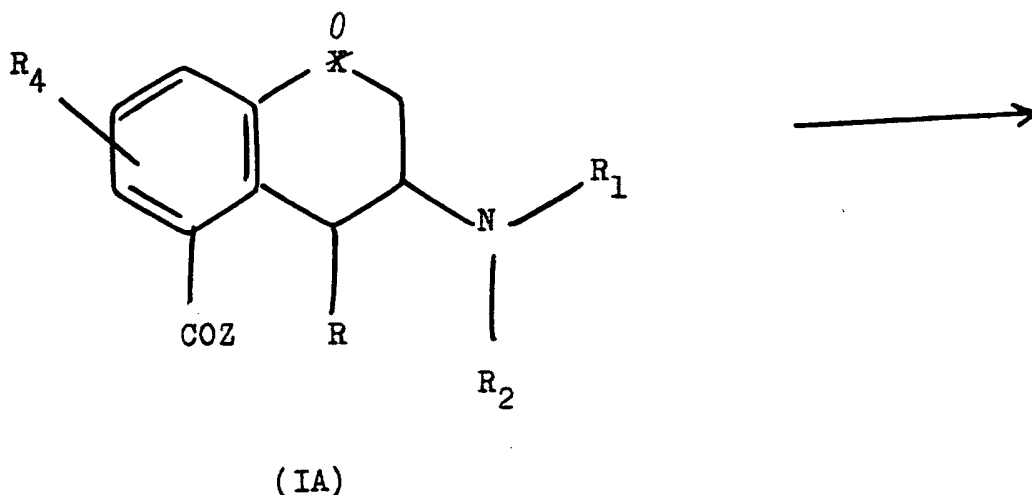
v kterýchžto vzorcích

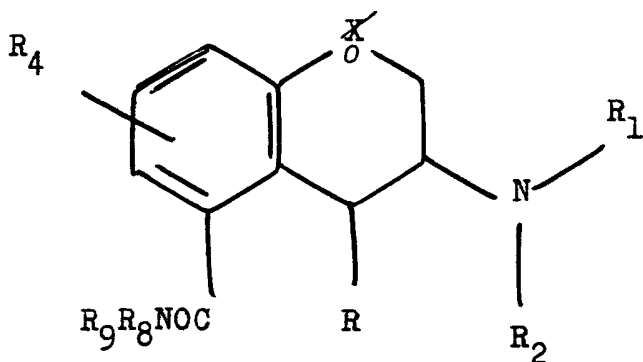
X, R, R₁, R₂ a R₄ mají význam vymezený výše a

X znamená odštěpitelnou skupinu, jako je atom chlo-
ru, atom bromu nebo skupina vzorce SO₃CF₃,

se převede působením kyanidového činidla, jako kyanidu měď-
ného, na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená
kyanoskupinu. Reakce s kyanidem se provádí v inertním orga-
nickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, hexamethylen-
fosfotriamid a podobně, za teploty mezi 20 a 200 °C, s výhodou
mezi 50 a 150 °C a normální ^{teploty} ~~t-e-ploty~~.

d) Aminuje se sloučenina obecného vzorce IA





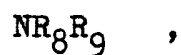
(IC)

v kterýchžto vzorcích

X , R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam uvedený výše a

Z znamená atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p ,
kde R_p představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže sloučeninou obecného vzorce IA je ester karboxylové kyseliny, musí se nejprve hydrolyzovat za vzniku volné kyseliny. Volná kyselina se potom převede na svůj amid, sloučeninu obecného vzorce IC, přes chlorid kyseliny, reakcí s odpovídajícím aminem obecného vzorce

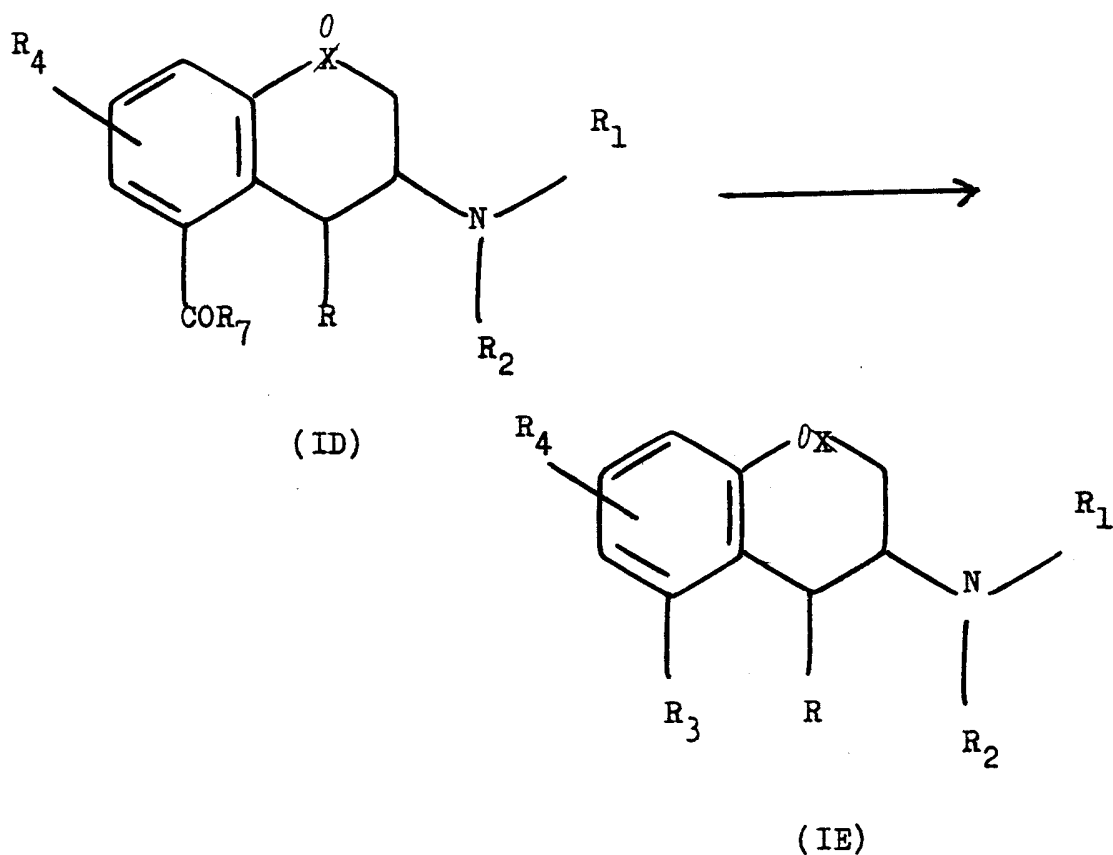


ve kterém

R_8 a R_9 mají výše uvedený význam, jak je vymezen pod obecným vzorcem I,

v nepolárním aprotickém rozpouštědle, například v toluenu nebo benzenu, za teploty zpětného toku, která je mezi 0 a 100 °C.

e) Wittigově reakci za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, tedy za vzniku sloučeniny obecného vzorce IE se podrobí ¹sloučenina obecného vzorce ID.



5-Karboxychromanový nebo 5-karboxythiochromanový derivát, ve kterém X , R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený svrchu a R_7 znamená alkylovou skupinu vymezenou svrchu, tedy sloučenina obecného vzorce ID, se převede za použití dipolárního reakčního činidla, jak je alkyltrifenylfosfonium-halogenid, na odpovídající sloučeninu obsahující alkenylovou skupinu, tedy na sloučeninu obecného vzorce IE.

f) 5-Alkenchromanový nebo 5-alkenthiochromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, se katalyticky hydrogenuje za použití vodíku v přítomnosti palladia, vodíku v přítomnosti platiny nebo vodíku v přítomnosti Raneyova niklu na

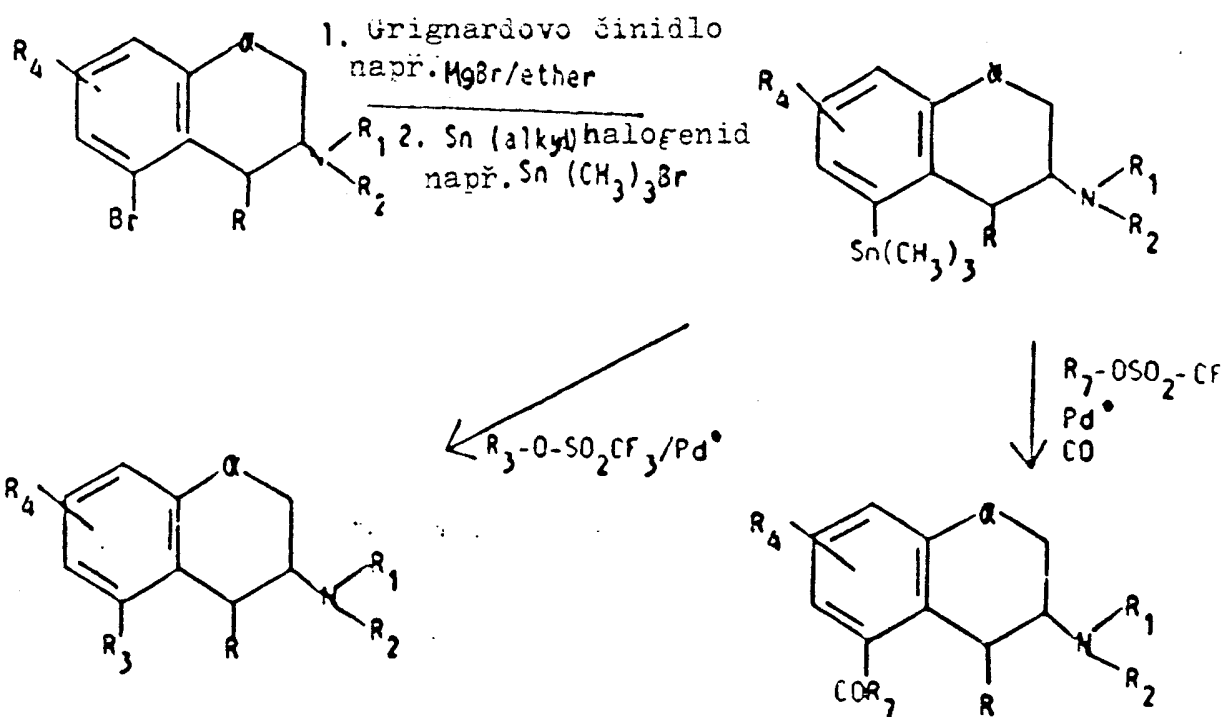
odpovídající chromanový nebo thiochromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tedy na sloučeninu obecného vzorce IF.

g) 5-Bromchromanový nebo 5-bromthiochromanový derivát se podrobí substituční reakci zpracováním s vhodným trialkylcínovým činidlem, v přítomnosti kovu o nulovém mocenství, s výhodou palladia (Pd^0), za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu, v přítomnosti oxidu uhelnatého.

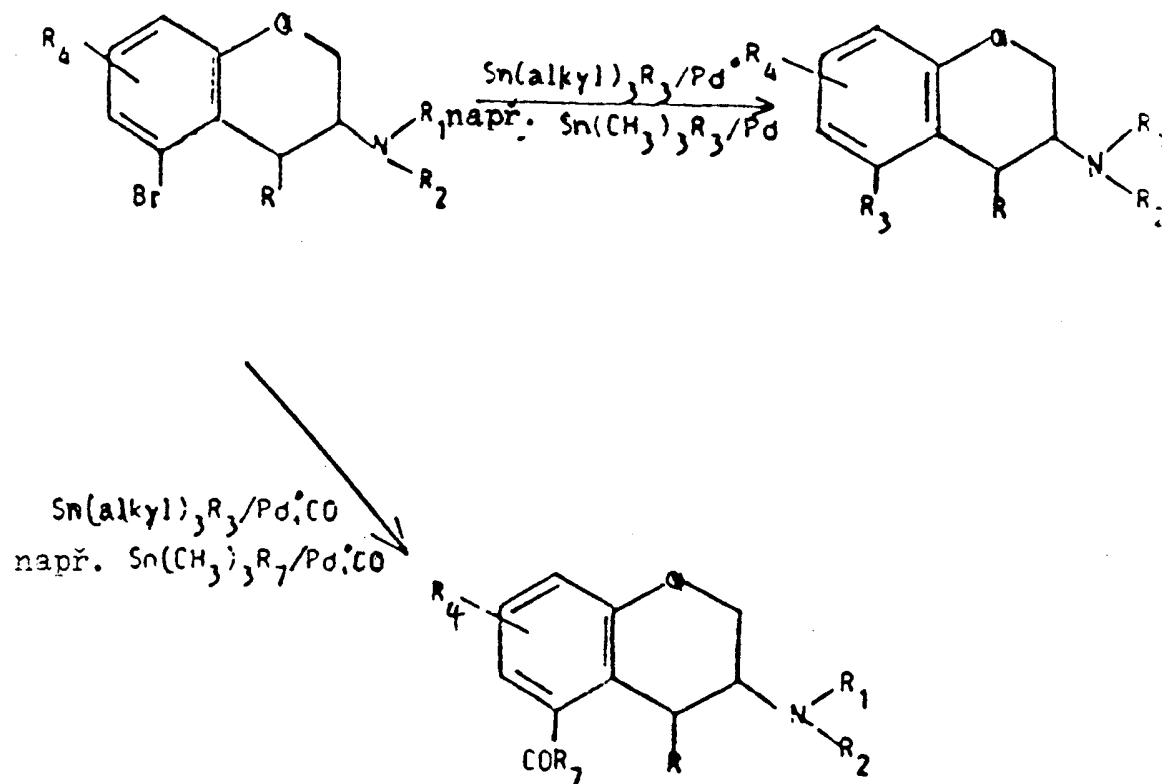
se tvoří sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje skupinu vzorce COR_7 , ve kterém R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu.

Substituční reakce se může provést jedním z těchto postupů:

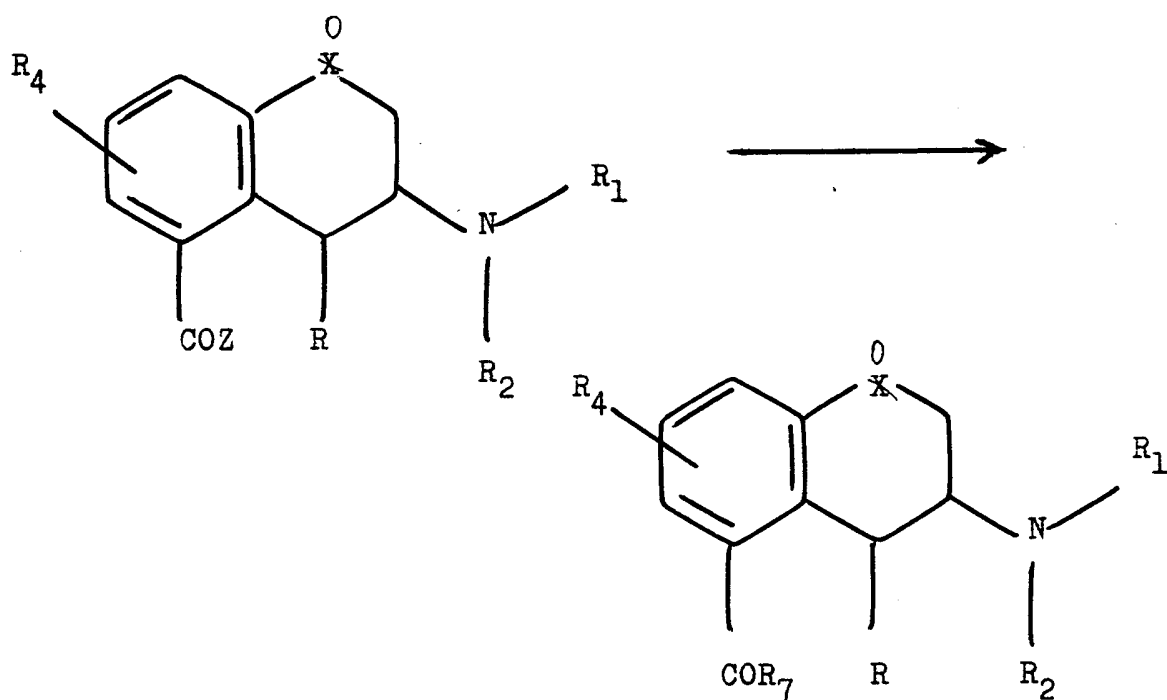
1)



2)



h) 5-Karboxychromanový nebo 5-karboxythiochromanový derivát obecného vzorce I

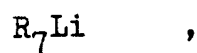


v kterýchžto vzorcích

X , R , R_1 , R_2 a R_4 mají výše vymezený význam a

Z představuje atom chloru, atom bromu,

se převede na použití sloučeniny vzorce

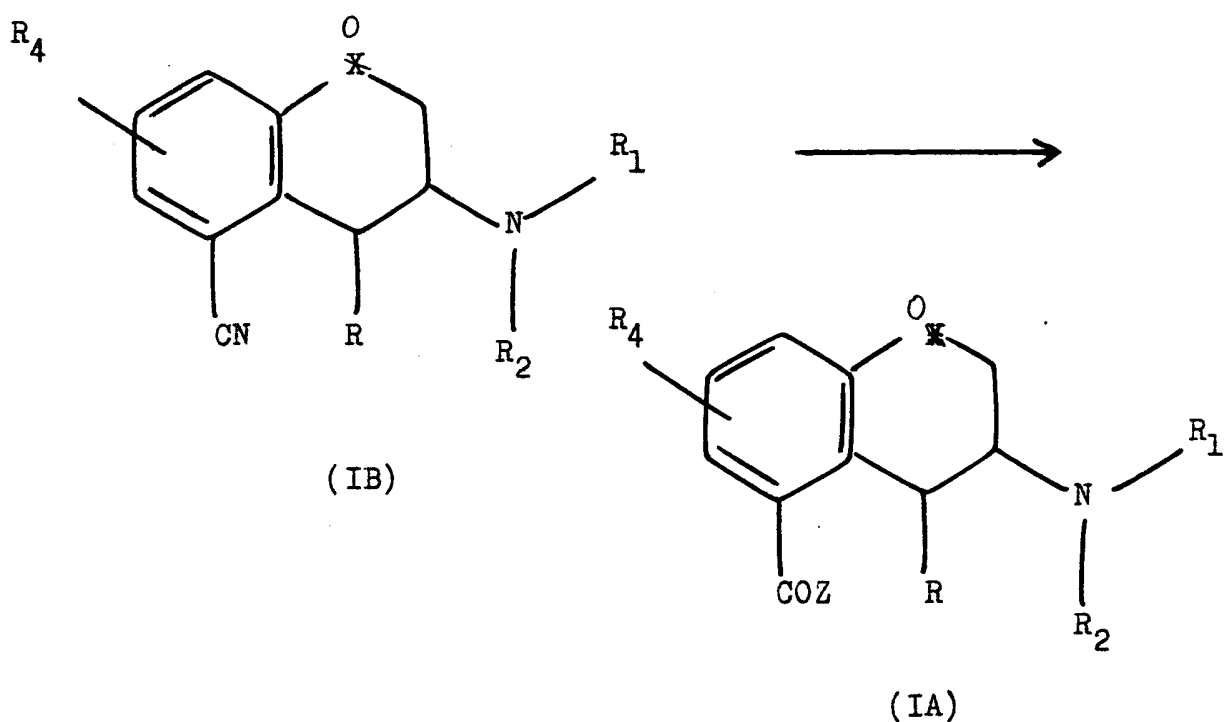


ve kterém

R_7 znamená alkylovou, alkenylovou nebo arylovou skupinu,

jako kuprátového činidla, na odpovídající 5-ketochromanový nebo 5-ketothiochromanový derivát. Je vhodné, pokud se jako sloučenina vzorce R_7Li , ve kterém R_7 má výše uvedený význam, používá alkyllithium, například CH_3Li , alkenyllithium, například CH_2CHLi nebo aryllithium, například $phe-Li$, kde phe znamená fenyl. Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v nepolárním aprotickém rozpouštědle, jako jsou ethery, například diethylether nebo tetrahydrofuran, za teploty mezi -50 a $+50$ $^{\circ}C$.

