

**KROMANONSZÁRMAZÉKOK****KIVONAT**

- 5 A találmány tárgya (I) általános képletű kromanonszármazékok és ezek sói, amelyek intermediereként gyógyszerek szintézisében alkalmazhatók, ahol a képletben
- R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CN, halogénatom, OR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Ar, OAr, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> vagy CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;
- 10 **R<sup>5</sup>** jelentése hidrogénatom vagy A;
- A** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Ar** jelentése fenilcsoport, ami szubsztituálatlan vagy szubsztituált a következő csoportokkal: A, OR<sup>5</sup>, CN, halogénatom, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> vagy N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;
- 15 **halogénatom** jelentése F, Cl, Br vagy I.

## KROMANONSZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSUK A2

A találmány (I) általános képletű kromanonszármazékokra és sóikra vonatkozik, ahol a képletben

5  $R^1$ - $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CN, halogénatom,  $OR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , Ar, OAr,  $N(R^5)_2$  vagy  $CON(R^5)_2$ ;

$R^5$  jelentése hidrogénatom vagy A;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

10 Ar jelentése fenilcsoport, ami szubsztituálatlan vagy szubsztituált a következő csoportokkal: A,  $OR^5$ , CN, halogénatom,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$  vagy  $N(R^5)_2$ ;

halogénatom jelentése F, Cl, Br vagy I.

A találmány vonatkozik ezeknek a vegyületeknek az optikailag aktív formáira, racemátjaira, enantiomerjeire, hidrátjaira és szolvátjaira, mint például alkoholátjaira is. Hasonló vegyületeket ismertetnek az EP 0 707 007 számú szabadalmi leírásban.

Találmányunk célja olyan új vegyületek kialakítása, amelyeket használni lehet különösen gyógyszer szintézisekben alkalmazott intermedierekként.

20 Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik fontos intermedierek gyógyszerek, előnyösen a központi idegrendszerre ható gyógyszerek előállításában.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű kromanonszármazékok és ezek sói.

25 A fentiekben és a következőkben az  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  csoportok jelentései az (I)-(III) általános képletnél megadottak, ha csak kifejezetten másképpen nem jelezzük.

A fenti képletekben A jelentése alkilcsoport, ami lineáris vagy elágazó szénláncú és 1-6 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos. A

jelentése előnyösen metilcsoport, továbbá etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, *szek*-butil- vagy *terc*-butil-csoport, továbbiakban szintén pentilcsoport, 1-, 2- vagy 3-metilbutil-csoport, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetilpropil-csoport, 1-etilpropil-csoport, hexilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentil-csoport, 1,1-, 1,2-, 5 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetilbutil-csoport, 1- vagy 2-etilbutil-csoport, 1-etil-1-metilpropil-csoport, 1-etil-2-metilpropil-csoport, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropil-csoport. Az A jelentése legelőnyösebben metilcsoport.

Az acilcsoport 1-6 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos. Az acilcsoport előnyösen acetil-, propionil- vagy butirilcsoport.

10 Ar jelentése fenilcsoport, ami szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált a következő csoportokkal: A, CF<sub>3</sub>, OR<sup>5</sup>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, halogénatom vagy N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, ahol R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom vagy A, és A jelentése a fentiekben megadott. Ar jelentése előnyösen fenilcsoport.

15 Halogénatom előnyösen F, Cl vagy Br.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CN, halogénatom, OR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Ar, OAr, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> vagy CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, ahol A, halogénatom, Ar és R<sup>5</sup> jelentése a fentiekben megadott. R<sup>1</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom. R<sup>2</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom. 20 R<sup>3</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom. R<sup>4</sup> jelentése előnyösen hidrogénatom.

R<sup>6</sup> jelentése 1-6 szénatomos acilcsoport, -CO-Ar vagy amino-védőcsoport, ahol acilcsoport és Ar jelentése a fentiekben megadott. R<sup>6</sup> jelentése előnyösen acilcsoport.

