(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20000132A A2

HR P20000132A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **C 07 D 311/58**
A 61 K 31/495
A 61 K 31/535

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.03.2000.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2001.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/SE98/01603
Datum podnošenja međunarodne prijave 09.09.1998.
(87) Broj međunarodne objave: WO 99/14212
Datum međunarodne objave 25.03.1999.

(31) Broj prve prijave: 9703377-3 (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.09.1997. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: SE

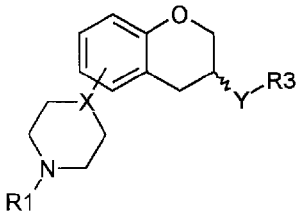
(71) Podnositelj prijave: **AstraZeneca AB, R&D Headquartes, Global Intellectual Property, 15185 Soedertaelje, SE**

(72) Izumitelji: **Stefan Berg, AstraZeneca AB, 151 85 Soedertaelje, SE**
Martin Nyloef, R&D Soedertalje, 15185 Soedertaelje, SE
Svante Ross, AstraZeneca AB, 151 85 Soedertaelje, SE
Seth-Olov Thorberg, AstraZeneca AB, 151 85 Soedertaelje, SE

(74) Punomoćnici: Dina KORPER ŽEMVA, Zagreb, HR
Zdenko HARAMIJA, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: SUPSTITUIRANI DERIVATI KROMANA

(57) Sažetak:



Sadašnji izum se odnosi na nove piperidil- ili piperazinil-supstituirane derivate dihidro-2H-1-benzopirana, spojeva koji imaju formulu (I), gdje je X je N ili CH; Y je NR_2CH_2, CH_2NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, NR_2SO_2 ili NR_2CONR_2, gdje je R_2 H ili C_1-C_6 alkil; R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6cikloalkil; R_5 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili $(CH_2)_n$-aril, gdje je aril fenil ili heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S i koji mogu biti mono- ili di-supstituirani s R_4 i/ili R_5; i n je 0-4; kao (R)-enantiomeri, (S)-enantiomeri ili racemati u obliku slobodne baze ili njene farmakološki prihvatljive soli ili solvata, postupak za njihovu pripravu, farmaceutski pripravci koji sadržavaju rečene terapijski aktivne spojeve i upotrebu rečenih aktivnih spojeva.

HR P20000132A A2

Polje izuma

Sadašnji izum se odnosi na nove piperidil- ili piperazinil-supstituirane derivate dihidro-2H-1-benzopirana kao (R)-enantiomere, (S)-enantiomere ili racemate u obliku slobodne baze ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata, postupak za njihovu pripravu, farmaceutske pripravke koji sadržavaju rečene terapijski djelotvorne spojeve i na upotrebu rečenih djelotvornih spojeva u terapiji.

Cilj izuma je osigurati spojeve za terapijsku uporabu, osobito spojeve koji imaju selektivni učinak na podskupinu receptora 5-hidroksitriptamina, označen kao 5h-HT_{1B}-receptor (ranije zvan 5-$HT_1D\beta$-receptor) kod sisavaca uključujući čovjeka.

Cilj izuma je također osiguranje spojeva s terapijskim učinkom nakon oralne primjene.

Pozadina izuma

Različiti poremećaji središnjeg živčanog sustava, kao depresija, anksioznost itd. uključuju poremećaj neurotransmitera noradrenalina (NA) i 5-hidroksitriptamina (5-HT), posljednji je također poznat kao serotonin. Za lijekove koji se najčešće koriste u tretiranju depresije se vjeruje da djeluju na poboljšanje neurotransmisije bilo jednog ili oba fiziološka agonista. Izgleda da povećanje 5-HT neurotransmisije primarno djeluje na depresivno raspoloženje i anksioznost, dok povećanje transmisije noradrenalina djeluje na simptome koji se pojavljuju kod depresivnih paciJenata. Izum se tiče spojeva koji djeluju na 5-HT neurotransmisiju.

Za aktivnost serotonina, ili 5-HT, se vjeruje da je uključena u mnoge različite vrste psihijatrijskih poremećaja. Na primjer, vjeruje se da je povećanje 5-HT aktivnosti povezano s anksioznošću, dok je smanjenje otpuštanja 5-HT povezano s depresijom. Serotonin je dodatno umiješan u tako različita stanja kao što su poremećaji jedenja, gastrointestinalni poremećaji, poremećaji kardiovaskularne regulacije i seksualni poremećaji.

5-HT receptori

Različita djelovanja 5-HT se mogu odnositi na činjenicu da serotonergički neuroni stimuliraju izlučivanje nekoliko hormona, na primjer kortizol, prolaktin, 13-endorfin, vazopresin i ostale. Izlučivanje svakog od ovih ostalih hormona je regulirano na poseban način s nekoliko različitih 5-HT (serotonin) receptorskih podvrsta. Uz pomoć tehnika molekularne biologije, do danas su ti receptoR$_1$ klasificirani kao 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 i 5-HT_7 s tim što je 5-HT_1 dalje podijeljen u 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_1C, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} i 5-HT_1F podvrste. Svaka receptorska podvrsta je uključena u različita serotoninska djelovanja i ima različita svojstva.