4) Hydrolýzuje se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená kyanoskupinu, tedy sloučenina obecného vzorce IB

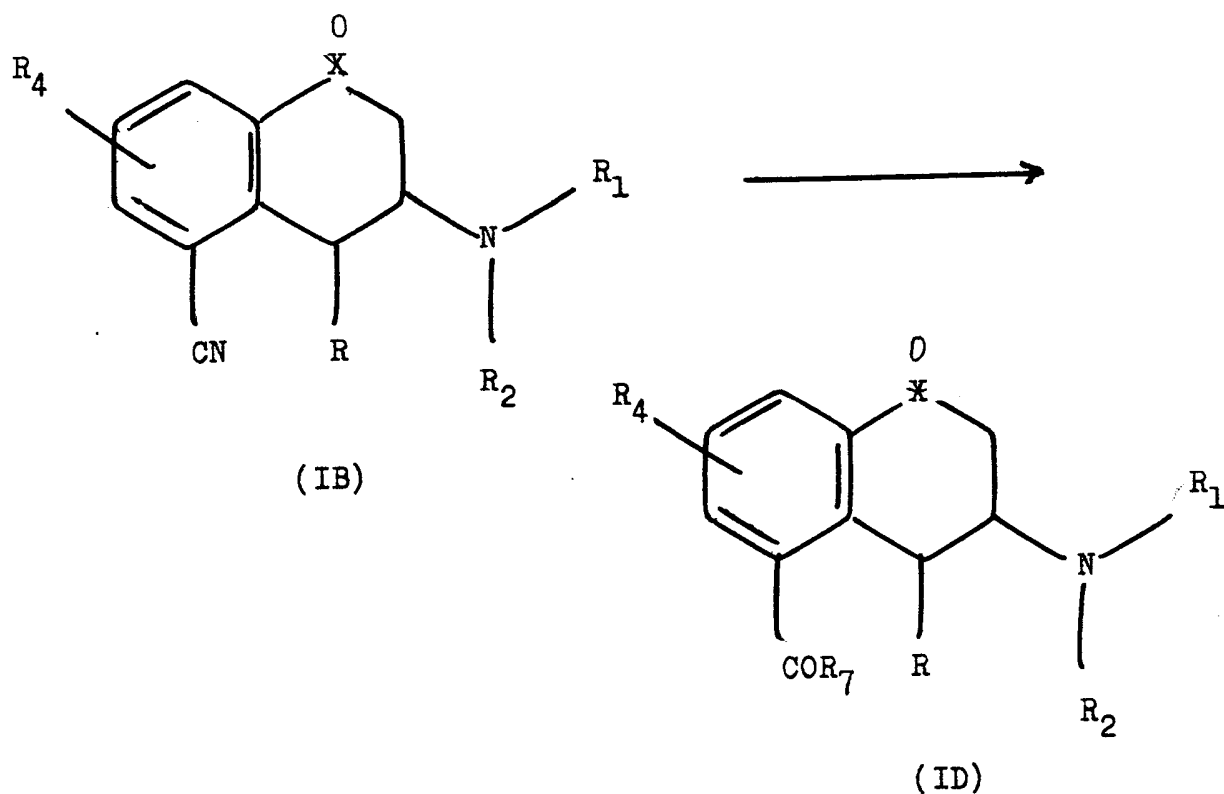


v kterýchžto vzorcích

X , R , R_1 , R_2 a R_4 mají výše vymezený význam,

a podle potřeby se působí poté thionylhalogenidem, například thionylchloridem nebo thionylbromidem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve které R_3 znamená skupinu vzorce COZ , kde Z představuje hydroxyskupinu, atom chloru nebo atom bromu.

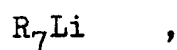
j) Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje kyanoskupinu, tedy sloučenina obecného vzorce IB



v kterýchžto vzorcích

X, R, R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam,

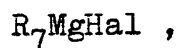
se podrobí substituční reakci působením vhodného organokovového reakčního činidla, s výhodou organolithia, jako je sloučenina vzorce



ve kterém

R₇ má výše uvedený význam,

nebo Grignardova činidla, jako je sloučenina vzorce



ve kterém

R₇ má výše uvedený význam a

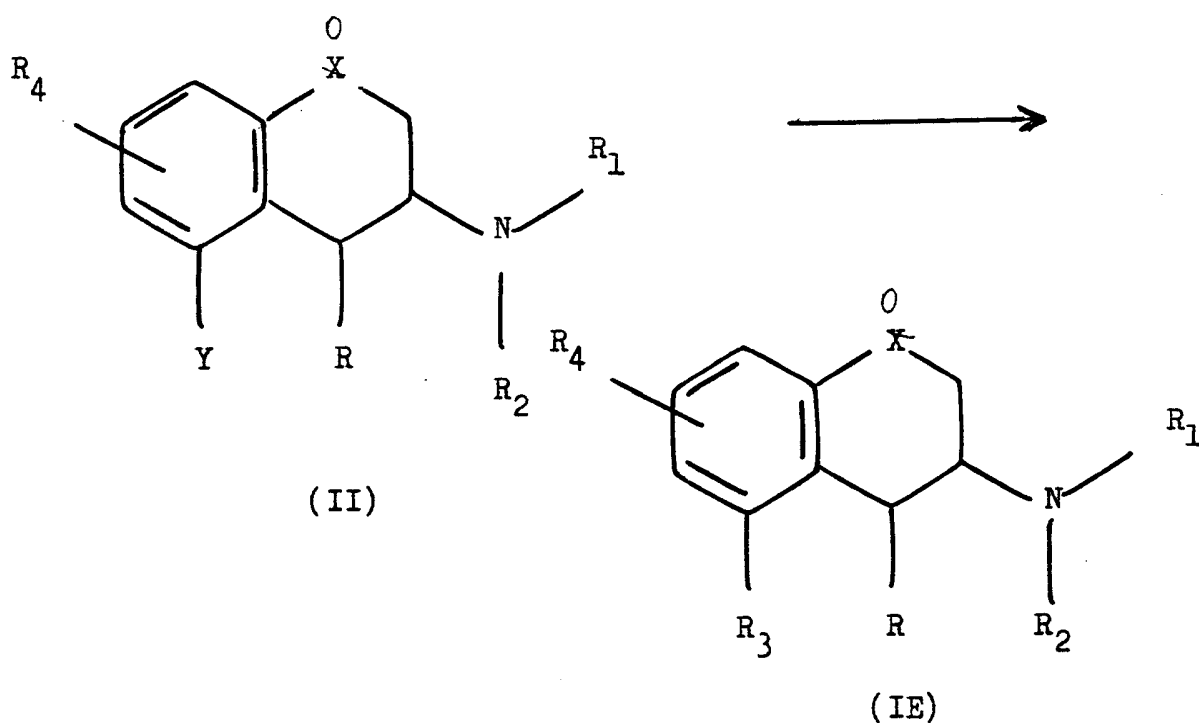
Hal znamená atom halogenu,

v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v nepolárním aprotickém rozpouštědle, jako je benzen, ethery, například diethylether, nebo tetrahydrofuran, a potom hydrolýzou mezi produktu tvořeného komplexem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ představuje skupinu vzorce COR₇, kde R₇ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu.

k) Hydrogenací 5-alkenthiochromanového nebo 5-alkenchromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R₃ představuje alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, za

použití vodíku v přítomnosti palladia, vodíku v přítomnosti platiny nebo vodíku v přítomnosti Raneyova niklu nebo působením azodikarboxylátu draselného, co vede k tvorbě odpovídajícího thiochromanového nebo chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

1) V sloučenině obecného vzorce II



v kterýchžto vzorcích

Y znamená odštěpitelnou skupinu, jako je trifluormethansulfonátový zbytek (Tf), atom halogenu, jako je atom bromu nebo jodu a

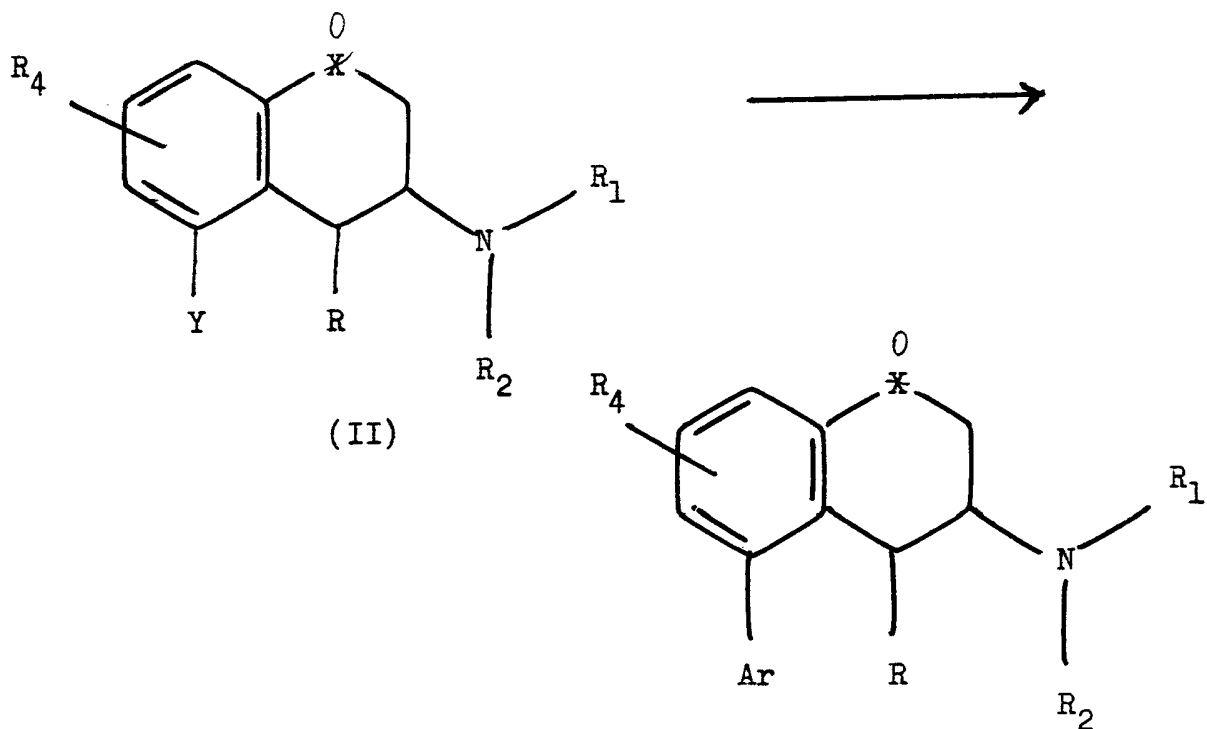
X , R , R_1 , R_2 a R_4 mají výše uvedený význam,

se nahradí skupina Y skupinou R_3 , kde R_3 znamená alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, tedy vznikne sloučenina obecného vzorce IE.

Sloučenina obecného vzorce II se může převést na sloučeninu obecného vzorce IE reakcí s přechodným kovem, jako je palladium nebo nikl, který je schopen tvořit ligandový komplex a oxidativní adicí. Vhodný alkenylový substituent se může zavést působením příslušného trialkylalkenylstananu.

Dalšími reakčními činidly jsou amin, jako je triethylamin a lithná sůl, například chlorid lithný. Reakce se s výhodou provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dioxan, acetonitril nebo dimethylsulfoxid, za teploty mezi +40 a +120 °C.

m) V sloučenině obecného vzorce II



v kterýchžto vzorcích

Y znamená ~~odštěpitelnou~~^e skupinu, jako je trifluormethansulfonátový zbytek (Tf), fosfonátový zbytek, nebo atom halogenu, jako je atom bromu nebo atom jodu,

Ar má dále vysvětlený význam a

X, R, R₁, R₂ a R₄ mají výše uvedený význam,

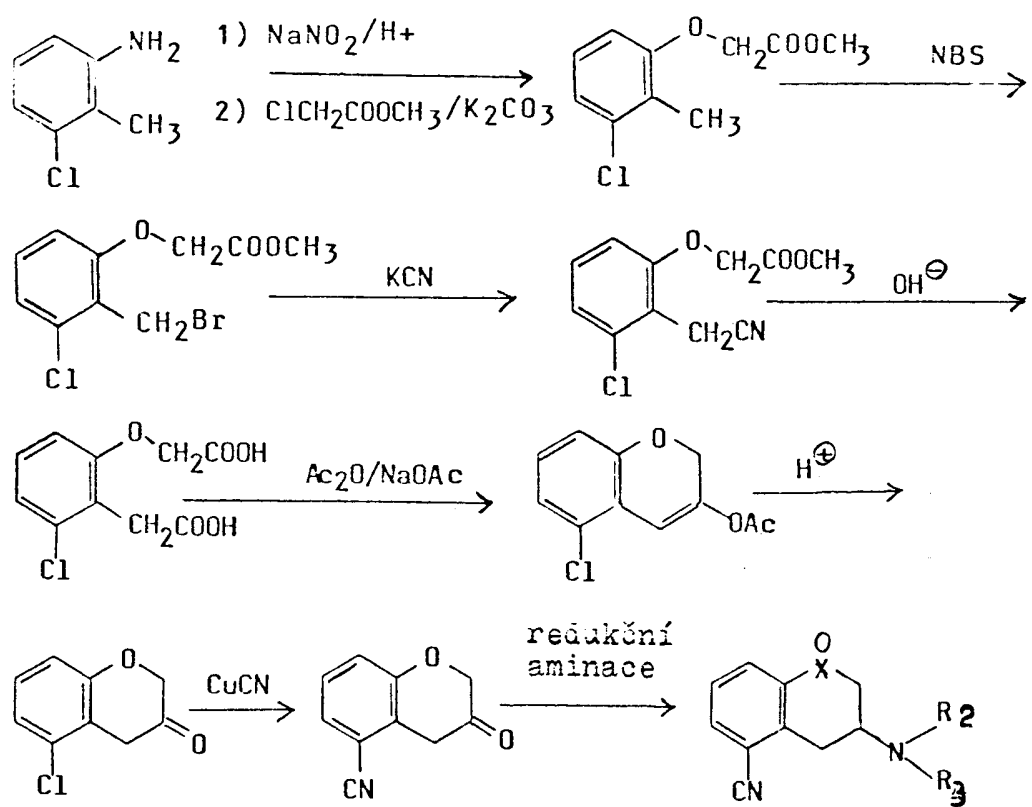
se provede náhrada skupiny Y pětičlennou nebo šestičlennou arylovou skupinou, označenou jako Ar, která může obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a je buď substituována nebo kondenzována

ke dvěma sousedícím atomům uhlíku na arylový kruh, jak je vymezeno svrchu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IF.

Sloučenina obecného vzorce II se může převést na sloučeninu obecného vzorce IF reakcí s přechodným kovem, jako je palladium nebo nikl, schopným tvořit ligandový komplex a oxidativní adicí. Příslušný arylový substituent se může zavést působením vhodného trialkylarylstananu nebo činidla, které je tvořeno kyselinou ortoboritou a příslušným arylem.

Dalšími reakčními činidly je amin, jako je triethylamin a lithná sůl, například chlorid lithný. Reakce se s výhodou provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dioxan, acetonitril nebo dimethylsulfoxid, za teploty mezi +40 a +120 °C.

Dále zmíněný způsob popisuje jednu z cest, jak získat meziprodukt obecného vzorce IB. V reakčních schématech mají R_1 , R_2 a R_4 významy uvedené pod obecným vzorcem I.



Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I budou obvykle podávat perorálně, rektálně nebo jako injekce, ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou látku buď jako volnou lázi nebo jako farmaceuticky přijatelnou, netoxickou adiční sůl s kyselinou, například jako hydrochlorid, hydrobromid, laktát, acetát, fosfát, sulfát, sulfamát, citrát, tartrát, oxalát a podobně, ve farmaceuticky přijatelné dávkové formě. Dávková forma může být pevná, polopevná nebo kapalná. Obvykle účinná látka bude tvořit 0,1 až 99 % hmotnostních prostředku, přičemž pro injekce je uvažováno s 0,5 až 20 % hmotnostními, vztaženo na prostředek a pro perorální podání je vhodné, když prostředek obsahuje 0,2 až 50 % hmotnostních účinné látky.

K přípravě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I ve formě dávkové jednotky pro perorální použití se vybraná sloučenina může smíchat s pevnou pomocnou látkou, například s laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škroby, například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem, deriváty celulózy, pojivy, jako je želatina nebo polyvinylpyrrolidon a kluznými látkami, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, polyethylenglykol, vosky, parafin a podobně, a potom slisovat do tablet. Pokud se požadují povlečené tablety, jádra, připravená jak je popsáno svrchu, se mohou povléknout koncentrova-

ným roztokem cukru, který může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid ⁱtataničitý a podobně. Při jiném provedení se tablety mohou povlékat polymerem známým odborníkům v oboru, který je rozpustěn ve snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel. Do těchto povlaků se mohou přidávat barviva, aby se snadno rozlišilo mezi tabletami, které obsahují rozdílné účinné látky nebo různá množství účinných sloučenin.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí se účinná látka může smíchat s [například rostlinným olejem nebo ethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule účinné látky při současném použití svrchu^uzmíněných pomocných látek, například laktózy, sacharózy, sorbitolu, mannitolu, škrobů (například bramborového škrobu, kukuřičného škrobu nebo amylopektinu), derivátů celulózy nebo želatiny. Také léčiva tvořená kapalnými nebo polopevnými sloučeninami se mohou plnit do tvrdých želatinových kapslí.