25 Az „amino-védőcsoport” egy általánosan ismert kifejezés, amely olyan csoportokra vonatkozik, amelyek az aminocsoportot kémiai reakciók ellen megfelelően védik (blokkolják). Tipikus ilyen csoportok előnyösen a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acil-, aril-, aralkoximetil- vagy aralkilcsoportok. Mivel az amino-védőcsoportok a kívánt reakció (vagy reakciósor) után eltá-

volítódnak, a típusuk és méretük nem különösebben kritikus, mindazonáltal előnyösek azok, amelyek 1-20 szénatomosak, előnyösebben 1-8 szénatomosak. Az „acilcsoport”-ot a jelen eljárással kapcsolatban a legszélesebb értelemben kell érteni. Ez fedti az acilcsoportokat, amelyek alifás, aralifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos karbonsavakból vagy szulfonsavakból származnak, különösen alkoxikarbonil-, alkeniloxikarbonil-, ariloxikarbonilcsoport és célszerűen aralkoxikarbonilcsoportok. Az acilcsoportokra példaképpen megemlítjük az alkanoilcsoportot, mint például acetil-, propionil- és butirilcsoportot; aralkanoilcsoportot, mint például fenilacetilcsoportot; aroilcsoportot, mint például benzoil- vagy toluilcsoportot; ariloxialkanoilcsoportot, mint például fenoxiacetilcsoportot; alkoxikarbonilcsoportot, mint például metoxikarbonilcsoportot, etoxikarbonilcsoportot, 2,2,2-triklóretoxikarbonilcsoportot, BOC-t vagy 2-jódetoxikarbonilcsoportot; alkeniloxikarbonilcsoportot, mint például alliloxikarbonilcsoportot (Aloc), aralkoxikarbonilcsoportot, mint például CBZ-t (szinoním Z-vel), 4-metoxibenziloxikarbonilcsoportot (MOZ), 4-nitrobenziloxikarbonilcsoportot vagy 9-fluorenilmetoxikarbonilcsoportot (Fmoc); 2-(fenilszulfonil)etoxikarbonilcsoportot; trimetilszililetoxikarbonilcsoportot (Teoc) vagy arilszulfonilcsoportot, mint például 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilszulfonilcsoportot (Mtr). Az előnyös amino-védőcsoportok a következők: BOC, Fmoc és Aloc, továbbá CBZ, benzilcsoport és acetilcsoport. Különösen előnyös védőcsoportok a BOC és Fmoc.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis központtal rendelkezhetnek és ezért különböző sztereoizomer formákban létezhetnek. Az (I) általános képlet fedti az összes ilyen izomer formát. Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

- a) 2-aminometil-4-kromanon,
- b) (*R*)-2-aminometil-4-kromanon,
- c) (*S*)-2-aminometil-4-kromanon,



és ezek sói.

Találmányunk vonatkozik továbbá a fentiekben ismertetett (I) általános képletű kromanonszármazékok és sóik előállítására, amely eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet – ahol

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CN, halogénatom,  $OR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , Ar, OAr,  $N(R^5)_2$  vagy  $CON(R^5)_2$ , és

$R^6$  jelentése 1-6 szénatomos acilcsoport,  $-CO-Ar$  vagy amino-védőcsoport -, hidrogénezünk egy nem racém királis katalizátor segítségével (III) általános  
10 képletű vegyületté – ahol  $R^1-R^6$  jelentése a fentiekben megadott -, és az  $R^6$  csoportot lehasítjuk.

Különösen úgy találtuk, hogy a (2-acetilaminometil)kromén-4-ont hidrogénezhetjük különböző nem racém királis ródium/difoszfín komplexek segítségével, ami az enantiomeresen feldúsult (2-acetilaminometil)kromán-4-  
15 -ont adja és az acilcsoportot lehasítjuk, miközben a racemizációt elkerüljük.

A találmány szintén vonatkozik az (I) általános képletű kromanonszármazékok előállítására is, amelyet az jellemez, hogy a nem racém, királis katalizátor egy átmenetifém komplex.

A katalizátor előnyösen egy átmenetifém komplex, ami fémként a következő fémeket tartalmazza: ródium, irídium, ruténium és palládium.  
20

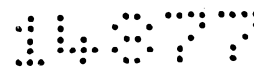
A találmány továbbá vonatkozik az (I) általános képletű kromanonszármazékok előállítására is, amelyet az jellemez, hogy a katalizátor egy átmenetifém komplex, amelyben az átmenetifém egy királis difoszfín ligandummal van komplexálva.