Regulacija transmisije 5-HT

Oslobađanje 5-HT je povratno regulirano s dvije različite podvrste 5-HT receptora. Inhibitorni 5-HT_{1A} autoreceptori su smješteni na staničnim tijelima u raphe jezgri koja nakon stimulacije s 5-HT smanjuje širenje impulsa u 5-HT neuronima i stoga smanjuje oslobađanje 5-HT na krajevima živaca. Druga podvrsta inhibitornih 5-HT receptora je smještena na 5-HT krajevima živaca, H_5-HT_{1B} receptori (kod glodavaca R_5-HT_{1B} receptori) koji reguliraju sinaptičku koncentraciju 5-HT nadzirući količinu 5-HT koja se oslobađa. Antagonist ovih krajnjih autoreceptora stoga povećava količinu oslobođenog 5-HT sa živčanim impulsima što je pokazano i u *vitro* i u *vivo* pokusima.

Upotreba antagonista krajnjeg H_5-HT_{1B} autoreceptora će prema tome povećati sinaptičku koncentraciju 5-HT i stoga transmisiju u 5-HT sustavu. To će prouzrokovati antidepresivni učinak čineći ga korisnim kao medikamenta za depresiju.

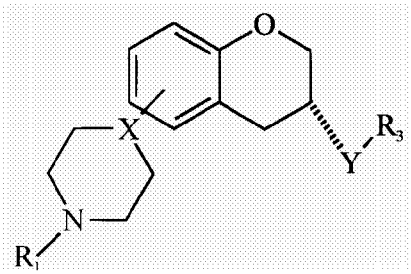
Postoje također drugi položaji H_5-HT_{1B} receptorskih podvrsta. Velikim dijelom su postsinaptički receptori smješteni na krajevima živaca drugih neuronalnih sustava (takozvani heteroreceptori). Zbog toga što H_5-HT_{1B} receptor posreduje kod inhibitorskog odgovora antagonista ove receptorske podvrste on također može povećati oslobađanje drugih neurotransmitera osim 5-HT.

Spojevi koji imaju H_5-HT_{1B} aktivnost mogu prema dobro poznatim i prepoznatljivim farmakološkim testovima biti podijeljeni u potpune agoniste, djelomične agoniste i antagoniste.

Otkriće izuma

Cilj sadašnjeg izuma je osigurati spojeve koji imaju selektivni učinak na H_5-HT_{1B} receptor, poželjno antagonističkih svojstava, isto tako da imaju dobru biodostupnost. Istražen je učinak na ostale receptore odabrane od, na primjer, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D_1, D_{2A}, D_3, α_1 i α_2 receptora.

Prema tome, sadašnji izum osigurava spojeve formule 1



gdje

X jeN ili CH;

Y je NR_2CH_2, CH_2-NR_2, NR_2-CO, CO-NR_2, NR_2SO_2 ili NR_2CONR_2 gdje je R_2 H ili C_1-C_6alkil;

R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil;

R_3 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili (CH_2)n-aril, gdje je aril fenil ili heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S i koji mogu biti mono- ili di-supstituirani s R_4 i/ili R_5;

gdje je R_4 H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil, halogen, CN, CF_3, OH, C_1-C_6 alkoksi, NR_6R_7, OCF_3, SO_3CH_3, SO_3CF_3, $SO_2CN_6R_7$, fenil, fenil-C_1-C_6 alkil, fenoksi, C_1-C_6 alkilfenil, po izboru supstituirani heterociklički prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O, S, SO i SO_2 gdje je(su) supstituent(i) odabran(i) od C_1-C_6 alkila, C_3-C_6 cikloalkila, fenil-C_1-C_6 alkila, $(CH_2)_mOR_9$ gdje je m 2-6 i R_9 je H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili fenil-C_1-C_6 alkil i COR_8, po izboru supstituirani heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S gdje je(su) supstituent(i) odabran(i) od C_1-C_6 alkila, C_3-C_6 cikloalkila i fenil- C_1-C_6 alkila ili COR_8;

gdje je R_6 H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil;
R_7 je H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil; i R_8 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil, CF_3, NR_6R_7, fenil, heteroaromatski prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S ili heterociklički prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O, S, SO i SO_2;

R_5 je H, OH, CF_3, OCF_3, halogen, C_1-C_6 alkil ili C_1-C_6 alkoksi;

i n je 0-4;

kao (R)-enantiomeri, (S)-enantiomeri ili racemati u obliku slobodne baze ili njene farmakološki prihvatljive soli ili solvata koji posjeduje visoko selektivni učinak na H_5-HT_{1B} receptor i također pokazuje dovoljnu biodostupnost nakon oralne primjene.