Dávkové jednotky pro rektální použití mohou být roztoky nebo suspenze nebo se mohou připravovat ve formě čípků, které obsahují účinnou látku smíchanou s neutrálním tukovým základem, nebo želatinových rektálních kapslí, které obsahují účinnou látku smíchanou s rostlinným olejem nebo olejem parafinovým.

Kapalné prostředky pro perorální podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků, které obsahují asi 0,2 až 20 % hmotnostních účinné látky zde popsané, přičemž zbytek tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylen-glykolu. Takové kapalné prostředky mohou podle potřeby obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu, jako zahušťovadlo, nebo jiné pomocné látky známé odborníkům v oboru.

^t
Roztoky pro parenterální použití ve formě injekcí se mohou připravovat jako vodný roztok farmaceuticky přijatelné soli účinné látky rozpustné ve vodě, s výhodou v koncentraci od asi 0,5 do 10 % hmotnostních. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační prostředky a/nebo pufrы a obvykle se dodávají v ampulích obsahujících různé dávkové jednotky.

Vhodné denní dávky sloučenin podle tohoto vynálezu pro terapeutické ošetřování člověka jsou asi od 0,01 až do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti při perorálním podání a 0,001 až 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti při parenterálním podání.

Dále uvedené příklady blíže ilustrují tento vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-trifluormethansulfonylchromanu

1,4 g (4,0 mmol) 3-dipropylamino-5-hydroxychromanu (Thorberg a kol., Acta Pharm. Suec. 24 /1987/) a 0,1 g (0,75 mmol) N,N-dimethylaminopyridinu se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a ochladí na teplotu -30°C . Poté se vnese 0,75 ml (5,7 mmol) 2,4,6-kolidinu a dále 1,0 ml (6,0 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Roztok se míchá za teploty -20°C po dobu 3 hodin a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří dosucha. Světle žlutý olej se nakonec čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu, za použití systému ethylacetát - hexan v poměru 1:9, jako elučního činidla. Výtěžek činí 55 %. Sloučenina má teplotu tání 125 až 127°C (oxalát).

Příklad 2

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylchromanu

4,43 g (11,6 mmol) 3-dipropylamino-5-trifluormethansulfonylchromanu (příklad 1) se rozpustí v 80 ml dimethylformamidu a methanolu v poměru 6:2 a roztok se odplyní během 15 minut za tlaku 1330 Pa a teploty 20°C . Potom se přidá

76 mg (0,34 mmol) PdOAc_2 , 141 mg (0,34 mmol) 1,3-bis-difenyl-fosfinopropanu a 3,5 ml (25 mmol) triethylaminu. Směs se zahřívá na teplotu 70°C pod atmosférou oxidu uhelnatého a míchá po dobu 5 hodin. Roztok se ochladí, zředí 200 ml toluenu, promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Získaný olej se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:8. Výtěžek činí 76 %. Teplota tání hydrochloridu je 150 až 152°C .

Příklad 3

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-karbamoylchromanu

400 mg (1,37 mmol) 3-dipropylamino-5-methoxychromanu (příklad 2) se rozpustí v 10 ml methanolu a přidá se 60 mg (1,5 mmol) hydroxidu sodného, který je rozpuštěn ve 2 ml vody. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin, ochladí se, filtruje přes prostředek Celite a odpaří dosucha. Odparek se vaří pod zpětným chladičem v 5 ml (68 mmol) sulfurylchloridu během 30 minut. Přebytek sulfurylchloridu se potom odpaří za sníženého tlaku a ve formě gumovité látky se dostane hydrochlorid 3-dipropylamino-5-chlorformylchromanu. Získaná světle hnědá gumovitá látka se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a po dobu 2 minut se do roztoku zavádí plynný amoniak. Roztok se promyje vodným roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Získaný olej se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4 k eluování. Výtěžek činí 80 %.

^{13}C NMR: 172,0, 154,9, 136,5, 126,9, 120,4, 119,1, 118,6, 67,8, 53,0, 52,6, 26,1, 22,4, 21,9, 14,1, 11,7.

Příklad 4

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-N,N-dimethylkarbamoylchromanu

Sloučenina uvedená v nadpise se vyrobí analogickým způsobem, jako se použil v příkladě 3 s tím rozdílem, že se vychází z 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylchromanu a plynný amoniak se nahradí plynným dimethylaminem.

^{13}C NMR: 189,3, 170,3, 149,9, 137,4, 126,7, 126,1, 124,9, 65,8, 64,7, 48,2, 47,7, 30,7, 26,0, 15,1, 10,9.

Příklad 5

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-N,N-diisopropylkarbamoylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem, jako se použil v příkladě 3 s tím rozdílem, že se vychází z 3-dipropylamino-5-methoxychromanu. Hydro-

chlorid má teplotu tání 228 až 230 °C.

Příklad 6

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-N-methylkarbamoylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem, jako se použil v příkladě 3 s tím rozdílem, že se vychází v 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylchromanu a plynný amoniak se nahradí plynným methylaminem. Oxalát má teplotu tání 95 až 97 °C.

Příklad 7

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-acetylchromanu

4,42 g (13,4 mmol) hydrochloridu 3-dipropylamino-5-chlorformylchromanu, vyrobeného z 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylchromanu (příklad 2) analogickým způsobem, jako se použil v příkladě 3, ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu, se přidá k předem připravenému roztoku dimethylkuprátu lithného, který se vyrobil z methyllithia a jodidu měďného, ve 200 ml tetrahydrofuranu za teploty -78 °C. Roztok se poté míchá za teploty -78 °C po dobu 15 minut a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti během 10 minut. K roztoku se pomalu přidá 30 ml vody. Organická fáze se dekantuje, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Odparek se čistí velmi

rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethyl-
acetátu a hexanu v poměru 1:8. Sloučenina uvedená v nadpise
k eluování
krystaluje jako sůl z ethylacetátu. Její teplota tání je 106
až 108 °C (oxalát).

Příklad 8

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-cyklopropylkarbonylchromanu

Sloučenina uvedená v nadpise se vyrobí analogickým
způsobem, jako je popsán v příkladě 7 s tím rozdílem, že se
místo dimethylkuprátu lithného použije dicyklopropylkuprát
lithný (J. Org. Chem. 41, 22 /1976/). Oxalát má teplotu tání
100 až 102 °C.

Příklad 9

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-terc.-butylkarbonylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí obdob-
ným způsobem, jako se použil v příkladě 7 s tím rozdílem,
že se místo dimethylkuprátu lithného použije di-terc.-butyl-
kuprát lithný (vyrobený z terc.-butyllithia a $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$).
Sloučenina má teplotu tání 118 až 120 °C (oxalát).

Příklad 10

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-isopropylkarbonylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem, jako se použil v příkladě 7 s tím rozdílem, že se dimethylkuprát lithný nahradí diisopropylkuprátem hořečnatým (vyroben z isopropylmagnesiumchloridu a $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$). Oxalát sloučeniny má teplotu tání 60 až 62 °C.

Příklad 11

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-(4-fluorfenylkarbonyl)chromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 7 s tím rozdílem, že se místo dimethylkuprátu lithného použije di-(4-fluorfenyl)kuprátu hořečnatého. Oxalát sloučeniny má teplotu tání 98,3 až 98,4 °C.

Příklad 12

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-(2-thienylkarbonyl)chromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí obdobným způsobem, jako se použil v příkladě 7 s tím rozdílem, že se místo dimethylkuprátu lithného použije di-(2-thienyl)kuprátu lithného (vyroben z 2-thienyllithia a jodidu měďného). Oxalát sloučeniny má teplotu tání 87 až 88,5 °C.

Příklad 13

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-isopropenylchromanu

0,62 g (1,74 mmol) methyltrifenylfosfoniumbromidu se rozpustí ve 20 ml suchého ^{di}ethyletheru pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti a přidá 0,7 ml 2,5-molárního (1,74 mmol) n-butyllithia. Vzniklý roztok se míchá 4 hodiny. 0,40 g (1,45 mmol) 3-dipropylamino-5-acetylchromanu (příklad 7) se rozpustá ve 2,0 ml suchého diethyletheru a tento roztok se přidá k předem připravenému Wittigovu činidlu. Směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Roztok se zředí toluenem a promyje vodou. Vysušením organické fáze síranem sodným a odpařením dosucha se dostane pevná látka, která se nakonec čistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4, jako elučního činidla.

Zachycené frakce se odpaří a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpise ve formě bezbarvého oleje.

¹³C NMR: 11,82, 21,94, 24,28, 26,69, 52,79, 53,64, 67,70, 115,13, 118,73, 120,07, 126,83, 144,88, 145,27, 154,03.

Příklad 14

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-aminochromanu

1,0 g (3,4 mmol) 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylchromanu (příklad 2) se rozpustí ve 20 ml methanolu. Poté se

přidá 0,16 g (4,1 mmol) hydroxidu sodného rozpustěného v 1,0 ml vody a roztok se vaří pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou přes noc. Roztok se odpaří dosucha, k odparu se přidá 20 ml toluenu a roztok se opět odpaří dosucha. Odparek se rozpustí ve 20 ml toluenu, přidá se 1,87 g (6,8 mmol) difenylfosforylazidu a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Poté se přidá 2,0 ml methanolu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje další 4 hodiny. Roztok se ochladí, promyje vodou a extrahuje zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Kyselá vodná fáze se neutralizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje toluenem. Toluenná fáze se vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v ethanolu, obsahujícím 10 % hydroxidu sodného, o objemu 20 ml a roztok se vaří pod zpětným chladičem přes noc. Roztok se poté ochladí, zředí toluenem a promyje vodou, Organická fáze se vysuší a odpaří dosucha. Dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpise, jako olej, který se převede na dihydrochlorid. Jeho teplota tání je 173 až 174 °C.

Příklad 15

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-nitrochromanu

0,050 g (0,20 mmol) 3-dipropylamino-5-aminochromanu (příklad 14) se rozpustí ve směsi 0,080 ml (1,0 mmol) kyseliny trifluoroctové a 5 ml vody. Čirý roztok se ochladí

na teplotu 0 až 4 °C. Za intenzivního míchání se k roztoku přikape roztok 0,017 g (2,5 mmol) dusitanu sodného v 1,0 ml vody. Vzniklý roztok se míchá po dobu 15 minut a poté neutralizuje uhličitanem vápenatým. Potom se přidá roztok 0,50 g (7,2 mmol) dusitanu sodného ve vodě o objemu 1,0 ml a dále se vnese směs 0,10 g (0,62 mmol) síranu měďnatého a oxidu měďného v 1,0 ml vody. Roztok se míchá za teploty 0 °C po dobu 20 minut a potom za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Roztok se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Odparek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:9 jako elučního činidla. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, jejíž hydrochlorid má teplotu tání 150 až 151 °C.

Příklad 16

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-azidochromanu

0,050 g (0,20 mmol) 3-dipropylamino-5-aminochromanu (příklad 14) se diazotuje podle postupu popsaného v příkladu 15. Po patnáctiminutovém míchání se přidá 0,026 g (0,4 mmol) azidu sodného v 1,0 ml vody. Roztok se míchá přes noc za teploty 5 °C a potom zpracuje a čistí postupem popsaným v příkladu 15, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpise. Oxalát sloučeniny má teplotu tání 167 až 168 °C.

Příklad 17

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-(pyrrol-1-yl)chromanu

0,60 g (2,42 mmol) 3-dipropylamino-5-aminochromanu (příklad 14) se rozpustí v 10 ml kyseliny octové a přidá se 0,40 g (3,0 mmol) 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu. Roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Potom se roztok neutralizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje toluenem. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Odparek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise.

^{13}C NMR: 111,75, 21,89, 24,81, 52,69, 53,15, 67,94, 108,93, 115,67, 118,22, 118,44, 121,87, 127,22, 141,47, 155,27.

Příklad 18

Způsob výroby 3-[methyl-(3-fenylpropyl)amino]-5-hydroxychromanu

2,0 g (9,28 mmol) 3-amino-5-methoxychromanu (Thorberg a kol., Acta Pharm. Suec. 24 /1987/) se rozpustí v 50 ml methanolu a hodnota pH se upraví na 6,0 působením kyseliny octové. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá 0,87 g (13,8 mmol) kyanborhydridu sodného dohromady s 1,22 ml (9,28 mmol) 3-fenylpropanalu. Odstaví se

chlazení a potom se roztok míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. K roztoku se přidá 0,42 g (14 mmol) paraformaldehydu a 0,87 g (9,28 mmol) kyanoborhydrátu sodného a v míchání se pokračuje přes noc za teploty místnosti. Roztok se zředí toluenem a promyje vodou. Vysušením síranem sodným a odpařením dosucha se dostane olej. Tento olej se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4, jako elučního činidla. Zachycené frakce se odpaří na olej, na který se působí 47% vodnou kyselinou bromovodíkovou po dobu jedné hodiny za teploty 120 °C. Roztok se potom ochladí a neutralizuje hydroxidem sodným. Zneutralizovaný roztok se extrahuje toluenem, organická fáze se vysuší a odpaří. Dostane se sloučenina jmenovaná v nadpise, ve formě oleje.

¹³C NMR: 22,502, 29,09, 33,47, 38,19, 53,66, 67,75, 102,04, 109,20, 110,46, 125,78, 127,05, 128,36, 142,20, 155,29, 158,28.

Příklad 19

Způsob výroby 3-[methyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-methoxykarbonylchromanu

1,0 g (3,37 mmol) 3-[methyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-hydroxychromanu (příklad 18) se rozpustí ve 20 ml methylen-dichloridu za teploty 20 °C. K roztoku se přidá 0,32 ml

(4 mmol) pyridinu, 0,65 ml (5,9 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a 0,041 g (0,59 mmol) dimethylaminopyridinu (DMAP) za teploty -20°C pod dusíkovou atmosférou. Roztok se míchá po dobu 3 hodin za teploty -20°C , chlazení se odstraní a roztok se zředí toluenem, promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným, filtruje přes silikagel a odpaří dosucha. Zbývající olej se rozpustí v 13 ml odplyněného methanolu, který je ve směsi s dimethylformamidem v poměru 3:10. K roztoku se přidá 0,056 g (0,25 mmol) octanu palladnatého, 0,103 g (0,25 mmol) 1,3-bis(difenyfosfino)propanu a 0,76 ml (5 mmol) triethylaminu a roztok se propláchne proudem plynného oxidu uhelnatého za intenzivního míchání. Tlak v reakční nádobě vystoupí na 20,2 kPa, za pomoci plynného oxidu uhelnatého, který je přiváděn z tlakové nádoby vybavené regulačním zařízením. V míchání se pokračuje přes noc za teploty 75°C . Tlak a teplota se upraví na obvyklé hodnoty a roztok se zředí toluenem a promyje vodou. Organická fáze se vysuší a odpaří dosucha. Zbývající olej se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluování směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4, jako elučním činidlem. Zachycené frakce se odpaří a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpise, kterou tvoří bezbarvý olej.

^{13}C NMR: 26,88, 29,00, 33,20, 37,85, 51,64, 53,37, 55,44, 57,24, 120,60, 123,06, 123,40, 125,59, 126,47, 128,17, 128,24, 130,36, 142,01, 154,93, 167,29.

Příklad 20

Způsob výroby 3-[methyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-N-methylkarbamoylchromanu

0,32 g (0,94 mmol) 3-[methyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-methoxykarbonylchromanu (příklad 19) se rozpustí v 10 ml methanolu a přidá se roztok 0,08 g (2 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody. Roztok se vaří/ ^{pod zpětným chladičem} přes noc pod dusíkovou atmosférou. Vzniklý roztok se odpaří dosucha a poté opět spoluodpaří dosucha s 10 ml toluenu. Zbývající pevná látka se vaří pod zpětným chladičem s sulfurylchloridem po dobu 30 minut a odpaří dosucha. Světle hnědá látka charakteru gumy se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu (THF) a za intenzivního míchání se po dobu jedné minuty působí plynným methylaminem. Roztok se zředí toluenem a promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Vysušením a odpařením se dostane gumovitá látka, která se nakonec vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu přeluvou směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 1:2. Zachycené frakce se odpaří a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpise ve formě bezbarvé látky charakteru gumy. Krystalizací z ethylacetátu se jako oxalát dostanou bílé jehličky, které mají teplotu tání 150 až 151 °C.

Příklad 21

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-trifluormethansulfonylthio-

chromanu

420 mg (1,58 mmol) 3-dipropylamino-5-hydroxybenzothiopyranu (evropský patent č. 0 222 996) a 0,29 ml (0,27 g) kollidinu se rozpustí v 15 ml methyldichloridu a ochladí na teplotu -30°C . Ke směsi se přikape 0,54 g (0,32 ml) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 20 minutách se přidá ke zředění methyldichlorid. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií na oxidu křemičitém za použití trichlormethanu jako elučního činidla se dostane 0,62 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří báze. Výtěžek činí 98 %, teplota tání je 37 až 38°C .

^{13}C NMR (200 MHz - CDCl_3) ppm: 148,3, 136,7, 128,4, 127,2, 126,3, 122,0, 117,1, 115,2, 55,6, 52,5, 28,0, 26,6, 22,6, 11,8.

Příklad 22

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylthiochromanu

620 mg (1,6 mmol) 3-dipropylamino-5-hydroxybenzothiopyranu (evropský patent č. 0 222 996) se rozpustí v 11 ml směsi dimethylformamidu a methanolu v poměru 6:2 a roztok se odplyní během 15 minut za tlaku 1330 Pa a teploty 22

°C. K reakční směsi se přidá 11 mg octanu palladnatého, 19 mg 1,3-bis-difenylofosfinopropanu a 0,48 ml (0,35 g) triethylaminu. Směs se zahřívá na teplotu 70 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého a míchá po dobu 5 hodin. Roztok se ochladí, zředí 30 ml toluenu, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií na oxidu křemičitém, při eluování systémem s postupným zvyšováním obsahu ethylacetátu až na 10 % v trichlormethanu se dostane 310 mg sloučeniny pojmenované v nadpise ve formě báze, kterou tvoří slabě nažloutlý olej. Výtěžek činí 64 %.

^{13}C NMR (200 MHz - CDCl_3) ppm: 168,2, 136,6, 134,8, 131,6, 130,1, 126,5, 125,7, 56,7, 52,5, 52,1, 30,4, 28,0, 22,3, 11,9.