25 A következő ligandumokat említhetjük meg példaképpen:

(5) képletű (S)-EtDuphos,

(6) képletű (S)-BINAP,

(7) általános képletű (S)-TolBINAP, ahol Tol jelentése (a) képletű csoport,



- (8) képletű (*S,S*)-Chiraphos,
- (9) képletű (*S,S*)-DIOP,
- (10) képletű (*S,S*)-Skewphos (BDPP),
- (11) képletű (*S,S*)-BPPM,
- 5 (12) képletű (*R,R*)-Norphos,
- (13) képletű (*S,R*)-BPPFOH,
- (14) képletű (*S,R*)-PFctBu.

A katalizátorban lévő ligandum (*R*)- vagy (*S*)-enantiomerjének megválasztásával az (*R*)- vagy (*S*)-enantiomert kapjuk feleslegben.

- 10 A királis ligandumok prekursorai olyan vegyületek, mint például  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$  (ciklooktadienilródium-triflát),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ ,  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  vagy  $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_x$ .

Az (I) általános képletű vegyületeket és az ezek előállításában alkalmazott kiindulási anyagokat olyan kémiai reakciókkal állíthatjuk elő, amelyek  
15 önmagukban ismertek, mint például olyanokkal, amelyeket az irodalomban leírtak (mint például olyan alapmunkákban, mint Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme kiadó, Stuttgart, DE), amelyek pontosak a reakciókörülményeket tekintve és amelyek úgy ismertek, hogy megfelelőek az említett reakcióra. Az önmaguk-  
20 ban ismert variációkat is alkalmazhatjuk, de ezeket itt nem részletezzük.

Kívánt esetben a kiindulási anyagokat *in situ* alakíthatjuk ki és ily módon ezeket a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem közvetlenül az (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (II) általános képletű vegyületek közül néhány ismert; az ismeretlen  
25 vegyületeket az ismert vegyületekkel analóg módon állíthatjuk elő. A (II) általános képletű vegyületek konverzióját (I) általános képletű vegyületekké kivitelezhetjük a találmány szerint hidrogéngáz alkalmazásával egy nem racém királis katalizátor segítségével egy inert oldószerben, mint például metanol-



ban vagy etanolban és ezt követi az R<sup>6</sup> csoport racemizációtól mentes eltávolítása, amint a fentiekben ismertettük.

Megfelelő inert oldószerek például a szénhidrogének, mint például hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; a klórozott szénhidrogének, mint például triklóetilén, 1,2-diklóretán, tetraklómetán, kloroform vagy diklórmétán; az alkoholok, mint például izopropanol, *n*-propanol, *n*-butanol vagy *terc*-butanol; az éterek, mint például dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán; a glikoléterek, mint például etilén-glikol-monometil-monometil-éter, etilén-glikol-dimetil-éter (diglyme); a ketonok, mint például aceton vagy butanon; az amidok, mint például acetamid, dimetilacetamid vagy dimetilformamid (DMF); a nitrilek, mint például acetonitril; az észterek, mint például etil-acetát, és kívánt esetben az említett oldószerek elegyei egymással vagy vízzel alkotott elegyei.

A reakcióidő az enantioszelektív hidrogénezésben néhány perc és 14 nap közötti az alkalmazott körülményektől függően, és a reakcióhőmérséklet 0 °C és 150 °C közötti, normálisan 20-130 °C.

A katalizátor/szubsztrát arány általában (1 : 100000) - (1 : 10), különösen előnyösen (1 : 10000) - (1 : 100). A reakcióidő ebben az esetben például 3 és 20 óra közötti. A hidrogénezést 1-200 bar hidrogénnyomás mellett, előnyösen 3-100 bar nyomáson kivitelezjük.