U sadašnjem kontekstu C_1-C_6 alkil može biti ravan ili razgranat. C_1-C_6 alkil može biti metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, t-pentil, neo-pentil, n-heksil ili i-heksil.

U sadašnjem kontekstu C_1-C_6 alkoksi može biti ravan ili razgranat. C_1-C_6 alkoksi može biti metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi, n-butoksi, i-butoksi, s-butoksi, t-butoksi, n-pentiloksi, i-pentiloksi, t-pentiloksi, neo-pentiloksi, n-heksiloksi ili i-heksiloksi.

U sadašnjem kontekstu C_3-C_6 cikloalkil može biti ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil, poželjno cikloheksil.

U sadašnjem kontekstu halogen može biti fluoro, kloro, bromo ili jodo.

U sadašnjem kontekstu heteroaromatski prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S je poželjno 5- ili 6-teročlani heteroaromatski prsten i može biti furil, imidazolil, izoksazolil, izotiazolil, oksazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridil, pirimidil, pirolil, tiazolil ili tienil. Heteroaromatski prsten može biti ili supstituiran ili nesupstituiran.

U sadašnjem kontekstu heterociklički prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabranih od N, O, S, SO i SO_2 može po izboru sadržavati karbonilnu funkciju i poželjno je 5-, 6- ili 7-mero člani heterociklički prsten i može biti imidazolidinil, imidazolinil, morfolinil, piperazinil, piperidil, piperidonil, pirazolidinil, pirazolinil, pirolidinil, pirolinil, tetrahidropiranil, tiomorfblinil, poželjno piperidino, 1-piperazinil, morfblino, tiomorfolino i 4-piperidon-1-il.

Poželjna izvedba izuma se odnosi na spojeve formule 1 gdje je Y NHCO ili CONH, to jest amidi. Od ovih spojeva, spojevi kada je R_3 nesupstituirani fenil, ili mono- ili di-supstituirani fenil, i osobito orto-, meta- ili para-supstituirani fenil, i naročito su poželjni oni kadaje supstituent R_4 fenil, fenil-C_1-C_6 alkil, cikloheksil, piperidino, 1-piperazinil, morfblino, CF_3, 4-piperidon-1-il, n-butoksi ili COR_8 kada je R_8 fenil, cikloheksil, 4-piperidon-1-il, 1-piperazinil, morfblino, CF_3, piperidino ili NR_6R_7.

Primjerikombinacija supstituenata su:

X je N, Y je $CONR_2$ R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je hidroksietil-piperazinil, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2Hs ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3 C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 Je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je hidroksi-piperazinol, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je benziloksietil-piperazinil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je (CH_2)-fenil;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_3 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2:H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je benziloksietil-piperazinil, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je COR_8, R_3 je morfolino;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_2H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je COR_8, R_8 je NR_6R_7, $R_6R_7CH_3$, C_2H_5 ili C_3H_7;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R,4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je COR_8, R_8 je morfolino;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2Je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H^ R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$ R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperazinil, R_3 je H;
X je CH, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3:H_7, R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil, R_4 je fenil, fenilmetil ili feniletil, R_5 je H;
X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je piperidino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je $(CH_2)_2$-fenil, R_4 je morfolino, R_5 je H;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CN3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je piperazinil, R_5 je H;
X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil, R_4 je COR_8, R_8 je cikloheksil;

X je N, Y je $CONR_2$ R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je fenil;
X je N, Y je NR_2CO, R_1 je H, CH_3, C_2H_5 ili C_3H_7 R_2 je H, R_3 je CH_2-fenil.

Poželjni spojevi su:
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-morfolinobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-piperidinobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-butoksibenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometilbenzamid
(S)-N-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-N,N-dietilaminobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometoksibenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazm-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-piperidon-1-il)benzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(heksahidro-1,4-diazepin-5-on-1-il)benzamid i
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzamid.

Spojevi iz sadašnjeg izuma su u obliku racemata ili (R)- ili (S)-enantiomera u obliku slobodne baze ili njene prihvatljive farmaceutske soli ili solvata. Spojevi u obliku (S)-enantiomera su poželjniji.