Příklad 23

Způsob výroby 3-dipropylamino-5-acetylthiochromanu

310 mg (1,01 mmol) 3-dipropylamino-5-methoxykarbonylthiochromanu (příklad 22) se rozpustí v 8 ml methanolu a přidá se 60 mg hydroxidu sodného, který je rozpuštěn ve 2 ml vody. Směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem a poté odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustá v 5 ml thionylchloridu a vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a dos-

ne se látka charakteru gumy. Tento zbytek charakteru gumy se rozpustí v minimálním množství tetrahydrofuranu a za chlazení na teplotu -78°C se přikape roztok 2,02 mmol dimethylkuprátu lithného ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut za teploty -78°C , potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a po 10 minutách se prudce zchladí 0,9 ml vody. Reakční směs se zfiltruje přes prostředek Celite a odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v etheru, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, zpracuje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Tak se dostane surová báze, kterou tvoří olej. Surový odpařek se chromatografuje na oxidu křemičitém, přičemž eluování se provádí trichlormethanem se vzrůstajícím obsahem ethylacetátu až na 5 %. Získá se hydrochlorid tím, že se báze, která je čistá, rozpustí v etheru a přikape se k ní přebytek etherického roztoku kyseliny chlorovodíkové. Rekrytalizací ze směsi trichlormethanu a diethyletheru se dostane 92 mg sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří bílý prášek. Výtěžek činí 27 %, teplota tání je 141 až 142 $^{\circ}\text{C}$.

^{13}C NMR (200 MHz - CDCl_3) ppm: 201,9, 138,4, 135,9, 131,7, 131,2, 127,2, 127,0, 59,9, 54,1, 51,8, 29,9, 27,9, 26,1, 18,6, 18,2, 11,6.

Způsob výroby 5-allyl-3-(dipropylamino)thiochromanu

K roztoku 1,28 g (3,22 mmol) 3-(dipropylamino)-5-trifluor-methansulfonylthiochromanu (příklad 21), 76 mg (0,064 mmol) tetra-kis(trifenylfosfin) palladia (0) a několika krystalů 2,6-di-terc.-butyl-4-methylfenolu v 10 ml bezvodého toluenu se opatrně přidá 1,17 g (1,1 ml, 3,53 mmol) tributylallylcínu. Výsledný roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a k ochlazenému roztoku se potom přidá 1 ml pyridinu a poté 2,1 ml komplexu fluorovodíku s pyridinem (J.K. Stille a kol., JOC 52, 422 /1987/), Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se reakční směs zředí 50 ml diethyletheru a postupně se zpracuje s 50 ml 1-molárního roztoku hydroxidu sodného, dvakrát s vodou, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší sírenem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a dostane se surový produkt, který tvoří tmavý olej. Chromatografií na oxidu křemičitém, za eluování směsí hexanu a ethylacetátu se vzrůstajícím obsahem ethylacetátu až na 5 % se dostane 0,85 g sloučeniny pojmenované v nadpise, tvořené bází, ve formě slabě nažloutlého oleje. Výtěžek činí 91 %.

^{13}C NMR (200 MHz - CDCl_3) ppm: 139,0, 136,5, 134,0, 133,0, 126,1, 125,9, 125,0, 116,0, 57,0, 52,6, 37,7, 29,5, 27,7, 22,5, 11,9.

Část báze se odebere a převede na hydrochlorid tím, že se čistá báze rozpustí v etheru a k ní se přikape etherický roztok kyseliny chlorovodíkové. Rekrystalizací z Ac₂N - Et₂O - hexanu se dostane bílá pevná látka. Její teplota tání je 164 až 165 °C.

Příklad 25

Způsob výroby hydrochloridu 3-(dipropylamin)-5-propylthiochromanu

K míchané suspenzi 0,76 g (3,9 mmol) azodikarboxylátu draselného (čerstvě vyroben z diethyl-azokarboxylátu a hydroxidu draselného) a 0,4 g (1,4 mmol) 5-allyl-3-(N,N-dipropylamino)thiochromanu (příklad 24) v 10 ml bezvodého methanolu se přidává roztok ledové kyseliny octové v methanolu v poměru 1:4, dokud nevymizí žluté zbarvení (které je způsobeno draselnou solí). Po třicetiminutovém míchání za teploty místnosti se přidá dalších 200 mg azodikarboxylátu draselného a opět se rozloží, jako již bylo uvedeno. Tento postup se opakuje, dokud analýza (plynová chromatografie) neukáže, že již nezbyvá žádný výchozí materiál. Po ukončení (za 2 hodiny, při čtyřnásobném přidávání draselné soli) se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá 2-molární roztok hydroxidu sodného a vše se dvakrát extrahuje diethyletherem. Spojené organické podíly se zpracují s nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Surová báze se

JEDL. KOREČEK
Adm. a patentová
kancelář
Žitná 25
115 04 Praha 1

- 62 -

PRIL.	ÚŘAD PRO VYHÁLEŽKY A OBJEVY	30. VII. 92	044600	č. j.
-------	-----------------------------------	-------------	--------	-------

získá jako světle zbarvený olej. Nato se z ní odstraní rozpouštědlo za sníženého tlaku.

Chromatografií na oxidu křemičitém (silikagelu) při eluování hexanem se vzrůstajícím obsahem ethylacetátu až na 5 % se dostane sloučenina uvedená v nadpise, ve formě báze, kterou tvoří čirý olej. Hydrochlorid se vyrobí tím, že se čistá báze rozpustí v etheru a k získanému roztoku se přikape chlorovodík rozpustěný v etheru. Rekrystalizací ze směsi diethyletheru a chloroformu se dostane 0,30 g bílé pevné látky. Výtěžek činí 66 % teorie. Sloučenina má teplotu tání 150 až 151 °C.

^{13}C NMR analýza (báze, 200MHz - CDCl_3) ppm: 141,6, 133,7, 132,8, 125,8, 125,6, 124,5, 57,1, 52,6, 35,3, 29,5, 27,6, 23,6, 22,4, 14,3 a 11,9.

Příklad 26

Způsob výroby hydrochloridu 5-methoxy-3-cyklopropylamino-chromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí podle známých způsobů pro reduktivní aminaci (Clinton F. Lane, Synthesis, sv. 146, str. 135 /1975/) z methoxy-3-chromanonu a cyklopropylaminu. Vyrobená sloučenina má teplotu tání 188 až 189 °C.

Příklad 27

Způsob výroby 3-(N-cyklopropylamino)-5-hydroxychromanu

5,6 g (22 mmol) hydrochloridu 3-(N-cyklopropylamino)-5-methoxychromanu se suspenduje ve 140 ml dichlormethanu pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí na

lázni sestávající z pevného oxidu uhličitého (suchého ledu) a ethanolu na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. 4,1 ml (44 mmol) bromidu boritého se rozpustí v 60 ml dichlormethanu a přidá k míchané směsi během 30 minut. Žlutý čirý roztok se pomalu ohřeje na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ udržuje na této teplotě, dokud plynová chromatografie neukáže na úplné proběhnutí reakce (po 3 až 5 hodinách). Potom se roztok vylije na 200 g rozdrceného ledu a koncentrovaným vodným roztokem se upraví na hodnotu pH 8 až 9. Směs se třikrát extrahuje vždy 200 ml etheru a spojené etherické fáze se vysuší síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá bílá pevná látka. Její krystalizací z absolutního ethanolu se dostane 3,9 g 3-(N-cyklopropylamino)-5-hydroxychromanu, který je tvořen bezbarvými jehličkami o teplotě tání $147\text{ až }148\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výtěžek odpovídá 88 % teorie.

Příklad 28

Způsob výroby 3-(N-cyklopropylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 1, přičemž se vychází ze sloučeniny vyrobené v příkladě 27. Báze se charakterizuje jako hydrochlorid, který má teplotu tání $207\text{ až }209\text{ }^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).

Příklad 29

Způsob výroby 3-(N-cyklopropylamino)-5-(N-cyklopropyl)karbamoylchromanu

0,51 g (1,5 mmol) 3-(N-cyklopropylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu a 0,46 ml (3,3 mmol) triethylaminu se rozpustí v 7,5 ml dimethylformamidu v hydrogenační baňce

o objemu 200 ml. Baňka se evakuuje a poté se opakovaně, celkem třikrát, do baňky zavede oxid uhelnatý. Poté se do baňky vnese 2,9 ml (42 mmol) cyklopropylaminu, 0,023 g (55 μ mol) 1,3-bis(difenylfosfino)propanu, a 0,12 g (55 μ mol) octanu palladnatého a potom se směs třepe v atmosféře oxidu uhelnatého za tlaku 200 až 250 kPa po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs rozdělí mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ether (pětkrát vždy 30 ml). Spojené etherové fáze se vysuší síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Velmi rychlou chromatografií surového produktu na silikagelu za použití směsi tetrahydrofuranu a ethylacetátu v poměru 8:92, jako elučního činidla, se dostane 0,32 g bílé pevné látky. Rekrytalizací ze směsi tetrahydrofuranu a etheru se dojde k 0,17 g 3-(N-cyklopropylamino)-5-(N-cyklopropyl)karbamoylchromanu, který tvoří bezbarvé jehličky o teplotě tání 126 až 127 °C. Výtěžek činí 42 % teorie.

Příklad 30

Způsob výroby hydrochloridu 3-cyklopropylamino-5-/N-(2,6-xy-lidino)karbamoyl/chromanu

2,1 mmol sodné soli kyseliny 3-(N-cyklopropyl-N-tri-fluoracetyl)aminochroman-5-karboxylové, vyrobené ze sloučeniny získané v příkladě 28 po zavedení N-trifluor-acetylu jako chránicí skupiny, esterifikaci (podle příkladu 2) a následující hydrolýze, a 10 ml thionylchloridu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin pod dusíkovou atmosférou. Přebytek thionylchloridu se několikrát spoluodpaří se suchým toluenem na rotační odparce. Takto získaný chlorid kyseliny se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a přikape k míchanému roztoku 0,521 g (4,3 mmol) 2,6-dime-thylanilinu a 6 ml suchého pyridinu pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti. Poté co je reakce ukončena (během 2

hodin, podle chromatografie na tenké vrstvě a kapilární plynové chromatografie), se těkavé složky odpaří na rotační odparce. Odparek se znovu rozpustí v suchém toluenu a odpařování se čtyřikrát opakuje. Čistěním velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi tetrahydrofuranu a n-hexanu v poměru 1:4, jako elučního činidla, se dostane 0,72 g 3-(N-cyklopropyl-N-trifluoracetylamo)-5-/N-(2,6-xyloidino)karbamoyl/chromanu, který je tvořen bezbarvými jehličkami. Výtěžek odpovídá 72 % teorie. Sloučenina má teplotu tání 146 až 149 °C (po krystalizaci ze směsi chloroformu a n-hexanu). Část tohoto amidu (0,44 g, 0,95 mmol) se po malých dávkách přidá během 15 minut k míchané suspenzi 0,072 g (1,9 mmol) lithiumtetrahydridoaluminátu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu (destilován z benzofenonketyl-natria) pod dusíkovou atmosférou. Směs se míchá za teploty 45 °C dokud chromatografie na tenké vrstvě a kapilární plynová chromatografie neukáže na ukončení reakce (po 40 hodinách) a potom se reakce přerušuje opatrným přidáním 5,0-molárního vodného roztoku vinnanu draselného. Poté se upraví hodnota pH na 10 přidávkou koncentrovaného roztoku amoniaku a roztok se dvakrát extrahuje vždy 50 ml etheru. Spojené etherové fáze se vysuší uhlíčitánem draselným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití směsi chloroformu a ethylacetátu v poměru 1:1 jako elučního činidla. Ve formě oleje se dostane 0,074 g 3-cyklopropyl-amino-5-/N-(2,6-xyloidino)karbamoyl/chromanu. Celkový výtěžek činí 22 % teorie. K míchanému a na teplotu +4 °C ochlazenému roztoku báze získané jak uvedeno výše a 2 až 4 ml methanolu se přikape slabý přebytek přibližně 3-molárního chlorovodíku v etheru. Rozpouštědla se potom odpaří na rotační odparce, k odparku se přidá ether a opakovaně se provede odpařování k odstranění stop chlorovodíku. Olej ztuhne, pokud se baňka naplněná etherem, nechá přes noc v chladničce. Krystalizací z absolutního ethanolu se dostane hydrochlorid 3-cyklo-

propylamino-5-/N-(2,6-xylidino)karbamoyl/chromanu ve formě bezbarvých jehliček, které mají teplotu tání 189 až 191 °C (za rozkladu).

Příklad 31

Způsob výroby 3-(N,N-diallylamino)-5-methoxychromanu a 3-(N-allylamino)-5-methoxychromanu

5,0 g (23 mmol) hydrochloridu 3-amino-5-methoxychromanu (Acta Pharm. Suec. 24 /1987/), 3,4 ml (39 mmol) allylbromidu, 9,6 g (69 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a 8,0 ml dimethylformamidu se míchá pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti po dobu 72 hodin. K reakční směsi se přidá 150 ml etheru, soli se odfiltrují a čirý filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí na sloupci silikagelu za eluování 1000 ml směsi tetrahydrofuranu a n-hexanu v poměru 1:9. Získá se tak 1,7 g 3-(N-allylamino)-5-methoxychromanu ve výtěžku odpovídajícím 33 % teorie a 3,4 g 3-(N,N-diallylamino)-5-methoxychromanu ve výtěžku odpovídajícím 56 % teorie, které mají formu oleje. Diallylaminoderivát charakterizovaný výše se izoluje jako hydrochlorid přidavkem slabého přebytku přibližně 3-molárního chlorovodíku v etheru k ethrickému roztoku aminu. Surový hydrochlorid krystaluje stáním s etherem za chladu. Jeho teplota tání činí 139 až 140 °C.

Příklad 32

Způsob výroby 3-(N-allyl-N-n-propylamino)-5-methoxychromanu

1,3 g (5,9 mmol) 3-(N-allylamino)-5-methoxychromanu, vyrobeného analogicky jako v příkladě 26, 2,1 ml (21 mmol) n-propyljodidu, 3,0 g (21 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a 5,5 ml acetonitrilu se míchá pod dusíkovou

atmosférou za teploty 47 °C (teplota olejové lázně) po dobu 5 dní, dokud plynová chromatografie neukáže na úplný průběh reakce. K reakční směsi se potom přidá 40 ml etheru, soli se odlfiltrují odsáváním a čirý filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Ve formě oleje se dostane 1,24 g 3-(N-allyl-N-n-propylamino)-5-methoxychromanu. Výtěžek činí 81 % teorie. Báze se potom vysráží z etherického roztoku přidáním slabého přebytku přibližně 3-molárního chlorovodíku v etheru. Krystalizací surového hydrochloridu se dostanou bezbarvé jehličky, které mají teplotu tání 117 až 118 °C.

Příklad 33

Způsob výroby 3-(N-allyl-N-n-propylamino)-5-hydroxychromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 27, za použití sloučeniny získané v příkladě 32. Krystalizací ze směsi chloroformu a n-hexanu se dostanou bezbarvé jehličky, které mají teplotu tání 78 až 80 °C.

Příklad 34

Způsob výroby 3-(N-allyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethan-sulfonyloxychromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 1, přičemž se vychází ze sloučeniny vyrobené v příkladě 33, jako výchozí látky.

Hmotnostní spektrum (technika EI, 70 eV) m/z 379 (M⁺, 8 %), 350 (100 %), 246 (10 %).

Příklad 35

Způsob výroby 5-acetyl-3-(N-allyl-N-n-propylamino)chromanu

0,28 g (0,74 mmol) 3-(N-allyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu, 0,097 g (2,3 mmol) chloridu lithného, 0,031 g (0,04 mmol) dichlor-/1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen/palladia (II) a 0,005 g 2,6-di-terc.-butyl-4-methylfenolu se rozpustí v 5,0 ml dimethyformamidu v trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 50 ml, opatřené magnetickým míchadlem. Baňka se evakuuje a poté se třikrát naplní oxidem uhelnatým. Do baňky se vnese 0,12 ml (0,89 mmol) tetramethylcínu a potom se směs míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého za tlaku 100 kPa při teplotě olejové lázně 120 °C po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozdělí mezi 2-molární vodný amoniak a třikrát vždy 15 ml dichlormethanu a organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi tetrahydrofuranu a n-hexanu v poměru 1:9, jako elučního činidla, se dostane 0,078 g 5-acetyl-3-(N-allyl-N-n-propylamino)-chromanu, který tvoří olej. Výtěžek činí 39 % teorie. Báze se vysráží z etherického roztoku po přidání slabého přebytku přibližně 3-molárního chlorovodíku v etheru. Surová sůl se zachytí a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získá se tak bílý amorfni prášek, který má teplotu tání 125 až 127 °C.

Příklad 36

Způsob výroby hydrochloridu 3-isopropylamino-5-methoxychromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 26, přičemž se vychází z 5-methoxy-3-chromanu a isopropylaminu. Vyrobená sloučenina má teplotu tání 255 °C.

Příklad 37

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-methoxychromanu

Směs 14 g (0,06 mol) sloučeniny získané v příkladě 36, 15 g (0,08 mol) 1-jodpropanu, uhličitanu draselného a 250 ml acetonitrilu se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 4 dní. Po chromatografickém zpracování se izoluje požadovaná sloučenina jako bezbarvý olej. GC-MS analýza (CI technika): $M + 1 = 264$ (100 %).

Příklad 38

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-hydroxychromanu

10 g (0,038 mol) sloučeniny získané v příkladě 37 se demethyluje za použití bromidu boritého v dichlormethanu. GC-MS analýza (CI technika): $M + 1 = 250$ (100 %).

Příklad 39

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-trifluormethansulfonyloxochromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 1 za použití sloučeniny z příkladu 38 jako výchozí sloučeniny. GC-MS analýza (CI technika): $M + 1 = 382$ (100 %).

Příklad 40

Způsob výroby hydrochloridu 5-acetyl-3-(N-isopropyl-N-n-propyl)aminochromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 35, za použití sloučeniny z příkladu 39 jako výchozí sloučeniny a za zavádění oxidu uhelnatého do Paarova přístroje při tlaku 200 kPa. Získaná sloučenina má teplotu tání 170 °C.

Příklad 41

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-methoxykarbonylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 2, přičemž se vychází ze 3 g (0,016 mol) sloučeniny z příkladu 39, 75 mg octanu palladnatého, 150 mg 1,3-bis(difenylfosfino)propanu, 50 ml dimethylformamidu a 25 ml methanolu a reakce se provádí v Parrově přístroji pod atmosférou oxidu uhelnatého za tlaku 200 kPa při teplotě 70 °C po dobu 6 hodin. GC-MS analýza (CI technika): $M + 1 = 292$ (100 %).

Příklad 42

Způsob výroby hydrochloridu 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-(N-methyl)karbamoylchromanu

1 g (0,0034 mol) sloučeniny získané v příkladě 41, 50 mg kyanidu sodného, 30 ml methanolu a 5 ml nasyceného vodného roztoku methylaminu se nechá reagovat v nádobě z nerezavějící oceli přes noc za teploty 80 °C. Po zpracování na bezbarvý olej se získaná sloučenina převede na hydrochlorid, který má teplotu tání 123 °C.