Az R<sup>6</sup> csoport racemizációtól mentes eltávolítása, ahol R<sup>6</sup> jelentése acilcsoport, kivitelezhetjük például NaOH vagy KOH vízben, víz/THF, víz/dioxán vagy vizes hidrogén-klorid alkalmazásával 0-100 °C hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek funkciós származékaiból történő felszabadítása, azaz R<sup>6</sup> csoport, amikor R<sup>6</sup> jelentése amino-védőcsoport, eltávolítása a megfelelő védőcsoportra ismeretes irodalomból ismert, mint például T.W. Greene, P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Chemistry, 2. kiadás, Wiley, New York (1991) vagy P.J. Kocienski: Protecting Groups, 1. ki-

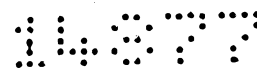


dás, Georg Thieme kiadó, Stuttgart – New York (1994). Az ilyen eljárások változatait szintén alkalmazhatjuk, amelyek önmagukban ismertek, de itt nem részletezzük őket.

Az (I) általános képletű vegyületek bázis formáit átalakíthatjuk a savaddíciós só formára savak alkalmazásával, mint például a bázis és a sav ekvivalens mennyiségeinek a reakciójával egy inert oldószerben, mint például etanolban, majd ezt követően evaporációval. A reakció számára megfelelő savak különösen azok, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat eredményeznek. Így alkalmazni lehet szerves savakat, mint például kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenideket, mint például hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, foszforsavakat, mint például ortofoszforsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos monobázikus vagy polibázikus karbonsavakat, szulfonsavat vagy kénsavakat, mint például hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietilecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumarinsavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glukonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, naftalinmono- és -diszulfonsavakat és laurilszulfonsavat. A sókat, amelyek fiziológiánál nem elfogadható savakkal készülnek, mint például pikrátok, alkalmazhatunk az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

Másrésről az (I) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk a megfelelő fémsókká, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsókká, vagy megfelelő ammóniumsókká bázisokat alkalmazva, mint például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot.

A találmányunk vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek mint intermedierek alkalmazására gyógyszerek szintetizálásánál. A megfelelő



gyógyszereket, amelyeknek előnyösen a központi idegrendszerre van hatásuk, például az EP 0 707 007 számú szabadalmi leírásban ismertetik.

Ennek megfelelően találmányunk vonatkozik a fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületek alkalmazására (R)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridil-

5 metilaminometil]kromán és ennek sóinak a szintézisében, amely eljárás során

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése H és  $R^6$  jelentése 1-6 szénatomos acilcsoport, -CO-Ar vagy amino-védőcsoport -, hidrogénezünk egy nem racém királis katalizátor segítségével (III) általános képletű vegyületek előállítására – ahol  $R^1$ - $R^6$

10 jelentése a fentiekben megadott –, amely során

b) (IIIa) általános képletű enantiomeresen tiszta (R)-vegyületet kapunk kristályosítással a (III) általános képletű (R)- és (S)-vegyületek enantiomeresen feldúsult elegyéből, ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fentiekben megadott,

15 c) a kapott (IIIa) általános képletű (R)-vegyületből - ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fentiekben megadott - eltávolítjuk az  $R^6$  csoportot, és ily módon egy enantiomeresen tiszta (I) általános képletű (R)-vegyületet kapunk, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése H, vagy ennek a vegyületnek a sóját,

d) az (I) általános képletű enantiomeresen tiszta (R)-vegyületet, ahol  $R^1$ - $R^4$

20 jelentése H, redukálunk a szokásos módon (R)-aminometilkromán előállítására,

e) a kapott (R)-(kromán-2-ilmetil)amint savaddíciós sóvá alakítjuk és az utóbbit ismert módon (R)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-krománná alakítjuk és adott esetben ennek savaddíciós sójává, az (R)-

25 -enantiomer izolálását úgy is kivitelezhetjük, hogy az enantiomeresen feldúsult (R,S)-keveréket a c) lépés vagy a d) lépés után kristályosítjuk.

Találmányunk vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek mint intermedierek alkalmazására a központi idegrendszerre ható gyógyszer-



rek szintézisében.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekben a karbonilcsoportot redukálhatjuk a megfelelő (I) általános képletű krománszármazékok előállítására egy Wolff-Kishner redukcióval [mint például Paradkar, M.V. és munkatársai: J. Chem. Res., Synop., 6, 318-319 (1998)] hagyományos reakciókörülmények mellett, vagy nemesfémvel katalizált hidrogénezéssel [mint például P.N. Rylander: Hydrogenation Methods, Best Synthetic Methods, Academic Press (1985)] hagyományos reakciókörülmények között.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületből, ahol  $R^1-R^4$  jelentése H, Wolff-Kishner redukcióval vagy nemesfémvel katalizált hidrogénezéssel szintetizált (*R*)-(kromán-2-ilmetil)amint átalakítjuk savaddíciós sóvá egy fentiekben ismertetett eljárással és ezt ismert módon (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]krománná alakíthatjuk az EP 0 707 007 számú szabadalmi leírás szerint.