I organske i anorganske kiseline se mogu koristiti za nastajanje neotrovnih farmaceutski prihvatljivih soli spojeva iz izuma. Ilustrativne kiseline su sumporna, dušična, fosforna, oksalna, hidrokloridna, mravlja, hidrobromna, limunska, octena, mliječna, vinska, dibenzoilvinska, diacetilvinska.palmoinska, etandisulfonska, sulfaminska, jantarna, propionska, glikolna, jabučna, glukonska, pirogrožđana, feniloctena, 4-aminobenzojeva, antranilna, salicilna, 4-aminosalicilna, 4-hidroksibenzojeva, 3,4-dihidroksibenzojeva, 3,5-dihidroksibenzojeva, 3-hidroksi-2-naftojeva, nikotinska, metansulfonska, etansulfonska, hidroksietansulfonska, benzensulfonska, p-toluensulfonska, sulfanilna, naftalensulfonska, askorbinska, cikloheksilsulfaminska, fumarna, maleinska i benzojeva kiselina. Ove soli se mogu lako prirediti poznatim načinima u području. Poželjni solvati spojeva iz ovog izuma su hidrati.

Farmaceutski pripravci

S drugog gledišta sadašnji izum osigurava farmaceutski pripravak koji obuhvaća kao aktivni sastojak terapijski djelotvornu količinu spoja formule 1 kao enantiomer ili racemat u obliku slobodne baze ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata, po izboru skupa s razrjeđivačima, dodacima ili inertnim nosačima.

Prema sadašnjem izumu spoj iz izuma će se normalno primijeniti oralno, rektalno ili s injekcijom, u obliku farmaceutskih pripravaka koji obuhvaćaju aktivni sastojak bilo kao slobodnu bazu ili farmaceutski prihvatljivu neotrovnu kiselinsku adicijsku sol, na primjer hidroklorid, hidrobromid, laktat, acetat, fosfat, sulfat, sulfamat, citrat, tartarat, oksalat i slične u farmaceutski prihvatljivom obliku doze. Oblik doze može biti čvrst, polučvrsti ili tekući pripravak. Uobičajeno će aktivna tvar činiti između 0,1 i 99% težinski pripravka, posebnije između 0,5 i 20% težinski za pripravke namijenjene za injekcije i između 0,2 i 50% težinski za pripravke pogodne za oralnu primjenu.

Za proizvodnju farmaceutskih pripravaka koji sadržavaju spoj iz izuma u obliku jediničnih doza za oralnu primjenu, odabrani spoj može biti pomiješan s krutim dodatkom, na primjer laktozom, saharozom, sorbitolom, manitolom, škrobovima kao što je krumpirov škrob, kukuruzni škrob ili amilopektin, derivatima celuloze, vezivom kao što je želatina ili polivinilpirolidon, i mazivom kao što je magnezijev stearat, kalcijev stearat, polietilen glikol, voskovi, parafini i slično, i tada komprimiran u tablete. Ukoliko se zahtijevaju prevučene tablete, jezgre, pripravljene kako je gore opisano, mogu se prevući s koncentriranom šećernom otopinom koja može sadržavati, na primjer gumu arabiku, želatinu, milovku, titanov dioksid, i slično. Na drugi način se tableta može prevući s polimerom poznatim iskusnoj osobi u području, otopljenim u lako hlapivom organskom otapalu ili smjesi organskih otapala. Sredstva za bojanje se mogu dodati ovim prevlakačima s ciljem lakog razlikovanja tableta koje sadržavaju različite aktivne tvari ili različite količine aktivnog spoja.

Za pripravljanje mekanih želatinskih kapsula, aktivna tvar se može pomiješati s na primjer biljnim uljem ili polietilen glikolom. Tvrde želatinske kapsule mogu sadržavati zrnca aktivne tvari uporabom ili gore spomenutih dodataka za tablete, na primjer laktozu, saharozu, sorbitol, manitol, škrobove (na primjer krumpirov škrob, kukuruzni škrob ili amilopektin), derivate celuloze ili želatinu. Tekućine ili polukrutine lijeka se također mogu puniti u tvrde želatinske kapsule.

Jedinične doze za rektalnu primjenu mogu biti otopine ili suspenzije ili mogu biti pripravljene u obliku supozitorija koji obuhvaćaju aktivnu tvar u smjesi s neutralnom masnom osnovom, ili rektalnim želatinskim kapsulama koje obuhvaćaju aktivnu tvar pomiješanu s biljnim uljem ili parafinskim uljem. Tekući pripravci za oralnu primjenu mogu biti u obliku sirupa ili suspenzija, na primjer otopine koje sadržavaju od oko 0,1% do oko 20% težinski aktivne tvari ovdje opisane, ostatak je šećer i smjesa etanola, vode, glicerola i propilen glikola. Po izbom takvi tekući pripravci mogu sadržavati sredstva za bojanje, sredstva za okus, saharin i karboksimetil-celulozu kao sredstvo za zgušnjavanje ili ostale dodatke

koji su poznati osobi iskusnoj u području.