Příklad 43

Způsob výroby hydrochloridu 3-(N-isopropyl-N-n-propyl)amino-5-(N-ethyl)karbamoylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí analogickým způsobem jako v příkladě 42, přičemž se vychází z 1 g (0,0034 mol) sloučeniny z příkladu 41, 50 mg kyanidu sodného, 40 ml methanolu a 50 ml ethylaminu ve formě 70% vodného roztoku a vše se nechá reagovat v nádobě z nerezavějící oceli za teploty 80 °C po dobu 4 dní. Po chromatografickém zpracování na bezbarvý olej se získaná sloučenina převede na hydrochlorid, který má teplotu tání 198 °C.

Příklad 44

Způsob výroby 3-(N-cyklopropylmethyl-N-n-propylamino)-5-(N-cyklopropylmethyl)karbamoylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí z 1,08 g (0,0026 mol) 3-(N-cyklopropylmethyl-N-n-propyl)amino-5-trifluormethansulfonyloxychromanu, vyrobeného analogicky jako v příkladech 36 až 39, 40 g 1,3-bis(difenylfosfino)-propanu, 22 mg octanu palladnatého a 2,3 g (0,0264 mol) cyklopropylmethylaminu ve 30 ml dimethylformamidu, které se umístí v Parrově přístroji zhotoveném ze skla. Do přístroje se zavádí oxid uhelnatý při tlaku 200 kPa a směs se třepe za teploty 60 °C po dobu 6 hodin. Po zpracování a chromatografickém vyčistění se požadovaná sloučenina dostane jako bílé krystaly o teplotě tání 124 °C (báze). Teplota tání činí 94 až 95 °C.

Příklad 45

Způsob výroby hydrochloridu 3-(N-cyklopropyl-N-n-propylamino)-5-fenylchromanu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí ze 2 g (5,1 mmol) 3-(N-cyklopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluor-methansulfonyloxychromanu, vyrobeného analogicky jako v příkladech 36 až 39, 1,8 g (4,8 mmol) trimethylfenylstan-nanu, 280 mg (0,24 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0), 600 mg (14,4 mmol) chloridu lithného a 2,6-di-terc.-butyl-4-methylfenolu v 60 ml dioxanu a 6 ml dimethylformamidu za míchání při teplotě 105 °C v ocelové nádobě během 3 dnů. Poté se směs filtruje a extrahuje. Chromatografickým vyčistěním na sloupci oxidu hlinitého (alumině) se dostane požadovaná sloučenina ve výtěžku 55 % teorie. Sloučenina se izoluje ve formě svého hydrochloridu, jehož teplota tání činí 160 °C.

Příklad 46

Způsob výroby 3-(N,N-dipropylamino)-5-(N-cyklopropyl)karbamoylthiochromanu

0,70 g (1,76 mmol) 3-(N,N-dipropylamino)-5-trifluor-methansulfonyloxythiochromanu, 0,39 g (0,54 ml, 3,9 mmol) triethylaminu a 5 ml dimethylformamidu se smíchá dohromady a roztok se odplyní za tlaku 1330 Pa při teplotě místnosti během 15 minut a poté se třikrát vystaví působení atmosféry oxidu uhelnatého. K reakční směsi se přidá 12 mg octanu palladnatého, 22 mg 1,3-bis(difenylfosfino)propanu a 3,0 g (3,7 ml, 52,8 mmol) cyklopropylaminu. Výsledná směs se opět vystaví působení atmosféry oxidu uhelnatého a za míchání zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 4 hodin. Roztok se ochladí, odpaří za sníženého tlaku vytvářeného vývěvou a potom zředí ethylacetátem. Směs se třikrát promyje roztokem hydrogenuhličitanu, uvede do styku s roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž se dostane surová sloučenina. Tato sloučenina se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 50 %

ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 0,38 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako bílých tvrdých krystalů, které mají teplotu tání 109 až 110 °C. Výtěžek odpovídá 64 % teorie.

¹³C NMR analýza: (200 MHz - CDCl₃) 171,1, 137,8, 134,5, 133,2, 128,0, 126,0, 122,7, 56,5, 52,5, 29,9, 28,1, 23,0, 22,4, 11,9 a 7,0 ppm.

Příklad 47

Způsob výroby 3-(N,N-dipropylamino)-5-methoxykarbonylthiochromanu

620 mg (1,6 mmol) 3-(N,N-dipropylamino)-5-trifluor-methansulfonylthiochromanu se rozpustí v 11 ml směsi dimethylformamidu a methanolu v poměru 6:2 a roztok se zbaví plynů během 15 minut. Poté se k reakční směsi přidá 11 mg octanu palladnatého, 19 mg 1,3-bis(difenylfosfino)propanu a 0,48 ml (0,35 g) triethylaminu. Směs se zahřívá na teplotu 70 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého a míchá po dobu 5 hodin. Potom se roztok ochladí, zředí 30 ml toluenu, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií na silikagelu, při použití elučního činidla se vzrůstajícím obsahem ethylacetátu, od čistého chlorofomu až ke směsi 10 % ethylacetátu v chloroformu, se dostane 310 mg sloučeniny pojmenované v nadpise, ve formě báze, kterou tvoří světle žlutý olej.

¹³C NMR analýza: (200 MHz - CDCl₃) 168,2, 136,6, 134,8, 131,6, 130,1, 126,5, 125,7, 56,7, 52,5, 52,1, 30,4, 28,0, 22,3 a 11,9 ppm.

Příklad 48

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-fenyl-1-oxo-

thiochromanu

310 mg (0,86 mmol) hydrochloridu 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-fenylthiochromanu se rozpustí v 6 ml chloroformu a k studenému roztoku (ledová lázeň) se najednou přidá 348 mg (1,72 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové. Reakční směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se podrobí extrakci směsí etheru a 2-molárního roztoku hydroxidu sodného, zpracuje s roztokem chloridu sodného a vysuší sodíkem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, aby se dostala surová sloučenina. Chromatografií na silikagelu, při použití elučního činidla tvořeného směsí 25 % ethylacetátu v dichlormethanu, se dostane 79 mg požadovaného sulfoxidu, jako diastereomerní směsi v poměru 18:82 (podle plynové chromatografie), kterou tvoří bělavá pevná látka, jejíž teplota tání činí 109 a 112 °C. Výtěžek představuje 27 % teorie.

Příklad 49

Způsob výroby 5-(2-furyl)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-1-oxothiochromanu

341 mg (0,97 mmol) hydrochloridu 5-(2-furyl)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)thiochromanu se rozpustí v 7 ml methylenchloridu a ochladí na teplotu -20 °C. K reakční směsi se najednou přidá 258 mg (1,27 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové a reakční směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se podrobí extrakci směsí etheru a 2-molárního roztoku hydroxidu sodného, zpracuje s roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se surová látka. Chromatografií na silikagelu, při použití elučního činidla tvořeného směsí 25

% ethylacetátu v dichlormethanu, se dostane 35 mg nepolárního diastereomeru sloučeniny pojmenované v nadpise, 75 mg polárního (hlavního) diastereomeru sloučeniny pojmenované v nadpise a 92 mg diastereomerní směsi v poměru 25:75 (podle plynové chromatografie). Kombinovaný výtěžek odpovídá 63 % teorie.

Nepolární (vedlejší) isomer, tvořený bělavou pevnou látkou, má teplotu tání 63 až 65 °C. Polární (hlavní) isomer, tvořený rovněž bělavou pevnou látkou, má teplotu tání 83 až 85 °C.

Příklad 50

Způsob výroby 5-(2-furyl)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-
-1-dioxothiochromanu

92 mg (0,29 mmol) 5-(2-furyl)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-1-oxothiochromanu (jako diastereomerní směsi v poměru 25:75, podle plynové chromatografie) se rozpustí v etheru a k roztoku se přikapává etherický roztok chlorovodíku, dokud vzniklý roztok není kyselý. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaná bílá pevná látka se rozpustí ve 3 ml methylenchloridu a roztok se ochladí na teplotu -15 °C. K reakční směsi se najednou přidá 118 mg (0,58 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové a reakční směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Reakce se zúčastní pouze minoritní diastereomer a poskytne požadovaný sulfon ze sterických důvodů. Poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se podrobí extrakci směsí etheru a 2-molárního roztoku hydroxidu sodného, zpracuje s roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se surová směs. Preparativní chromatografií na tenké vrstvě při použití elučního činidla, tvořeného směsí 20 % ethylacetátu v dichlormethanu,

se dostane 5 mg sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 5 % teorie.

Hmotnostní spektrum: 347.

^{13}C NMR analýza: (200 MHz - CDCl_3) 151,7, 143,0, 139,3, 132,3, 131,6, 127,5, 125,6, 123,5, 111,7, 110,5, 54,3, 51,3, 49,4, 47,4, 34,4, 23,3, 21,7, 20,0 a 11,8 ppm.

Příklad 51

Způsob výroby hydrochloridu 5-(2-furyl)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)thiochromanu

K roztoku 0,92 ml (2,31 mmol) 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonylthiochromanu, 10,2 ml ethanolu, 0,20 g (4,8 mmol) chloridu lithného, 3,4 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 49 mg (0,042 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) ve 23 ml toluenu se najednou pod dusíkovou atmosférou přidá 0,62 g (4,6 mmol) kyseliny 2-furylborité. Výsledný roztok se zahřívá na teplotu 95 °C během 2 hodin a poté se reakční směs nechá vychladnout. Reakční směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme etherem, promyje 2-molárním roztokem amoniaku, zpracuje s roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane surová sloučenina. Chromatografií na silikagelu, za použití směsi 3 % ethylacetátu v chloroformu jako elučního činidla, se dostane 0,68 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako báze tvořené slabě žlutým olejem. Výtěžek činí 93 % teorie.

Hydrochlorid se připraví rozpuštěním čisté báze v etheru, přikapáním přebytku etherického chlorovodíku k roztoku a poté rekrystalizací ze směsi ethylacetátu a etheru. Získají se bezbarvé krystaly, které mají teplotu tání 145 až 147 °C.

Příklad 52

Způsob výroby 5-isopropylamido-3-(N-isopropyl-N-n-propyl-amino)thiochromanu

0,99 g (2,49 mmol) 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonylthiochromanu se rozpustí v 15 ml dioxanu a roztok se odplyňuje za tlaku 1330 Pa při teplotě místnosti a poté třikrát vystaví působení atmosféry oxidu uhelnatého. K reakční směsi se přidá 1,1 ml (12,5 mmol) isopropylaminu, 15 mg octanu palladnatého a 29 mg 1,3-bis(difenylfosfino)propanu. Výsledná směs se opět vystaví působení atmosféry oxidu uhelnatého a za míchání zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 4 hodin. Roztok se ochladí, odpaří za sníženého tlaku vytvářeného vývěvou a potom zředí etherem. Směs se dvakrát promyje 2-molárním roztokem amoniaku, uvede do styku s roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž se dostane surová sloučenina. Tato sloučenina se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 30 % ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 0,76 g sloučeniny pojmenované v nadpise, která vykrystaluje a poté se rekrystaluje z hexanu. Dostane se bílá pevná látka, která má teplotu tání 90 až 91 °C. Výtěžek odpovídá 87 % teorie.

Příklad 53

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonylthiochromanu

3,13 g (11,9 mmol) 5-hydroxy-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)thiochromanu a 2,02 g (2,2 ml, 16,7 mmol) kollidinu se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a ochladí na teplotu

-30 °C. K reakční směsi se přikape 4,03 g (2,4 ml, 14,3 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a vše se nechá ohřát na teplotu místnosti a po 20 minutách zředí dichlormethanem. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Chromatografií na silikagelu, za použití směsi 3 % ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, se dostane 3,9 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako slabě žlutého oleje. Výtěžek činí 83 % teorie.

Hmotnostní spektrum: 397.

^{13}C NMR analýza: (200 MHz - CDCl_3) 148,3, 136,7, 128,8, 127,2, 126,3, 121,9, 117,0, 115,5, 52,8, 48,8, 47,1, 30,2, 28,8, 23,7, 21,2, 20,9 a 11,7 ppm.

Příklad 54

Způsob výroby 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-methoxykarbonylthiochromanu

0,97 g (2,44 mmol) 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonylthiochromanu se rozpustí v 17 ml směsi dimethylformamidu a methanolu v poměru 6:2 a roztok se odplyňuje po dobu 15 minut. K reakční směsi se přidá 17 mg octanu palladnatého, 29 mg 1,3-bis(difenylfosfino)propanu a 0,54 g (0,75 ml, 5,4 mmol) triethylaminu. Výsledná směs se zahřívá na teplotu 70 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého a míchá po dobu 4 hodin. Roztok se ochladí, zředí toluenem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získaná látka se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 5 % ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 0,69 g sloučeniny pojmenované v nadpise (báze), jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 92 % teorie.

Hmotnostní spektrum: 307.

^{13}C NMR analýza: (200 MHz - CDCl_3) 168,3, 137,0,

134,8, 131,6, 130,1, 126,5, 125,7, 53,9, 52,2, 48,9, 47,3, 32,7, 30,1, 23,8, 21,1 a 11,8 ppm.

Příklad 55

Způsob výroby hydrochloridu 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-fenylthiochromanu

K roztoku 0,95 g (2,39 mmol) 3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonylthiochromanu, 10,5 ml ethanolu, 0,20 g (4,8 mmol) chloridu lithného, 3,5 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 50 mg (0,043 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) ve 23 ml toluenu se najednou přidá 0,35 g (2,9 mmol) kyseliny fenylborité pod dusíkovou atmosférou. Výsledný roztok se zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 5 hodin a poté se reakční směs nechá ochladit. Reakční směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme etherem, promyje 2-molárním amoniakem, zpracuje s roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane surová sloučenina. Chromatografií této sloučeniny na silikagelu, za použití dichlormethanu jako elučního činidla, se dostane 0,73 g sloučeniny pojmenované v nadpise (báze), kterou tvoří olej.

Hydrochlorid se připraví rozpustěním čisté báze v etheru, přikapáním přebytku etherického chlorovodíku k tomuto roztoku a poté rekrytalizací ze směsi ethylacetátu a etheru. Získá se slabě žlutá pevná látka, která má teplotu tání 110 až 112 °C.

Příklad 56

Způsob výroby (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-(3-thiofen)chromanu

0,3 g (0,8 mmol) (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu, 0,2 g (1,6 mmol) kyseliny 3-thiofenborité, 0,07 g (1,6 mmol) chloridu lithného, 3 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 7 ml ethanolu a 15 ml toluenu se míchá v trojhrdlé baňce s kulatým dnem pod dusíkovou atmosférou. K reakční směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) jako katalyzátor a reakční směs se míchá za teploty 90 °C po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku až na objem přibližně 15 ml, odparek se zředí diethyletherem, promyje 2-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se nahnědlý olejovitý odparek, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 10:1 jako elučního činidla. Získá se 0,2 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 80 % teorie. α (báze) = -40 ° (methanol, 0,1 M, teplota 22 °C). Hydrochlorid se vysráží z diethyletheru za teploty 0 °C. Jeho teplota tání je 174 až 175 °C.

Příklad 57

Způsob výroby (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-(2-thiofen)chromanu

0,4 g (1,1 mmol) (R)-R-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu, 0,27 g (2,1 mmol) kyseliny 2-thiofenborité, 0,09 g (2,1 mmol) chloridu lithného, 3 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 7 ml ethanolu a toluen se smíchají pod dusíkovou atmosférou. K reakční směsi se přidá katalytické množství (0,03 g) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) a směs se míchá za teploty 90 °C po dobu 8 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku až na objem 10 ml, odparek se zředí

diethyletherem, promyje 2-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se nahnědlý olejovitý odparek, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 10:1 jako elučního činidla. Získá se 0,3 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 94 % teorie. α (báze) = -36° (methanol, 0,1 M, teplota 22°C). Hydrochlorid se vysráží z diethyletheru za teploty 0°C . Jeho teplota tání je 189 až 191°C .

Příklad 58

Způsob výroby (R)-5-isopropoxykarbonyl-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)chromanu

0,4 g (1,1 mmol) (R)-R-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu, 0,2 g (2,2 mmol) triethylaminu, 6 ml dimethylformamidu a 2 ml isopropanolu se smíchá v trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 50 ml. Baňka se evakuuje a poté třikrát opakovaně propláchne plynným oxidem uhelnatým (oxid uhelnatý ve vodní byretě) a poté se k reakční směsi přidá katalytické množství (0,02 g) 1,3-bis-(difenylfosfino)propanu a 0,08 g octanu palladnatého.

(-)-3-(N-Isopropyl-N-n-propylamino)-5-fenylaminokarbonylchroman

0,65 g (2,3 mmol) (-)-5-chlorpropylkarbonyl-N-(isopropyl-N-n-propylamino)chromanu a 0,86 g (9,2 mmol) anilinu se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a roztok se míchá za teploty místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom promyje 2-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se nahnědlý olejovitý odparek, který se čistí velmi rychlou

chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 5:1 jako elučního činidla. Získá se 0,75 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 92 % teorie. α (báze) = $-91,3^\circ$ (methanol, 0,1 M, teplota 21°C). Hydrochlorid se vysráží z diethyletheru za teploty 0°C a rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a diethyletheru. Sloučenina slinuje při teplotě nižší než 120°C .

Příklad 59

Způsob výroby (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-(2-N-thiazolaminokarbonyl)chromanu

0,65 g (2,3 mmol) (R)-5-chlorkarbonyl-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)chromanu a 0,68 g (6,8 mmol) 2-aminothiazolu, které jsou rozpustěny v 50 ml methylenchloridu, se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Reakční směs se promyje 1-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se nahnědlý olejovitý odparek, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 10:1 jako elučního činidla. Získá se 0,35 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 43 % teorie. Hydrochlorid se vysráží z diethyletheru za teploty 0°C a rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a diethyletheru. α (hydrochlorid) = $-20,0^\circ$. Sloučenina slinuje při teplotě nižší než 140°C .

Příklad 60

Způsob výroby (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-(3-pyridin)chromanu

0,37 g (0,96 mmol) (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu se rozpustí v toluenu

pod dusíkovou atmosférou. K roztoku se přidá 7 ml ethanolu, 3 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 0,08 g (1,9 mmol) chloridu lithného, 0,7 g (0,5 mmol) kyseliny 2-pyridinborité a nakonec se přidá 0,04 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku až na objem 10 ml, odparek se rozpustí v diethyletheru, promyje 2-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a dostane se nažloutlý olejovitý odparek, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 5:1 jako elučního činidla. Získá se 0,28 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 94 % teorie. α (báze) = $-47,6^\circ$ (methanol, 0,1 M, teplota 21°C). Dioxalát se vysráží přidáním 2,2 ekvivalentů kyseliny oxalové rozpustěné v diethyletheru k roztoku báze v diethyletheru. Poté se sůl rekrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Sloučenina slinuje za teploty nižší než 135°C .