A (kromán-2-ilmetil)amint hasonló módon előállíthatjuk egy (III) általános képletű vegyületből, ahol  $R^1-R^4$  jelentése H, az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárás szerint.

Az eljárás során egy (1) képletű *N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidból indulunk ki, amelynek karbonilcsoportját hidrogénezzük hidroxilcsoporttá egy nemesfém katalizátor, mint például szénhordozós palládiumkatalizátor (50 % víz-nedves) a (2) képletű *N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamid előállítására. Az acetyl csoportot egy bázis alkalmazásával, mint például nátrium-hidroxiddal lehasítjuk. Egy savaddícióval a (3) képletű 2-aminometilkromán-4-ol savaddíciós sóját kapjuk. Egy további nemesfém katalizátorral végzett hidrogénezéssel a (4) képletű 2-aminometilkromán savaddíciós sója keletkezik.

Az enantiomeresen tiszta vegyületek reakciója, azaz (*R*)-*N*-(4-oxokro-



mán-2-ilmetil)acetamid reakciója hidrogénnel egy nemesfém katalizátor jelenlétében az (*R*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamidot adja. Az ezt követő acetyl csoport eltávolítás az (*R*)-2-aminometilkromán-4-olt szolgáltatja és a feldolgozási folyamattól függően ennek sóját. A nemesfém katalizátorral kivitelezett redukció az (*R*)-2-aminometilkrománt és a feldolgozási folyamattól függően ennek sóit szolgáltatja. Az (*S*)-*N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamid reakciójában az analóg intermedierek az (*S*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamid és (*S*)-2-aminometilkromán-4-ol.

A találmányunk ezért a következő vegyületekre is vonatkozik:

- 10 a) *N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamid,
- b) 2-aminometilkromán-4-ol,
- c) (*R*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamid,
- d) (*R*)-2-aminometilkromán-4-ol,
- e) (*S*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamid és
- 15 f) (*S*)-2-aminometilkromán-4-ol.

A találmány továbbá vonatkozik a fent ismertetett a)-f) vegyületek alkalmazására (*R*)-(2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]kromán és ennek sói szintézisében.

Továbbá az is lehetséges, hogy az (*R/S*)-2-aminometilkrománt és ennek sóit enantiomeresen tiszta formában vagy racemátként állítsuk elő közvetlenül egyedényes reakcióban *N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidból amid hasítással, majd ezt követően redukcióval.

A fentiekben és az alábbiakban minden hőmérsékletet °C-ban adunk meg. A következő példákban a „hagyományos feldolgozás” azt jelenti, hogy ha szükséges, vizet adagolunk, a pH-értéket – ha szükséges – 2 és 10 közé állítjuk be, a végtermék összetételétől függően, a reakcióelegyet etil-acetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton vízmentesítjük és evaporáljuk és a terméket kromatográfiás

módon szilikagélen és/vagy kristályosítással tisztítjuk. Az  $R_f$ -értékeket szilikagélen határozzuk meg.

### **1. példa**

(1) 35,1 g *N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot 90 ml toluolban szuszpendálunk és 1,6 ml 10 mmól/l koncentrációjú oldatot, ami toluolban [Rh((*S*)-TolBINAP)(COD)Cl]-t tartalmaz, adagolunk hozzá közömbös körülmények között. Ezt a szuszpenziót hidrogénezzük egy autoklávban 100 bar hidrogénnyomáson és 100 °C hőmérsékleten. 12 óra után az enantiomeresen tiszta (>99 % ee) (*R*)-*N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot kristályosítjuk szobahőmérsékletre történő hűtéssel. Szárítás után 31,04 g (*R*)-*N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot kapunk.