Otopine za parenteralnu primjenu s injekcijom se mogu pripraviti u vodenoj otopini farmaceutski prihvatljive soli aktivne tvari topivoj u vodi, poželjno u koncentraciji od oko 0,1% do oko 10% težinski. Ove otopine mogu također sadržavati sredstva za stabilizaciju i/ili pufere i mogu se pogodno osigurati u različitim jediničnim dozama ampula. Pogodne dnevne doze spoja iz izuma u terapijskom tretiranju ljudi su oko 0,01-100 mg/kg tjelesne težine kod oralne primjene i 0,001-100 mg/kg tjelesne težine kod parenteralne primjene.

Spoj iz izuma se može koristiti skupa s reuptake inhibitorom 5-HT, kao što su fluoksetin, paroksetin, citalopram, klomipramin, sertralin, alaproklat ili fluvoksamin, poželjno paroksetin ili citalopram. Druga moguća kombinacija je upotreba spoja iz izuma skupa s inhibitorom monoamin oksidaze, kao što je moklobemid, tranilcipramin, brofaromid ili fenelzin, poželjno moklobemid ili fenelzin. Još jedna moguća kombinacija je spoj iz izuma skupa s 5-HT_{1A} antagonistom, kao što su spojevi otkriveni u WO 96/33710, poželjno (R)-5-karbamoil-3-(N,N-diciklobutilamino)-8 -fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Medicinska i farmaceutska upotreba

U daljnjem aspektu sadašnji izum osigurava uporabu spojeva formule 1 u terapiji kao H_5-HT_{1B} antagonistom, djelomičnim agonistom ili potpunim agonistom, poželjno kao antagonistom i upotrebu kod tretiranja poremećaja uzrokovanih s 5-hidroksitriptaminom. Primjeri takvih poremećaja su poremećaji SŽS kao što su poremećaji raspoloženja (depresija, veće depresivne epizode, distimija, sezonski afektivni poremećaj, depresivne faze bipolarnog poremećaja), nespokojstva (opsesivni kompulzivni poremećaj, panika s/bez agorafobije, društvena fobija, posebna fobija, uopćena nespokojstva, posttraumatski stres), poremećaji ličnosti (poremećaji impulsnog nadzora, trihotelomanija), debljina, anoreksija, bulimija, predmenstrualni sindrom, seksualne poteškoće, alkoholizam, ovisnost o duhanu, autizam, pomanjkanje koncentracije, hiperaktivnost, migrena, poremećaji pamćenja (smanjeno pamćenje povezano s godinama, predsenilna i senilna demencija), patološka agresivnost, šizofrenija, poremećaji izlučivanja hormona (na primjer hiperprolaktinemija), udar, diskinezija, Parkinsonovo oboljenje, termoregulacija, bol i povišeni tlak. Ostali Primjeri poremećaja uzrokovanih hidroksitriptaminom su urinama inkontinencija, vazospazam i nadzor rasta tumora (na primjer kardnom pluća).

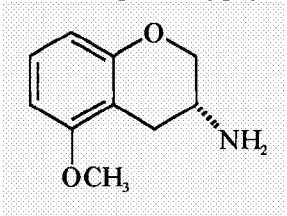
Načini priprave

Sadašnji izum se također odnosi na postupke priprave spoja formule I. Kroz slijedeći opis takvih postupaka se podrazumijeva da će se dodati pogodne zaštitne skupine gdje je poželjno, i nakon toga ukloniti, različiti reaktanti i međuspojevi na način da će biti lako razumljivi nekome iskusnom u području organske sinteze. Uobičajeni postupci za upotrebu takvih zaštitnih skupina, kao i Primjeri pogodnih zaštitnih skupina su opisani, na primjer, u "Protective Groups in Organic Synthesis"(Zaštitne skupine u organskoJ sintezi), T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991.

Načini priprave međuspojeva

1. U slučaju kada je Y NR_2CO i X je N

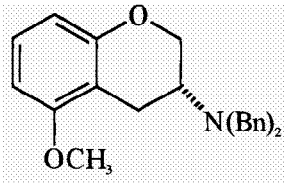
(i) Benzilacija spoja formule II, opisana u : Thorberg S-O.; Hall H.; Akesson C.; Svensson K.; Nilsson J. L. G. *ActaPharm. Suec.* **1987,** *24(4),* 169-182 kao racemat ili u patentnoj prijavi WO 93/07135 kao enantiomer,



(II)

radi dobivanja spoja formule **III** se može provesti reakcijom s pogodnim benzilirajućim sredstvom, na primjer benzil halidom kao što je benzil bromid ili benzil klorid ili neki aktivirani alkohol, na primjer benzil mezilat ili benzil tosilat. Reakcija se može provesti upotrebom soli ili baze spoja **II** u pogodnom otapalu, na primjer N,N-dimetilformamidu, acetonu ili acetonitrilu, s pogodnom bazom, na primjer NaOH, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ ili trialkilaminom kao što je trietilamin, kod temperature unutar raspona od +20°C do +150°C. Nazočnost pogodnog katalizatora, na primjer kalijevog jodida ili natrijevog jodida, može ubrzati reakciju.