Příklad 61

Způsob výroby (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-fenylchromanu

1 g (2,6 mmol) (R)-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)-5-trifluormethansulfonyloxychromanu se rozpustí v 25 ml toluenu pod dusíkovou atmosférou. K roztoku se přidá 11,5 ml ethanolu, 0,22 g (5,2 mmol) chloridu lithného, 3,8 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 0,054 g (0,047 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) a 0,38 g (3,1 mmol) kyseliny fenylborité. Reakční směs se míchá za teploty 90°C po dobu 7 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku až na objem 15 ml, odparek se zředí diethyletherem, promyje 2-molárním roztokem amoniaku a vysuší síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se žlutý olejovitý odparek s odstínem do hněda, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 0,7 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 86 % teorie. α (báze) = $-50,7^{\circ}$ (methanol, 0,1 M, teplota 22°C).

Hydrochlorid se vysráží z etheru pomalým přidáváním etherického chlorovodíku k ledově chladnému roztoku báze. Surová sůl rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a diethyletheru. Dostane se 650 mg krystalů podobných jehličkám, které mají teplotu tání $120,6$ až 122°C .

Příklad 62

Způsob výroby 5-aminokarbonyl-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)chromanu

Roztok 0,37 g (1,3 mmol) (R)-5-chlorkarbonyl-3-(N-isopropyl-N-n-propylamino)chromanu ve 30 ml dichlormethanu se pečlivě proplachuje amoniakem po dobu 30 sekund. Přitom se hned vytvoří bílá sraženina. Reakční směs se potom míchá po dobu 30 minut za teploty místnosti, nato se promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se surový olej, který se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 10:1 jako elučního činidla. Získá se 0,21 g sloučeniny pojmenované v nadpise, co odpovídá výtěžku 58 % teorie. Sloučenina je ve formě bezbarvých krystalů, získaných ze směsi diethyletheru a hexanu. α (báze) = $-115,8^{\circ}$ (methanol, 0,1 M, teplota 21°C). Sloučenina má teplotu tání $120,6$ až 122°C .

Příklad 63

Způsob výroby kyseliny 2-fluor-5-methoxybenzoové

(stupeň a)

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí způsobem, který uvádí Hay a Blanchard (Canad. J. Chem. 43, 1306 /1965/). V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 1000 ml, vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a rozdělovací trubicí pro plyn, se rozpustí 12,6 g (51 mmol) tetrahydrátu octanu kobaltnatého ve 404 ml ledové kyseliny octové za míchání. Poté se přidá 35,4 g (252 mmol) komerčně dostupného 4-fluor-3-methylanisolu a 10,1 ml (51 mmol) 33% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové. Směs zahřívá na olejové lázni na teplotu 90 až 95 °C. Po celou tuto dobu se vede roztokem proud kyslíku rychlostí přibližně 660 ml za minutu. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a poté odpaří na rotační odparce dosucha. Fialově zbarvená pevná látka takto získaná se přenesse do Erlenmeyerovy baňky, rozpustí v 350 ml vroucí vody obsahující 5 až 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a poté nechá krystalovat na chladném místě přes noc. Surová kyselina se odfiltruje při odsávání, promývá malými podíly ledové vody až do dosažení světle žlutě zbarvené látky, která se rozpustí ve 120 ml 2-molárního roztoku hydroxidu sodného a dvakrát promyje vždy 100 ml toluenu. Organické extrakty se odloží a vodná fáze se odfiltruje při odsávání, ochladí v kádince na ledové lázni a opatrně okyseluje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, až se vysráží všechna kyselina. Obsah kádinky se zahřívá na teplotu varu, přičemž větší část kyseliny se rozpustí. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a nakonec umístí v chladničce. Matečné louhy se odsají a krystalická hmota se třikrát promyje vždy 50 ml ledové vody a potom vysuší ve vakuové sušárně za teploty 40 °C. Dostane se 31,5 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako šedo bílé pevné látky, která má teplotu tání 146 až 148 °C. (Literatura uvádí teplotu tání 144 až 145 °C z toluenu, viz Katsoulus a kol., Synlett 731 /1991/).

Způsob výroby 2-fluor-5-methoxybenzamidu
(stupeň b)

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 500 ml, vybavené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem, se vaří pod zpětným chladičem 33,8 g (199 mmol) kyseliny 2-fluor-5-methoxybenzoové a 200 ml thionylchloridu pod dusíkovou atmosférou. Přebytek thionylchloridu se odpaří a dostane se olejovitý odparek, který se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a opět odpaří. Tento postup se opakuje třikrát. Surový chlorid kyseliny takto získaný se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a během 10 minut pod dusíkovou atmosférou přikape ke studenému, na teplotu -40 až -50°C vychlazenému, mechanicky míchanému roztoku 300 ml suchého tetrahydrofuranu a 100 ml kapalného amoniaku v trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 1000 ml. Když je přidávání ukončeno, chladicí lázeň se odstraní a směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti za nepřetržitého míchání. Poté se přidá 50 ml vody, k rozpuštění vysrážené soli, a získaný dvojfázový roztok se odpaří dosucha na rotační odparce. Surový amid se znovu promývá malými podíly zředěného vodného amoniaku a potom vodou, dokud promývací voda není bezbarvá. Vysušením za sníženého tlaku přes noc se dostane 32,0 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako světle hnědé krystalické látky, která má teplotu tání 122 až 124 °C.

Způsob výroby 2-fluor-5-methoxyanilinu
(stupeň c)

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 500 ml, vybavené zpětným chladičem a magnetickým míchadlem, se přikape 11,4 ml (223 mmol) bromu k studenému, o teplotě +4 °C, a míchanému roztoku 35,5 g (887 mmol) hydroxidu sodného v 322 ml vody. Poté se k reakční směsi po částech přidá

31,9 ml (189 mmol) 2-fluor-5-methoxybenzamidu. Směs se zahřeje na olejové lázni a vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, ochladí na teplotu místnosti a třikrát extrahuje vždy 300 ml etheru. Spojené etherické fáze, vysušené uhličitanem draselným, se filtrují, odpařením zbaví rozpouštědla a destilují za sníženého tlaku na olejovitý odparek. Získá se 20,1 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří světle žlutý olej o teplotě varu 113 až 114 °C/1862 Pa. Tento olej v chladnu tuhne na pevnou látku o teplotě tání 27 až 28 °C.

Způsob výroby 2-fluor-5-methoxyfenolu (stupeň d)

Způsob použitý pro výrobu fenolového derivátu v podstatě odpovídá způsobu, který uvádí Claudi a kol. (Med. Chem. 33, 2408 až 2412 /1990/). V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 1000 ml, vybavené přikapávací nálevkou a magnetickým míchadlem, se smíchá 11,3 g (80 mmol) 2-fluormethoxyanilinu, 35 ml koncentrované kyseliny sírové a 200 ml vody a vše se potom ochladí na teplotu 3 až 5 °C. K míchané směsi uvedené výše o teplotě 2 až 4 °C se přikape roztok 6,07 g (88 mmol) dusitanu sodného ve 20 ml vody. Když je přidávání ukončeno, roztok se míchá po dobu 5 minut a poté se přidá 0,48 g močoviny a nato 100 ml vody. Mezitím se přichystá zařízení sestávající z trojhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 1000 ml, opatřené teploměrem, elektrickým topným pláštěm, aparátem k destilaci páry a chladičem o délce 40 cm, opatřeným vodním pláštěm, na jehož horním konci je připojena přikapávací nálevka o objemu 500 ml. Do baňky se vnese 56 g pentahydrátu síranu měďnatého, 160 ml koncentrované kyseliny sírové a 160 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu 150 °C a z přikapávací nálevky se po kapkách přidává roztok diazoniové soli, chlazený po celou dobu přidáváním malých kousků ledu do tohoto roztoku, a systémem se

vede proud páry k odstraňování fenolu. Destilát se třikrát extrahuje vždy 400 ml etheru a spojené etherické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Surový fenol se čistí na sloupci silikagelu při použití směsi etheru a n-hexanu v poměru 15:85 jako elučního činidla. Dostane se 4,03 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří krystalická pevná látka o teplotě tání 25 až 26 °C.

Způsob výroby 3-kyan-8-fluor-5-methoxy-2H-chromenu
(stupeň e)

Syntéza sloučeniny pojmenované v nadpise je založena na způsobu, který popsal Thorberg a kol. v Acta Chem. Scand. 24, 169 až 182 /1987/. K míchanému roztoku 6,8 g (48 mmol) 2-fluor-5-methoxyfenolu a 9,1 ml (95 mmol) ethylvinyletheru v baňce s kulatým dnem o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou přidá přibližně 0,04 g kyseliny trichloroctové za teploty +4 °C. Směs se potom míchá při teplotě místnosti přes noc. Přebytek ethylvinyleteru se odpaří na rotační odparce a odparek se rozpustí ve 100 ml etheru. Etherický roztok se dvakrát promyje vždy 5 ml nasyceného roztoku uhličitane draselného, vysuší uhličitane draselným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí ve 100 ml suchého toluenu a roztok se odpaří, nejprve za použití rotační odparky a potom pod vývěvou při tlaku 13 Pa. Dostane se tak 10,0 g chráněného fenolového derivátu ve formě žlutého oleje. Do suché trojhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 100 ml, vybavené magnetickým míchadlem a pryžovou přepážkou, se pod dusíkovou atmosférou vnese 8,8 g (41 mmol) chráněného fenolového derivátu popsaného výše, který je rozpustěn ve 30 ml tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí na teplotu -25 °C na lázni z pevného oxidu uhličitého (suchého ledu) a poté se pomocí injekční stříkačky během 15 minut k míchanému roztoku přikape 32 ml 1,6-molárního roztoku (51 mmol) n-butyllithia

v hexanu. Když je přidávání ukončeno, směs se ohřeje na teplotu $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ v průběhu jedné hodiny a poté se ochladí na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ke směsi se během 5 minut přikape 4,7 ml (60 mmol) suchého dimethylformamidu, přičemž teplota se udržuje na -25 až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (reakce je exotermická). Když je přidávání sloučeniny ukončeno, roztok se ohřeje během 2 hodin na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom nalije na 200 ml ledem vychlazené 2-molární kyseliny chlorovodíkové. Po čtyřicetiminutovém míchání je hydrolýza úplně ukončena, jak se prokáže chromatografií na tenké vrstvě. Výsledná směs se třikrát promyje vždy 250 ml etheru. Spojené etherické fáze se vysuší síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Žlutý pevný odparek se rozpustí v 50 ml etheru a získaný roztok odpaří. Dostane se 7,12 g surového 3-fluor-2-hydroxy-6-methoxybenzaldehydu, který tvoří žlutá krystalická pevná látka.

8,0 g surového 3-fluor-2-hydroxy-6-methoxybenzaldehydu vyrobeného jak uvedeno výše, 13 ml (193 mmol) akrylonitrilu a 0,66 g (5,9 mmol) 1,4-diazadicyklo[2,2,2]oktenu se vaří pod zpětným chladičem v trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 50 ml pod dusíkovou atmosférou. Odpařením těkavých látek na rotační odparce se se dostane viskózní červený olej, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a n-hexanu v poměr 4:5 jako elučního činidla. Odpařením příslušných frakcí se dostane znečištěná látka (podle plynové chromatografie čistota 91 %), která se krystaluje z etylacetátu. Získá se 1,31 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří bezbarvé tyčinky o teplotě tání 133 až 135 $^{\circ}\text{C}$.

Způsob výroby kyseliny 8-fluor-5-methoxychroman-3-ylkarboxylové
(stupeň f)

1,23 g (6,0 mmol) 3-kyan-8-fluor-5-methoxy-2H-chromenu a 25 ml 2-molárního roztoku hydroxidu sodného se vaří pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře po dobu 7,5 hodin a potom se míchá za teploty místnosti přes noc. K roztoku se za míchání přidá přebytek koncentrované kyseliny chlorovodíkové a po ochlazení suspenze na ledové lázni se vysrážená karboxylová kyselina vysuší za odsávání, přenesení do Parrova hydrogenačního přístroje o objemu 250 ml a rozpustí ve 110 ml ledové kyseliny octové. Poté se přidá 0,104 g 5% palladia na aktivním uhlí. Hydrogenace v Parrově přístroji za tlaku 100 kPa a teploty 40 až 50 °C, při ozařování infračervenou žárovkou po dobu 10 hodin, vede ke kvantitativnímu průběhu reakce. Suspenze se filtruje přes filtrační prostředek Celite (ochranná známka pro křemelinu) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 25 ml toluenu a roztok se odpaří na rotační odparce. Tento postup se ještě jednou opakuje. Odpaření pomocí olejové vývěvy při tlaku 6,7 Pa poskytne 1,12 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří šedo bílá pevná látka o teplotě tání 140 až 145 °C (za rozkladu).

Způsob výroby benzylesteru kyseliny 8-fluor-5-methoxychroman-3-ylkarbamové
(stupeň g)

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou smíchá 1,12 g (5,0 mmol) kyseliny 8-fluor-5-methoxychroman-3-ylkarboxylové, 1,3 ml (5,9 mmol) difenylfosforylazidu a 10 ml toluenu. K reakční směsi se přidá 0,83 ml (5,9 mmol) triethylaminu a čirý roztok se míchá za teploty 100 °C po dobu 2 hodin. K reakční směsi se potom najednou přidá 0,61 ml (5,9 mmol) benzylalkoholu a v míchání se pokračuje za teploty 90 °C dalších 17 hodin. Těkavé podíly se odpaří a odparek se výjme 25 ml toluenu. Po jediném promytí 30 ml 10% kyseliny octové a jediném promytí

30 ml 2-molárního roztoku amoniaku se roztok vysuší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří za sníženého tlaku na hnědý olej. Velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu, při eluování směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 3:97, se dostane vyráběná sloučenina ve formě oleje, který je znečištěn 2 % nezreagovaného isokyanátu, jak bylo stanoveno plynovou chromatografií.

Způsob výroby 3-amino-8-fluor-5-methoxychromanu
(stupeň h)

1,37 g (4,0 mmol) benzylesteru kyseliny 8-fluor-5-methoxychroman-3-ylkarbamové, 90 ml absolutního ethanolu, 10 ml ledové kyseliny octové a 0,090 g 5% palladia na aktivním uhlí se smíchá v Parrově přístroji o objemu 250 ml. Hydrogenace v Parrově přístroji za tlaku 100 kPa a teploty 45 °C, při ozařování infračervenou žárovkou přes noc, vede k kvantitativnímu průběhu reakce. Při reakci se spotřebuje 80 ml vodíku, měřeno za teploty 20 °C. Suspenze se filtruje přes filtrační prostředek Celite (ochranná známka pro křemelinu) a filtrát se odpaří na rotační odparce. Odparek se rozpustí v 25 ml toluenu a roztok se znovu odpaří. Tento postup se ještě jednou opakuje. Odpaření pomocí olejové vývěvy při tlaku 6,7 Pa poskytne 1,20 g vlhké krystalické hmoty, kterou tvoří hlavně sloučenina pojmenovaná v nadpise (93 % podle plynové chromatografie). Sloučenina je ve formě acetátu.

Způsob výroby 3-dipropylamino-8-fluor-5-methoxychromanu
(stupeň i)

Do baňky s kulatým dnem, vybavené magnetickým míchadlem, se vnese 1,18 g (přibližně 3,9 mmol) surového acetátu 3-amino-8-fluor-5-methoxychromanu, vyrobeného jak popsáno výše, 10 ml suchého methanolu, 2,8 ml (39 mmol)

propanalu, ledová kyselina octová o hodnotě pH 3 až 4 a 0,25 g (3,9 mmol) natriumborohydridu. Přitom není přítomno žádné molekulové síto. Reakční směs se míchá pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti po dobu 1 hodiny. Roztok se filtruje přes filtrační prostředek Celite (ochranná známka pro křemelinu) a odpařením rozpouštědla se dostane kapalný odparek, který se zředí 25 ml vody a dvakrát extrahuje vždy 100 ml etheru, po úpravě hodnoty pH na 10 až 11 pomocí 5-molárního roztoku hydroxidu sodného. Spojené etherické fáze se vysuší uhlíčitánem draselným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu, při použití 2 a 10% ethylacetátu v n-hexanu jako elučního činidla, se dostane 0,235 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří bezbarvý olej.

Způsob výroby hydrochloridu 3-dipropylamino-8-fluor-5-hydro-
xychromanu
(stupeň j)

Hydrochlorid 3-dipropylamino-8-fluor-5-methoxychromanu se vyrobí přidáním přebytku chlorovodíku v etheru k míchanému roztoku 0,235 g (0,84 mmol) báze v 10 ml etheru, který je ochlazen na teplotu +4 °C, poté izolací vysrážené soli a jejím vysušením ve vakuové sušárně za teploty 50 °C.

Do trojhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 25 ml, vybavené magnetickým míchadlem a pryžkovou přepážkou, se pod dusíkovou atmosférou vnese svrchu uvedená sůl, rozpuštěná v 7 ml dichlormethanu. Roztok se ochladí na lázni z pevného oxidu uhličitého na teplotu -40 °C a poté se k míchanému roztoku pomalu injekční stříkačkou přidá 0,158 g (1,7 mmol) bromidu boritého v 1 ml dichlormethanu. Po 2 minutách, kdy je přidávání ukončeno, se teplota roztoku pomalu zvýší na +4 °C a roztok se udržuje na této teplotě pomocí ledové lázně. Po celkové reakční době 7 hodin se reakční směs vylije na 20 ml

nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se třikrát extrahuje vždy 30 ml etheru a spojené etherické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Velmi rychlou chromatografií surové látky na sloupci silikagelu, při eluování směsí ethylacetátu a n-hexanu v poměru 15:85, se dostane 0,195 g 3-dipropylamino-8-fluor-5-hydroxychromanu, který je ve formě oleje.

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí vysrážením báze přebytkem chlorovodíku v etheru a vysušením soli takto získané ve vakuové sušárně za teploty 50 °C během 5 hodin. Výtěžek bílé amorfni pevné látky, která má teplotu tání 190 až 192 °C, činí 0,220 g, co odpovídá 99 % teorie, vztaženo na bázi.