(2) 3,7 g nátrium-hidroxidot feloldunk 80 ml vízben. Az oldathoz 10,13 g (*R*)-*N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet 20 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Lehűtés után a vizes fázist háromszor MTB éterrel [metil-(*terc*-butil)éter] extraháljuk és az oldószert ezt követően vákuum alkalmazása mellett kidesztilláljuk. A maradékot 50 ml etanolban felvesszük és 4,7 ml 37 tömeg%-os sósavoldatot adunk hozzá. A csapadék formájában kivált (*R*)-2-aminometilkromán-4-on-hidrokloridot kiszűrjük és megszáritjuk. Hozam: 9,55 g.

### **2. példa**

(*R*)-2-aminometilkromán előállítása (*R*)-2-aminometilkromán-4-on-hidrokloridból kiindulva, az (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-kromán és ennek sói előállítására az EP 0 707 007 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon: 9,55 g (*R*)-2-aminometilkromán-4-on-hidrokloridot hidrogénezzünk 50 °C hőmérsékleten és 7 bar hidrogénnyomáson 950 mg 5 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátoron (50 % víz-nedvesség) 100 ml metanolban (*R*)-2-aminometilkrománná. A forrón leszűrt oldatot 50 ml-re pároljuk, lehűtjük és a csapadék formájában ki-

vált (*R*)-2-aminometilkromán terméket kiszűrjük és vízmentesítjük. Hozam: 8,04 g.

### **3. példa**

Alternatív szintézis az (*R*)-2-aminometilkromán előállítására *N*-(4-oxo-  
5 kromán-2-ilmetil)acetamidból kiindulva az (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridil-  
metilaminometil]kromán és ennek sói előállítására az EP 0 707 007 számú  
szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon:

(1) 20,9 g *N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot 70 °C hőmérsékleten  
70 ml toluolban feloldunk és hidrogénezünk 15 órán át 70 °C hőmérsékleten  
10 3 bar hidrogénnyomáson 2 g 5 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatali-  
zátor (50 % víz-nedvesség) jelenlétében. A meleg hidrogénezett oldatot le-  
szűrjük és az (*R*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamidot -10 °C hőmérsék-  
leten kristályosítjuk. Szárítás után 19 g (*R*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)-  
acetamidot kapunk.

15 (2) 18,99 g (*R*)-*N*-(4-hidroxikromán-2-ilmetil)acetamidot és 7,5 g nátri-  
um-hidroxidot visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk 15 órán át  
150 ml vízben. A terméket MTB éterrel ezt követően extraháljuk és az olda-  
tot bepároljuk, majd a maradékot 80 ml etanolban felvesszük. 10 ml 37 tö-  
meg%-os sósavoldatot adagolása után az (*R*)-2-aminometilkromán-4-ol csa-  
20 padék formájában kiválik. Szárítás után a hozam 19,26 g.

(3) 19,2 g (*R*)-2-aminometilkromán-4-ol-hidrokloridot 300 ml metanol-  
ban feloldunk és hidrogénezzük 50 °C hőmérsékleten 7 bar hidrogénnyomá-  
son 2 g 5 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor (50 % víz-ned-  
vesség) jelenlétében. Szűrés után a szűrletet evaporáljuk, az (*R*)-2-aminome-  
25 tilkromán kikristályosodik. Hozam: 15,5 g.

### **4. példa**

Egyedényes szintézis az (*R*)-2-aminometilkromán előállítására az *N*-(4-  
-oxokromán-2-ilmetil)acetamidból kiindulva, az (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-pi-

ridilmetilaminometil]kromán és ennek sói előállítására az EP 0 707 007 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon: 7,85 g *N*-(4-oxokromán-2-ilmetil)acetamidot és 1,0 g 5 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort (50 % víz-nedvesség) tartalmazó reakcióelegyhez

5 100 ml 5,8 mól/l koncentrációjú sósavoldatot adagolunk és a reakcióelegyet 110 °C hőmérsékleten 24 órán át egy autoklávban melegítjük. A reakcióelegyet ezután 50 °C hőmérsékletre lehűtjük és 3 bar hidrogéngázt injektálunk be. A hidrogénezés 16 óra után teljessé válik, majd szűrés és kristályosítás után 4,1 g (*R*)-2-aminometilkrománt izolálunk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű kromanonszármazékok és ezek sói, ahol a képletben