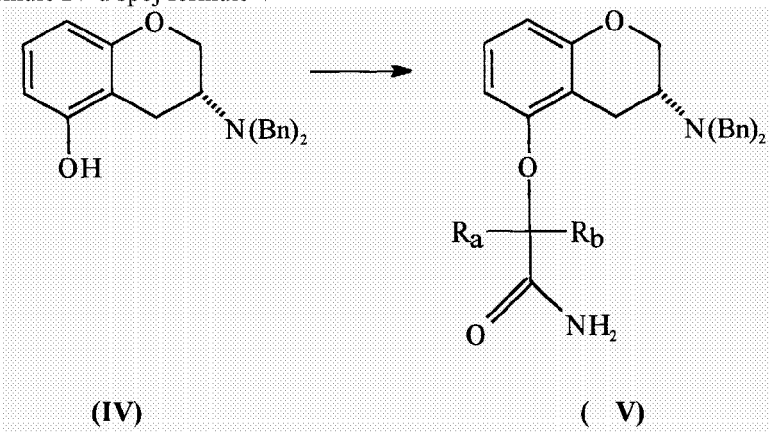
(ii) Demetilacija spoja formule **III**



(III)

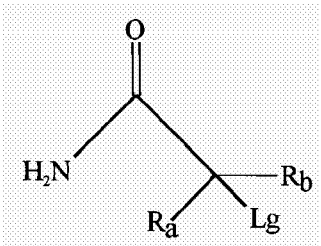
radi dobivanja spoja formule **IV** se može provesti tretiranjem spoja s nekim kiselim reagensom kao što je vodeni HBr, HI, HBr/CH_3COOH, BBR_3, $AlCl_3$, piridin-HCl ili s bazičnim nukleofilnim reagensom kao što je $CH_3C_6H_4S^-$ ili $C_2H_5S^-$ u pogodnom otapalu. Pogodna otapala mogu biti metilen klorid ili kloroform i reakcija se može pojaviti između -78°C i +60°C.

(iii) Pretvorba spoja formule **IV** u spoj formule V



(IV) **(V)**

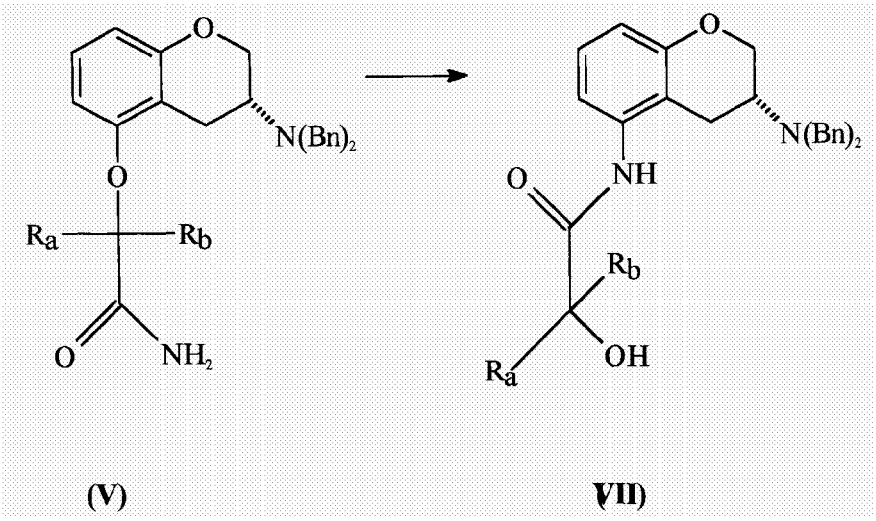
može se provesti reakcijom spoja formule **VI**



(VI)

gdje Lg označava odlazeću skupinu, na primjer halogen kao što je klor, brom ili jod ili neku alkan- ili arensulfoniloksi skupinu kao što je p-toluensulfoniloksi skupina i R_a i R_b su vodik ili niža alkilna skupina, na primjer metil. Postupak se može provesti sa soli spoja **IV** dobivenoj reakcijom baze kao što je K_2CO_3, Na2CO3, KOH, NaOH, BuLi ili NaH. Reakcija se može provoditi u pogodnom otapalu kao što je dioksan, N,N-dimetilformamid, tetrahidrofuran, toluen, benzen ili petroleter i reakcija može teći između +20°C i +150°C.