Způsob výroby 3-dipropylamino-8-fluor-5-trifluormethansulfonyloxychromanu
(stupeň k)

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 25 ml, vybavené magnetickým míchadlem a pryžkovou přepážkou, se smíchá 0,211 g (0,70 mmol) hydrochloridu 3-dipropylamino-8-fluor-5-hydroxychromanu, 0,110 ml (0,84 mmol) 2,4,6-kolidinu a 7,3 ml methylenchloridu pod dusíkovou atmosférou. Čirý roztok se ochladí na teplotu -40 °C na lázni tvořené pevným oxidem uhličitým a k míchanému roztoku se injekční stříkačkou během 5 minut potom přidá 0,230 ml (1,37 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 0,3 ml dichlormethanu. Když je přidávání ukončeno, roztok se míchá za teploty zvýšené na 0 °C po dobu 1 hodiny a poté se vylije na 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, ochlazeného na teplotu +4 °C, a dvakrát se extrahuje vždy 40 ml etheru. Spojené etherické fáze se jednou promyjí 30 ml vody, vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Surová látka se

podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1:19 jako elučního činidla. Dostane se 0,213 g sloučeniny pojmenované v nadpise, kterou tvoří olej.

Způsob výroby hydrochloridu 3-dipropylamino-8-fluor-5-(2-furyl)chromanu
(stupeň 1)

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 25 ml, vybavené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem, se pod dusíkovou atmosférou smíchá 0,104 g (0,25 mmol) 3-dipropylamino-8-fluor-5-trifluormethansulfonylchromanu, 1,7 ml absolutního ethanolu, 3,6 ml toluenu, 0,071 g (0,64 mmol) kyseliny 2-furylborité, 0,022 g (0,51 mmol) chloridu lithného, 0,7 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 0,0073 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0). Směs se zahřívá na olejové lázni za teplotu 75 až 80 °C, která odpovídá zpětnému toku. Po 3 hodinách plynová chromatografie ukazuje na částečný průběh reakce, kdy je přítomno 20 % produktu a 66 % výchozí sloučeniny. Proto se k reakční směsi přidá dalších 0,031 g (0,28 mmol) kyseliny 2-furylborité, 0,2 ml absolutního ethanolu a 0,009 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0). Směs se míchá za teploty 75 až 80 °C přes noc, poté se vylíje na 40 ml 2-molárního roztoku amoniaku a dvakrát se extrahuje vždy 40 ml etheru. Spojené etherické fáze se vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Surová látka se vyčistí velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 2:98. Příslušné fáze se spojí a odpaří, aby se došlo k oleji, který tvoří znečistěný produkt, obsahující podle plynové chromatografie 72 % vyráběné sloučeniny. Tato látka se vyčistí v druhém kole velmi rychlé chromatografie na sloupci silikagelu při eluování směsí ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 1:99. Tak se získá 0,042 g 3-dipropyl-

amino-8-fluor-5-(2-furyl)chromanu, který tvoří olej. Výtěžek činí 51 % teorie.

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí z báze, jak je popsáno výše pro hydrochlorid 3-dipropylamino-8-fluor-5-hydroxychromanu. Sloučenina je tvořena bílou krystalickou pevnou látkou, která má teplotu tání 162 až 164 °C.

Příklad 64

Způsob výroby hydrochloridu 3-dipropylamino-8-fluor-5-N-iso-propylkarbamoylchromanu

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem o objemu 25 ml, vybavené magnetickým míchadlem a přívodem pro oxid uhelnatý z hydrogenační byrety, se smíchá 1,3 ml dioxanu, 0,110 g (0,20 mmol) 3-dipropylamino-8-fluor-5-trifluormethansulfonyloxychromanu (příklad 63k) a 0,118 ml (1,4 mmol) isopropylaminu. Baňka se evakuuje a naplní oxidem uhelnatým. Tento postup se opakuje dvakrát. Poté se k reakční směsi přidá 0,0032 g bis(difenylfosfino)propanu a 0,0016 g octanu palladnatého a potom se směs míchá za teploty 75 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého za tlaku 100 kPa. Plynová chromatografie ukazuje, že reakce probíhá nečekaně pomalu. Celonoční míchání nezlepší výtěžek požadované sloučeniny, který je 59 % teorie, podle plynové chromatografie, ale pomůže odstranit velkou část výchozí sloučeniny - triflátu (27 % podle plynové chromatografie). Proto se přidá ještě 0,0065 g bis(difenylfosfino)propanu a 0,0032 g octanu palladnatého. S lítostí se konstatuje, že míchání přes noc nezlepší výtěžek a vede spíše k určitému rozkladu produktu, jak je zřejmé podle plynové chromatografie. V tomto okamžiku se proto reakční směs zpracuje s přidavkem 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a provede dvojnásobná extrakce vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se

vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Surová látka se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu při eluování 15 a 33% ethylacetátem v n-hexanu. Dostane se tak 0,021 g výchozí sloučeniny (triflátu) a 0,030 g 3-dipropylamino-8-fluor-5-N-isopropyl-karbamoylchromanu, který má formu oleje. Výtěžek činí 40 % teorie, vztaženo na znovuzískaný triflát.

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se vyrobí z báze, jak je popsáno výše pro hydrochlorid 3-dipropylamino-8-fluor-5-hydroxychromanu. Sloučeninu tvoří bílá pevná látka.

Hmotnostní spektrum (70 eV): e/z (relativní intenzita)
337 (4,4, M + 1), 336 (17, M), 308 (21), 307 (100), 236 (36), 194 (6), 177 (6) a 43 (19).

Farmakologie

Farmakologické ošetření deprese u člověka

Jsou dostupné důkazy o tom, že u pacientů trpících depresemi může být porušena transmise v centrálním nervovém systému. Tyto poruchy se zdají být následkem neurotransmitorů noradrenalinu (NA) a 5-hydroxytryptaminu (5-HT). Léčiva nejčastěji používaná pro ošetřování deprese mají působit

zlepšením neurotransmise jednoho nebo obou těchto fyziologických agonistů. Dostupné údaje naznačují, že zvýšení 5-HT neurotransmise bude především zlepšovat deprese nálady a deprese vyvolávající stavy úzkosti, zatím co zvýšení noradrenalinové neurotransmise povede spíše ke zlepšení retardačních příznaků, které se projevují u pacientů trpících depresí. V minulém období bylo podniknuto mnoho pokusů vyvinout nová léčiva, která projevují vysokou selektivitu ke zlepšení 5-HT neurotransmise v centrálním nervovém systému.

Mechanismus účinku léčiv nyní obecně používaných v terapii mentálních depresí je nepřímý, to znamená, že působí blokování zpětného zachycování neurotransmiterů (NA a/nebo 5-HT), které se uvolňují z nervových zakončení v centrálním nervovém systému, takže se zvyšuje koncentrace těchto transmiterů v synaptických rozštěpech a proto se obnovuje přiměřená neurotransmise.

Podstatně odlišnou cestou ke zlepšení neurotransmise 5-HT neuronů v centrálním nervovém systému by bylo použití přímého agonistu 5-HT receptoru. Za účelem minimalizace vedlejších účinků by byla výhodná vysoká selektivita pro tento druh receptorů.

Antagonizmus inhibitorových autoreceptorů umístěných v jádrech buněk 5-HT neuronů by byl dalším základním a odlišným způsobem jak zlepšit 5-HT neurotransmisi.

S překvapením autoři tohoto vynálezu zjistili, že soubor sloučenin obecného vzorce I má selektivní, přímo stimulující nebo inhibiční účinek na podskupinu 5-HT receptorů centrálního nervového systému. Dalším pozorováním bylo zjištěno, že některé z těchto sloučenin mají obzvláště dobrou biodostupnost při perorálním podání. Za účelem ohodnocení účinku 5-HT receptoru a selektivity se měřila in vitro afinita různých receptorů v mozku krysy, za použití receptorových zkoušek (K_i nM).

Test in vitro: Zkouška vázání receptoru

Zkouška vázání 5-HT_{1A}

Cerebrální kortex a hippokampus od každé krysy se rozřeže a homogenizuje v 15 ml ledově chladného 50 mM Tris-HCl pufru, 4,0 mM chloridu vápenatého a 5,7 mM kyseliny askorbové při hodnotě pH 7,5 na zařízení Ultra-Turrax (Janke und Kunkel, Staufe, SRN) po dobu 10 sekund. Poté se provádí odstředování po dobu 12,5 minut ^{při frekvenci} počtu otáček 17 000 za minutu (přetížení 39 800 g) v odstředivce Beckman s chlazeným rotorem JA-17 (Beckman, Palo Alto, Kalifornie, USA). Pelety se

resuspendují ve stejném pufru a poté se opakuje homogenizace a odstřeďování. Ke každé peletě se přidá 5 ml ledově chlazené 0,32 M sacharózy a homogenizuje se 5 sekund. Získané vzorky se udržují zmrazené na teplotu -70°C . Pokud se mají použít, vzorky se zředí puftrem na 8 mg tkáně na mililitr a homogenizují se 10 sekund. Homogenát tkáně se inkubuje po dobu 10 minut za teploty 37°C , poté se vnese 10 μM par-gylinu a provede opětovná inkubace během 10 minut.

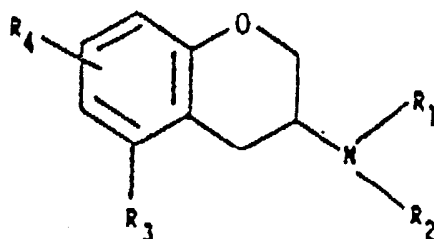
Zkouška vázání se provádí jak popsal Peroutka v J. Neurochem. 47, 529-540 /1986/. Analyzuje se inkubovaná směs o objemu 2 ml, která obsahuje 0,25 až 8 nM ^3H -8-OH-DPAT, 5 mg/ml tkáňového homogenátu v 50 ml Tris-HCl pufru, s obsahem 4,0 mM chloridu vápenatého a 5,7 mM kyseliny askorbové, při hodnotě pH 7,5. Analýza se provádí při 6 rozdílných koncentracích ^3H -8-OH-DPAT. Experimenty vázání se zahájí přidavkem tkáňového homogenátu a potom se provede inkubace za teploty 37°C , která trvá 10 minut. Inkubační směsi se filtrují skleněnými filtry (Whatman GF/B s Brandel Cell Harvester, Gaithersburg, Maryland, USA). Filtry se dvakrát promyjí 5 ml ledově chladného Tris-HCl pufru o hodnotě pH 7,5 a na scintilačním počítači Beckman LS 3301 se provede odečet za pomoci 5 ml Ready-solv HP (Beckman). Nespecifikované vazby se měří po přidavku 10 μM 5-HT k reakční směsi. Hodnoty vázání se stanoví počítačovou analýzou za použití metody nelineárních nejmenších čtverců (Munson a Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239 /1980/).

~~Stanoví se tak afinita receptorů, vyjádřena jako hodnota K_i v nM. 3-Dipropylamino-5-acetylchroman má hodnotu K_i 1,0 nM, 3-dipropylamino-5-karbamoylchroman má hodnotu K_i 3,1 nM, 3-dipropylamino-5-N-methylkarbamoylchroman má hodnotu K_i 3,3 nM a dipropylamino-5-(2-thienyl)-karbonylchroman má hodnotu K_i 1,7 nM.~~

~~nejmenších čtverců (Munson a Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239 /1980/).~~

Stanoví se tak afinita receptorů vyjádřená jako konstanta K_i v nM. 3-Dipropylamino-5-acetylchroman má hodnotu K_i 1,0 nM; 3-dipropylamino-5-karbamoylchroman má hodnotu K_i 3,1 nM; 3-dipropylamino-5-N-methylkarbamoylchroman má hodnotu K_i 3,3 nM; a 3-dipropylamino-5-(2-thienyl)karbonylchroman má hodnotu K_i 1,7 nM.

Tabulka dokládá účinnost různých derivátů aminochromanů na in vitro (3H)-8-OH-DPAT vazbu na homogenizáty krysího kortexu - K_i hodnoty v nM.



R ₃	R ₁	R ₂	R ₄	K_i (nM)
COCH ₃	n-propyl	n-propyl	H	1,00
COCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	1,60
COCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	0,30 (R)
COOCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	0,32 (R)
CONH ₂	n-propyl	n-propyl	H	3,10
CONH ₂	i-propyl	n-propyl	H	1,70 (R)
CONH ₂	i-propyl	n-propyl	F	5,45 (R)
CONH ₂	c-butyl	c-butyl	F	0,60 (R)
CONH ₂	i-propyl	c-butyl	F	1,75 (R)
CONH ₂	c-butyl	c-pentyl	F	1,52 (R)
CONH ₂	n-propyl	c-pentyl	F	
CONHCH ₃	n-propyl	n-propyl	H	3,30

CONHC ₂ H ₅	i-propyl	n-propyl	H	12,00
CONH-i-C ₃ H ₇	i-propyl	n-propyl	H	24,50
CONH-i-C ₃ H ₇	i-propyl	n-propyl	H	4,50 (R)
CONH-i-C ₃ H ₇	allyl	i-propyl	H	0,32 (R)
fenyl	n-propyl	n-propyl	H	1,63 (R)
thienyl	i-propyl	n-propyl	H	3,00 (R)
2-furan	i-propyl	n-propyl	H	3,00 (R)
5-isoxazol	i-propyl	n-propyl	H	0,15 (R)

(R) znamená, že zkoušená sloučenina je ve formě (R)-enantiomeru, zatímco ostatní jsou ve formě racemátu.

Průmyslová využitelnost

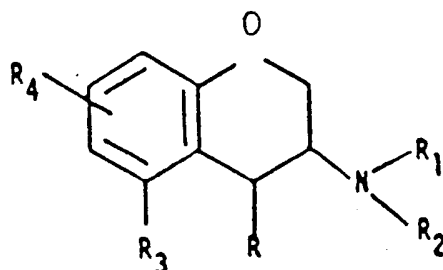
Chromanový derivát vhodný pro průmyslovou výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování chorob centrálního nervového systému, zvláště pro ošetřování deprese, stavů úzkosti, nechutenství, senilní demence, migrény, Alzheimerovy choroby, hypertenze, poruch termoregulace, sexuálních poruch a bolesti a porušení kardiovaskulárního systému.

JUDr. Ivan KOREČEK
 Advokátní a patentová kancelář
 160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
 P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
 Česká republika

- 100 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Chromanový derivát obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- R představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a
- R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž arylovou částí je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, ^{pyrrolyl}pyrrol, ^{pyrimidinyl}pyrimidyl nebo pyridyl,
- R₃ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorce SO₃CF₃, N₃, skupinu vzorce NR₅R₆, COR₇, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou buď

i) popřípadě substituovány alespoň jedním

substituentem, který je nezávisle zvolen z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku takového kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

příčemž R₅ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu až 2 až 6 atomy uhlíku a

R₆ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo

R₅ a R₆ tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který případně obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

R₇ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom chloru, atom bromu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce NR_8R_9 nebo šestičlennou arylovou nebo pětičlennou cyklickou nenasyčenou skupinu,

skupinu, která popřípadě obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a je popřípadě substituována alespoň jedním atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₈ a R₉ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R₈ a R₉ mohou dohromady tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

a jeho enantiomer nebo ^{farmaceutický přípravek} sůl.

2. Chromanový derivát podle nároku 1, kde

R₃ znamená skupinu vzorce NR₅R₆, COR₇, pětičlennou cyklickou nenasycenou nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, které jsou vymezeny v některém z uvedených nároků, a jsou buď

i) popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku takového kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

příčemž R₇ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce NR₈R₉ nebo pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány alespoň jedním atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou a 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ a R₉ mají význam uvedený v nároku 1,

jeho enantiomer nebo farmaceuticky přijatelná sůl pro použití v terapii.

3. Chromanový derivát podle nároku 1 a 2, kde R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z atomu vodíku,

n-propylové, isopropylové a cyklopropylové skupiny.

4. Chromanový derivát podle nároku 1 až 3, kde R₃ znamená skupinu vzorce COR₇, a ostatní substituenty mají význam uvedeny v nároku 1 až 3.

5. Chromanový derivát podle nároku 4, kde R₇ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, furylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány atomem halogenu nebo skupinou vzorce NR₈R₉, kde R₈ a R₉ jsou navzájem nezávislé a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Chromanový derivát podle nároku 4, kde R a R₄ znamenají atom vodíku, R₁ a R₂ představují n-propylovou skupinu a R₇ znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, cyklopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, terc.-butylovou, cyklobutylovou, thienylovou, furylovou nebo fenylovou skupinu, aminoskupinu, N-methylaminoskupinu, methoxyskupinu nebo fluorfenylovou skupinu.

7. Chromanový derivát podle nároku 1 až 3, kde R₃ představuje fenylovou, furylovou, thienylovou nebo fluorfenylovou skupinu.

8. Chromanový derivát podle nároku 1 až 3, kde R₃ představuje ~~představuje~~ n-propylovou, isopropylovou, isopropenylovou nebo allylovou skupinu.

9. Chromanový derivát podle nároku 1 až 5, 7 a 8, kde R₄ představuje atom halogenu v poloze 8.

10. Chromanový derivát podle nároku 1, kterým je

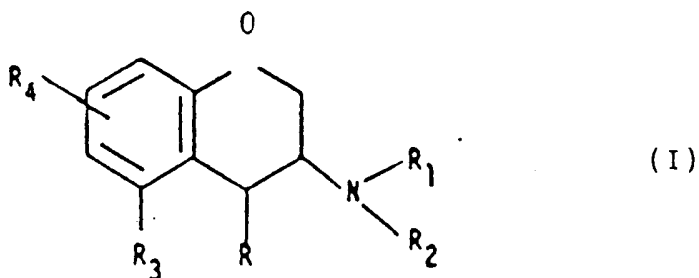
3-dipropylamino-5-acetylchroman,
3-dipropylamino-5-karbamoylchroman,
3-dipropylamino-5-N-methylkarbamoylchroman nebo
3-dipropylamino-5-(2-thienylkarbonyl)chroman.

11. Chromanový derivát podle nároku 1, kde R₃ představuje skupinu vzorce CN, COOH, COCl, COBr, N₃ nebo SO₃CF₃ a R, R₁, R₂ a R₄ mají význam vymezený v nároku 1, jeho enantiomer nebo ~~sůl~~ *farmaceutický přírůstek*.

12. Chromanový derivát podle nároku 11, kde R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány z atomu vodíku, n-propylové, isopropylové a cyklopropylové skupiny.

13. Chromanový derivát podle nároku 12, kde R a R₄ představují atomy vodíku, R₁ a R₂ znamenají n-propylové skupiny a R₃ představuje skupinu vzorce SO₃CF₃.