5  $R^1$ - $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CN, halogénatom,  $OR^5$ ,  $COOR^5$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ , Ar, OAr,  $N(R^5)_2$  vagy  $CON(R^5)_2$ ;

$R^5$  jelentése hidrogénatom vagy A;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

10 Ar jelentése fenilcsoport, ami szubsztituálatlan vagy szubsztituált a következő csoportokkal: A,  $OR^5$ , CN, halogénatom,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$  vagy  $N(R^5)_2$ ;

**halogénatom** jelentése F, Cl, Br vagy I.

2. Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjei.

15 3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közül a következők:

a) 2-aminometil-4-kromanon,

b) (*R*)-2-aminometil-4-kromanon,

c) (*S*)-2-aminometil-4-kromanon,

és ezek sói.

20 4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű kromanonszármazékok és ezek sói előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése az 1. igénypontban megadott;

25  $R^6$  jelentése 1-6 szénatomos acilcsoport, -CO-Ar vagy amino-védőcsoport -, hidrogénezünk egy nem racém királis katalizátor segítségével (III) általános képletű vegyületté – ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fentiekben megadott –, és az  $R^6$  csoportot lehasítjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy kata-

lizátorként egy átmenetifém komplexet alkalmazunk.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a katalizátor egy átmenetifém komplex, ami fémként a következő fémeket tartalmazza: ródium, iridium, ruténium és palládium.

5 7. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a katalizátor egy átmenetifém komplex, amelyben az átmenetifém egy királis difoszfín ligandummal van komplexálva.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása intermediereként gyógyszerek szintézisében.

10 9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása intermediereként a központi idegrendszerre ható gyógyszerek szintézisében.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása az (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]kromán és ennek sói szintézisében, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy

15 a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése H és  $R^6$  jelentése a 4. igénypontban megadott, hidrogénezünk egy nem racém királis katalizátor segítségével (III) általános képletű vegyületek előállítására – ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fentiekben megadott –,

b) (IIIa) általános képletű enantiomeresen tiszta (*R*)-vegyületet kapunk kristályosítással a (III) általános képletű (*R*)- és (*S*)-vegyületek enantiomeresen feldúsult elegyéből, ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fentiekben megadott,

c) a kapott (IIIa) általános képletű (*R*)-vegyületből - ahol  $R^1$ - $R^6$  jelentése a fenti - eltávolítjuk az  $R^6$  csoportot, és ily módon egy enantiomeresen tiszta (I) általános képletű (*R*)-vegyületet kapunk, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése H, vagy ennek a vegyületnek a sóját,

25 d) az (I) általános képletű enantiomeresen tiszta (*R*)-vegyületet, ahol  $R^1$ - $R^4$  jelentése H, redukálunk a szokásos módon (*R*)-aminometilkromán előál-