(iv) Pregradnjom spoja formule V u spoj formule **VII**

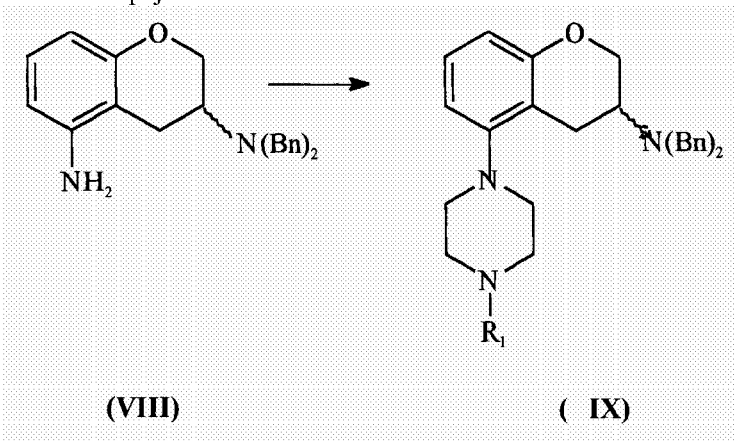


(V) (VII)

može se provesti u pogodnom otapalu, na primjer aprotičkom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, dioksan, 1,1,3,3 -tetrametilurea, tetrahidrofuran ili heksametil fosforni triamid, s pogodnom bazom, na primjer K_2CO_3, KOH, kalijev *terc*-butoksid ili NaH, kod temperatura unutar raspona od +20°C do +150°C. Nazočnost kootapala kao što je 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidon ili heksametilfosforni triamid u odgovarajućoj koncentraciji u otapalu može ubrzati reakciju.

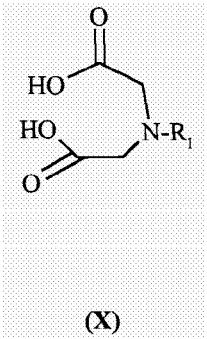
(v) Hidroliza spoja formule **VII** u spoj formule **VII** može se provesti u kiselim uvjetima upotrebom kiselina kao što su H_2SO_4 HCl ili HBr u pogodnom otapalu, na primjer H_2O, etanol, metanol ili njihova smjesa, i reakcija može teći između +20°C i +100°C ili kod bazičnih uvjeta upotrebom baza kao što su NaOH ili KOH u pogodnom otapalu, na primjer H_2O, etanol, metanol ili njihova smjesa, i reakcija se može pojaviti izmedu +20°C i +100°C.

(vi) Pretvorba spoja formule **VIII** u spoj formule **IX**



(VIII) (IX)

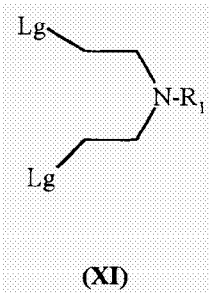
se može provesti
a) reakcijom spoja formule X



(X)

gdje je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil. Postupak se može provesti u pogodnom otapalu, na primjer neko aprotičko/bezvodno otapalo kao što je tetrahidrofuran ili N,N-dimetilformamid, u nazočnosti vezujućeg reagensa kao što je N,N'-karbonildiimidazol i reakcija može teći između +20°C i +130°C. Nakon reakcije slijedi redukcija imida s pogodnim reducirajum sredstvom, na primjer $LiAlH_4$, u pogodnom otapalu, na primjer dietil eter ili tetrahidrofuran kod temperature između +20°C i refluksa, ili

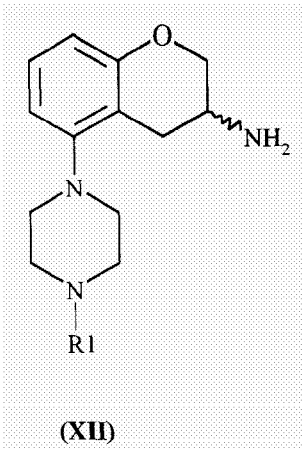
b) reakcijom spoja formule **XI**



(XI)

gdje Lg označava odlazeću skupinu, na primjer halogen kao što je klor, brom ili jod ili neka alkan- ili arensulfoniloksi skupina kao što je p-toluensulfonska skupina i R_1 je vodik, C_1-C_6-alkil ili C_3-C_6 cikloalkil. Postupak se može provesti u pogodnom otapalu kao što je etanol, butanol, N,N-dimetilformamid, acetonitril ili smjesa vode i acetonitrila s pogodnom bazom, na primjer K_2CO_3, $NaHCO_3$ ili KOH, i reakcija može teći između +20°C i +150°C.