14. Farmaceutický prostředek pro ošetřování chorob centrálního nervového systému, zvláště pro ošetřování deprese, stavů úzkosti, nechutenství, senilní demence, migrény, Alzheimerovy choroby, hypertenze, poruch termoregulace, sexuálních poruch a bolesti a porušení kardiovaskulárního systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje chromanový derivát obecného vzorce I



ve kterém

- R představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a
- R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž arylovou částí je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, ~~pyryl~~, ~~pyrimidyl~~ nebo pyridyl,
pyrrol / *pyrimidinyl*
- R₃ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorce SO₃CF₃, N₃, skupinu vzorce NR₅R₆, COR₇, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou buď
- i) popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem, který je nezávisle zvolen z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo
- ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku takového kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z atomů halogenu, kyanoskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy

uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku
a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

příčemž R₅ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu
s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu až 2 až
6 atomy uhlíku a

R₆ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku
nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo

R₅ a R₆ tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný
kruh, který případně obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy
zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku
a síry,

R₇ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom
chloru, atom bromu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy
uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,
alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce
NR₈R₉ nebo pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu
nebo šestičlennou arylovou skupinu, která popřípadě
obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru
zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou
popřípadě substituovány alespoň jedním atomem
halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou,
alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou
skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou
s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₈ a R₉ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku,
alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou

skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

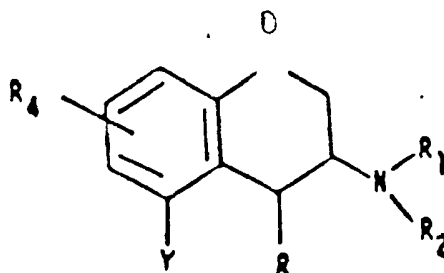
R₈ a R₉ mohou dohromady tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

a jeho enantiomer nebo ^{farmaceuticky použitelná} sůl.

15. Farmaceutický prostředek pro ošetřování chorob centrálního nervového systému, zvláště pro ošetřování deprese, stavů úzkosti, nechutenství, senilní demence, migrény, Alzheimerovy choroby, hypertenze, poruch termoregulace, sexuálních poruch a bolesti a porušení kardiovaskulárního systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈ a R₉ mají význam vymezený v některém z nároků 3 až 10.

16. Způsob výroby chromanového derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

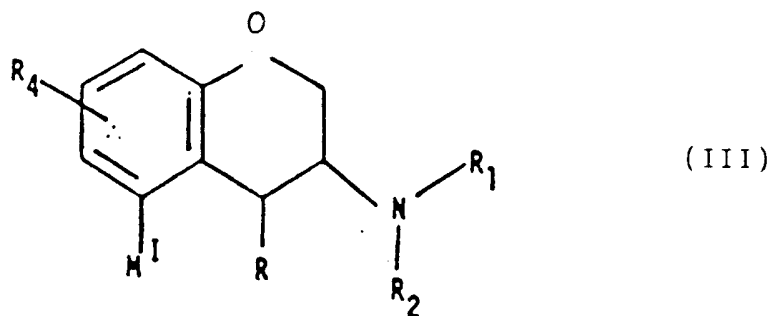
Y představuje odštěpitelnou skupinu a

R, R₁, R₂ a R₄ mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

konverguje v katalytickém cyklu za použití přechodného kovu M⁰ o nulovém mocenství, který se oxidativně aduje na aryl-Y-vazby, zpracováním s oxidem uhelnatým, potom Z-H, kde Z představuje atom chloru, bromu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p, ve kterém R_p znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a nejprve vytvořený karbonylovaný σ-aryl-kov-Y komplex, za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R₃ představuje skupinu vzorce COZ, tedy chromanového derivátu obecného vzorce IA,

Howee

b) nechá reagovat v katalytickém cyklu přechodný kov M⁰ o nulovém mocenství, který se oxidativně aduje na sloučeninu vzorce Z-Y, kde Z znamená atom chloru nebo bromu, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p, ve kterém R_p představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y znamená odštěpitelnou skupinu, působí oxidem uhelnatým a potom aduje sloučenina obecného vzorce III



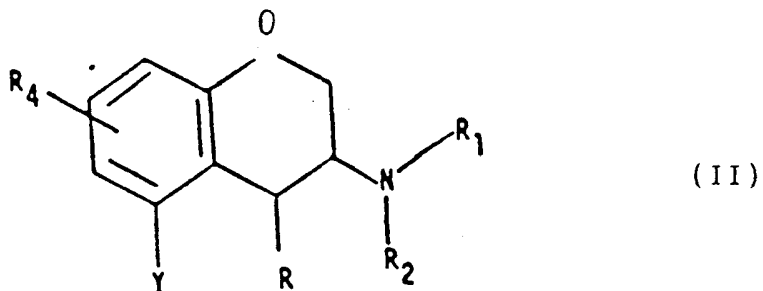
ve kterém

R, R₁, R₂ a R₄ mají význam vymezený pod obecným vzorcem I a

M^I představuje přechodný kov,

za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R₃ představuje CO₂, tedy chromanového derivátu obecného vzorce IA,

c) sloučenina obecného vzorce II



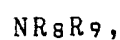
ve kterém

R, R₁, R₂ a R₄ mají význam vymezený pod obecným vzorcem I a

Y znamená odštěpitelnou skupinu, jako je skupinu vzorce CO₃CF₃ nebo atom halogenu,

převeďte působením kyanidového činidla na chromanový nebo thiochromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje kyanoskupinu, tedy chromanový derivát obecného vzorce IB,

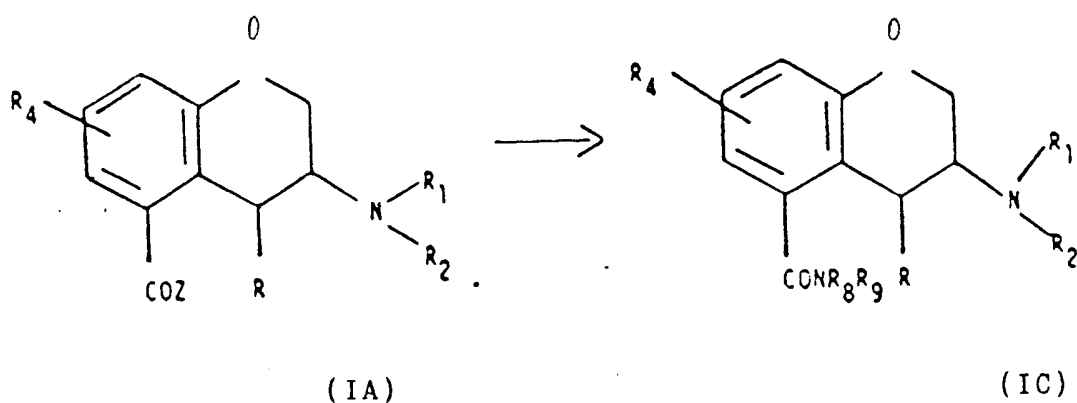
d) amiduje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R_8 a R_9 mají významy uvedené výše,

chromanový derivát obecného vzorce IA podle vztahu



ve kterém

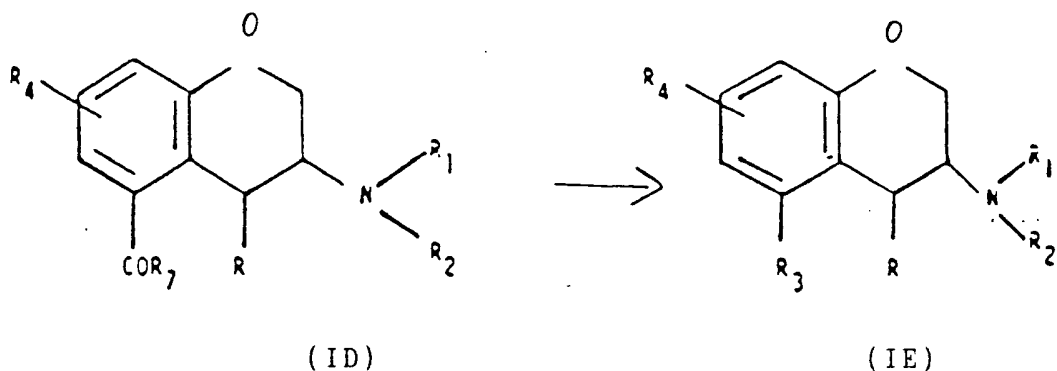
R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I a

Z představuje atom chloru, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_p ,

kde R_p znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

za vzniku odpovídajícího amidu obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje skupinu vzorce $CONR_8R_9$, tedy chromanového derivátu obecného vzorce IC,

e) podle dále uvedeného vztahu 5-karboxysloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje skupinu vzorce COR_7 , tedy chromanový derivát obecného vzorce ID



kde

R_3 představuje skupinu vzorce COR_7 ,

ve kterém R_7 znamená alkylovou, alkenylovou nebo arylovou skupinu a

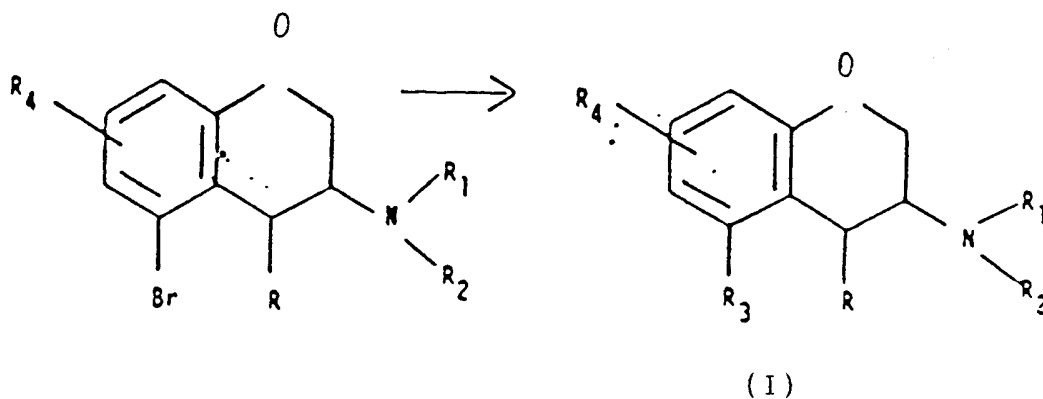
R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

podrobí Wittigově reakci za použití dipolárního reakčního činidla, přičemž vznikne chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, tedy chromanový derivát obecného vzorce IE,

f) chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, se

katalyticky hydrogenuje za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tedy chromanového derivátu obecného vzorce IF,

g) podle dále uvedeného vztahu substituuje 5-brom-chromanový derivát obecného vzorce

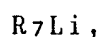


kde

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

působením trialkylcínového činidla v přítomnosti kovu o nulovém mocenství, například Pd^0 , za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo ^{6-člennou} ~~farylovou~~ skupinu, nebo v přítomnosti oxidu uhelnatého, za vzniku chromanového derivátu, kde R_3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce COR_7 , ve kterém R_7 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo ^{6-člennou} ~~farylovou~~ skupinu,

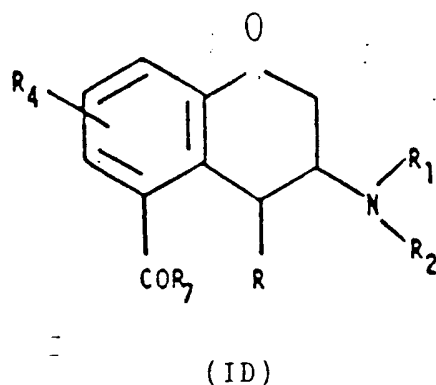
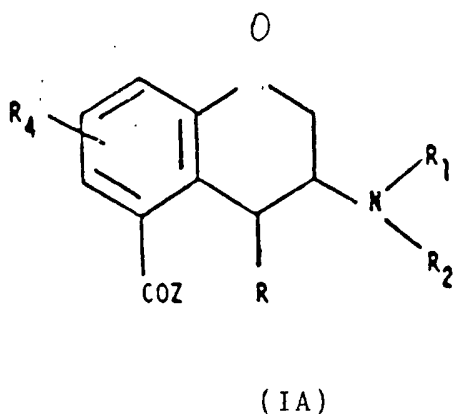
h) 5-karboxychromanový derivát obecného vzorce IA se podle dále uvedeného vztahu převede za použití sloučeniny vzorce



kde

R_7 má dále uvedený význam,

na chromanový derivát obecného vzorce ID



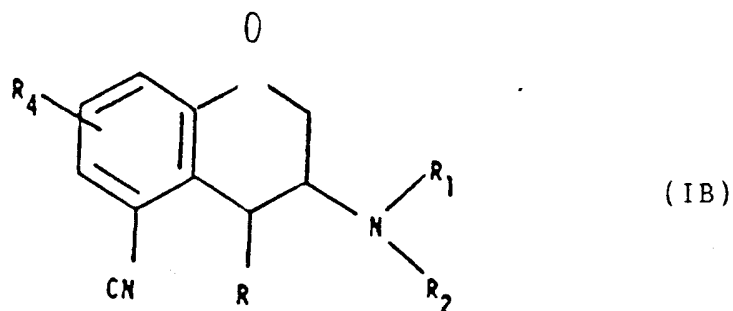
kde

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I a

Z představuje atom chloru nebo bromu,

přičemž ve chromanového derivátu obecného vzorce I znamená R_3 skupinu vzorce COR_7 , kde R_7 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo ^{6-člennou} arylovou skupinu, tedy se získá chromanový derivát obecného vzorce ID,

i) chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená kyanoskupinu, tedy chromanový derivát obecného vzorce IB

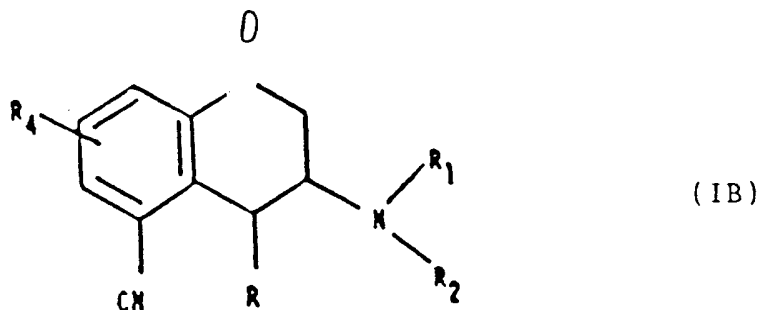


ve kterém

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

hydrolýzuje a podle potřeby se potom zpracuje s thionylhalogenidem na chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje skupinu vzorce COZ , kde Z znamená hydroxyskupinu, atom chloru nebo atom bromu, tedy chromanový derivát obecného vzorce IA,

j) chromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje kyanoskupinu, tedy chromanový derivát obecného vzorce IB



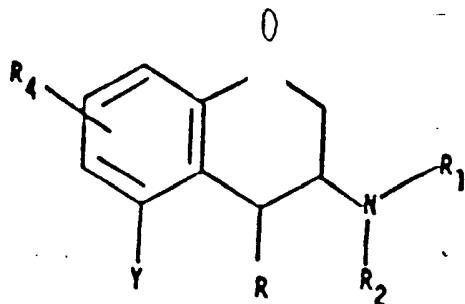
ve kterém

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

podrobí substituční reakci zpracováním s organokovovým činidlem a potom se hydrolýzuje za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená skupinu vzorce COR_7 , kde R_7 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu, tedy za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce ID,

k) hydrogenuje 5-alkenchromanový derivát obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, za použití vodíku v přítomnosti palladia, vodíku v přítomnosti platiny nebo vodíku za přítomnosti Raneyova niklu nebo azodikarboxylátu draselného, za vzniku odpovídajícího chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

1) chromanový derivát obecného vzorce II



(II)

ve kterém

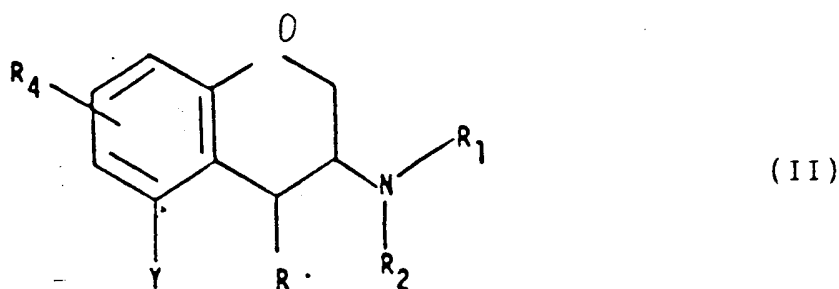
Y představuje odštěpitelnou skupinu a

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

konverguje reakcí s přechodným kovem na ligandový komplex,

který se podrobí oxidativní adici zpracováním s trialkylalkenylstananem za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo

m) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

Y představuje odštěpitelnou skupinu a

R , R_1 , R_2 a R_4 mají význam vymezený pod obecným vzorcem I,

konverguje reakcí s přechodným kovem na ligandový komplex, který se podrobí oxidativní adici zpracováním s trialkylarylstananem nebo činidlem zahrnujícím kyselinu ortoboritou a příslušný aryl, za vzniku chromanového derivátu obecného vzorce I, ve kterém R_3 představuje pětičlennou cyklickou nenasycenou skupinu nebo šestičlennou arylovou skupinu, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, které jsou vymezeny v nároku 1, a jsou buď substituovány nebo kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku,

načež ^{se} popřípadě získaná báze převede na adiční sůl s kyselinou nebo získaná sůl převede na bázi nebo na rozdílnou adiční sůl s kyselinou nebo podle potřeby získaná isomerní směs ^{se} prozdělí na čisté enantiomery.

Anotace

Název vynálezu: Chromanový derivát, způsoby jeho výroby a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

Jsou popsány chromanové deriváty obecného vzorce I,
kde ~~známá~~ *specificky' y' znam* substituenty mají specifický význam
~~R H, F nebo C₁-alkyl,~~

R₁ H, C₁-6alkyl nebo C₂-6alkenyl,

R₂ H, C₁-6alkyl nebo C₂-6alkenyl, C₁-4alkaryl, přičemž arylem je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, pyryl, pyrimidyl nebo pyridyl,

R₃ CN, SO₃CF₃, N₃, NR₅R₆, COR₇, 5-členný nenasycený kruh nebo 6-členný aryl, které mohou obsahovat 1 nebo 2 heteroatomy ze souboru N, O, S a jsou buď

i) popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem nezávisle voleným ze souboru halogen, CN, CH₃F₃, C₁-6alkyl, C₂-6alkenyl a C₁-4alkoxy, nebo

ii) jsou kondenzovány ke dvěma sousedícím atomům uhlíku za vzniku kruhu, který je popřípadě substituován alespoň jedním substituentem nezávisle voleným ze souboru halogen, CN, CH₃F₃, C₁-6alkyl, C₂-6alkenyl a C₁-4alkoxy,

R₄ H nebo halogen,

R₅ H, C₁-6alkyl nebo C₂-6alkenyl a

R₆ C₁-6alkyl nebo C₂-6alkenyl nebo