lítására,

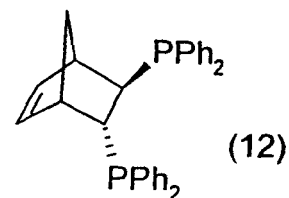
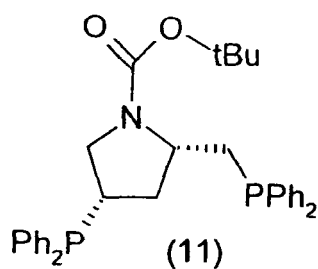
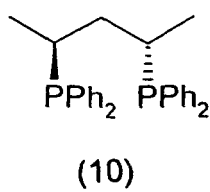
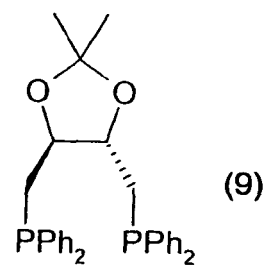
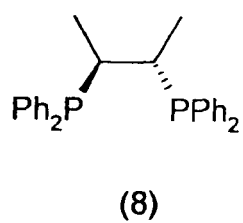
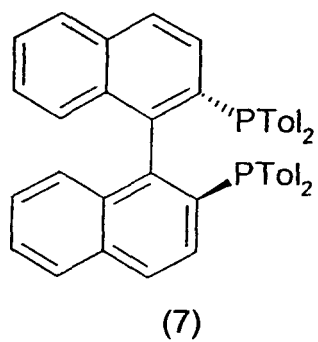
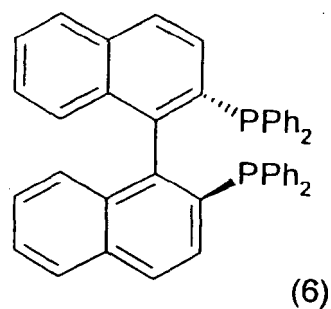
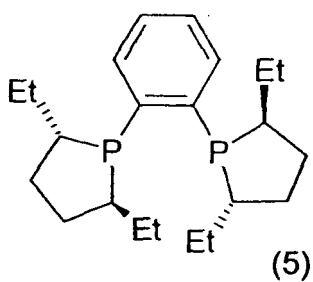
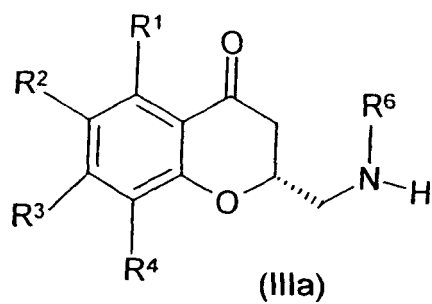
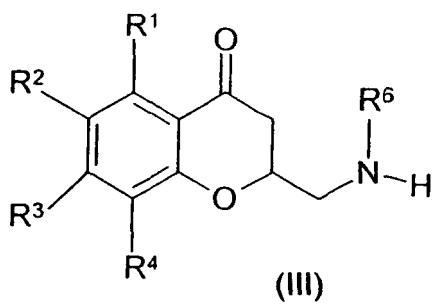
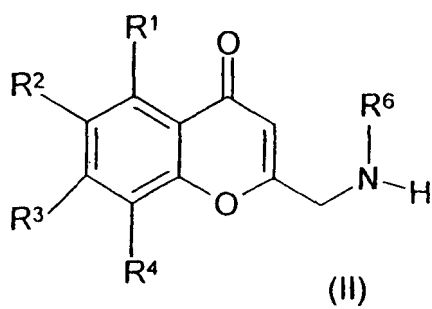
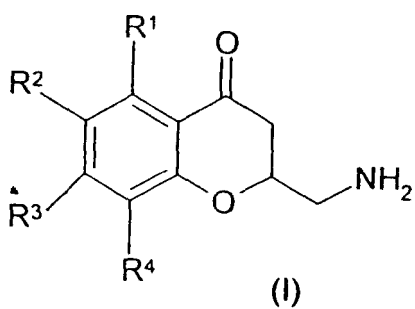
- 5 e) a kapott (*R*)-(kromán-2-ilmetil)amint savaddíciós sóvá alakítjuk és az utóbbit ismert módon (*R*)-2-[5-(4-fluorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-krománná alakítjuk és adott esetben ennek savaddíciós sójává, az (*R*)-  
5 -enantiomer izolálását úgy is kivitelezhetjük, hogy az enantiomeresen feldúsult (*R,S*)-keveréket a c) lépés vagy a d) lépés után kristályosítjuk.

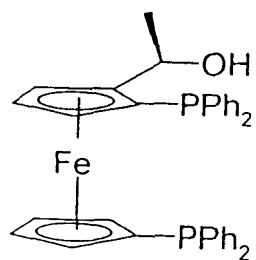
10

+ 2 rajt oldal  
Sul!  
03/07/07

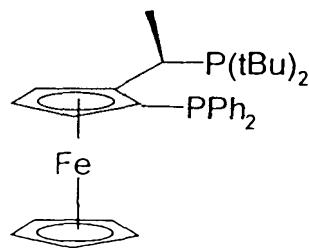
A meghatalmazott:

  
DAVITA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
Dr. Valyon Józsefné  
szabadalmi ügyvivő

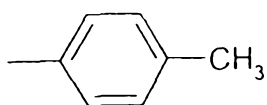




(13)



(14)



(a)

### 1. reakcióvázlat