(vii) Konverzija spoja formule **IX** u spoj formule **XII**

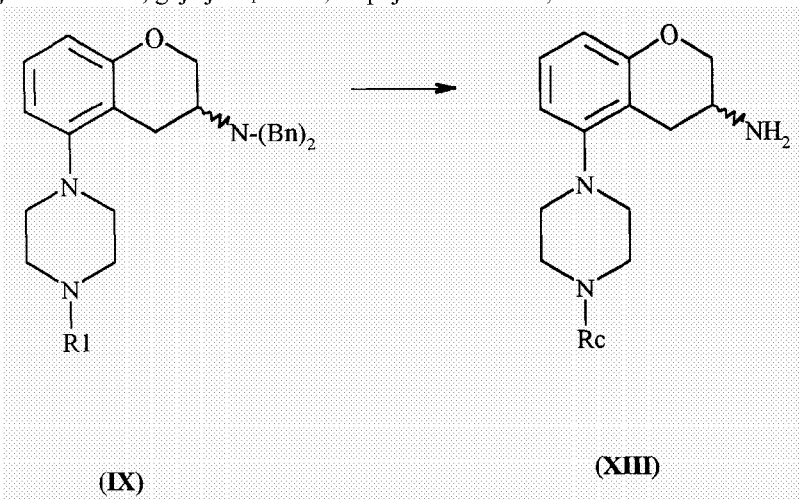


(XII)

gdje je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil može se provesti s

a) hidrogeniranjem upotrebom katalizatora koji sadržava paladij, platinu, rodij ili nikal u pogodnom otapalu, na primjer octenoj kiselini ili etanolu, i kod temperature reakcije između +20°C i +120°C, ili
b) debenziliranjem u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

(viii) Pretvorbom spoja formule **IX,** gdje je R_1 vodik, u spoj formule **XIII,**



(IX) **(XIII)**

gdje RC označava pogodnu zaštitnu skupinu, može se provesti s

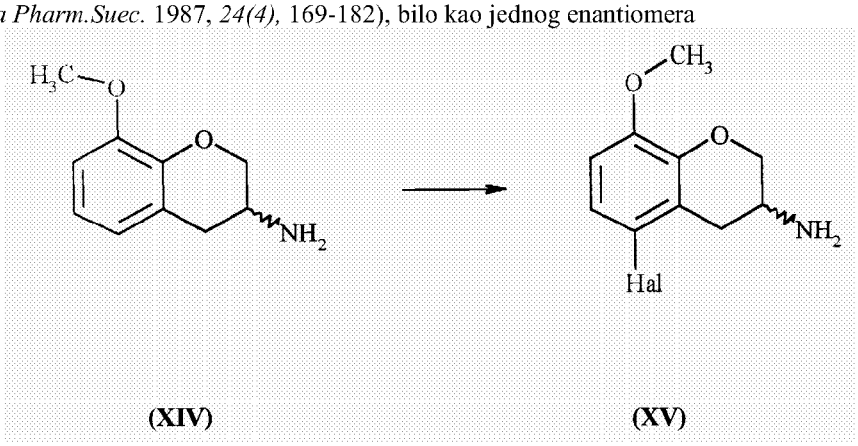
a) hidrogeniranjem upotrebom katalizatora koji sadržava paladij, platinu, rodij ili nikal u pogodnom otapalu, na primjer octenoj kiselini ili etanolu, i kod temperature reakcije između +20°C i +120°C, ili
b) debenziliranjem u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

Rečenu reakciju slijedi zaštita piperazinskog prstena u pogodnom otapalu, na primjer metilen kloridu ili kloroformu, s

nekim odgovarajućim zaštitnim reagensom, na primjer di-tert-butil dikarbonatom s pogodnom bazom, na primjer trietilaminom ili $K2CO_3$, i kod temperature između -20°C i +60°C, rezultirajući u spoju formule **XIII.**

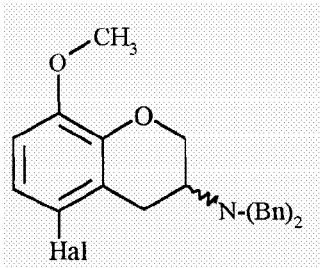
***2.* U slučaju kada je Y NR_2CO i X je CH**

(i) Halogeniranje spoja formule **XIV,** bilo kao racemata (opisano u: Thorberg S-O.; Hall H.; Åkesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G. *Acta Pharm.Suec.* 1987, *24(4),* 169-182), bilo kao jednog enantiomera



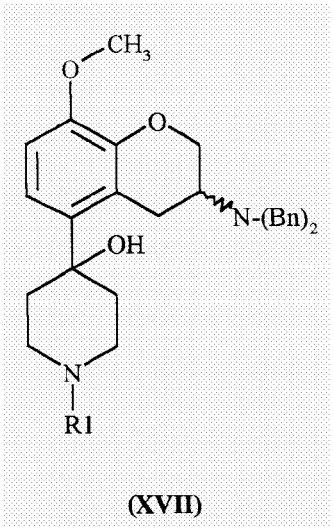
(XIV) **(XV)**

radi dobivanja spoja formule **XV** se može provesti aromatskom elektrofilnom supstitucijom upotrebom pogodnog sredstva za halogeniranje kao što je BR_2, Cl2 I2, ICl ili SO_2C_12. Reakcija se može provesti upotrebom soli ili baze spoja **XIV** u nekom odgovarajućem otapalu, na primjer octenoj kiselini, HCl/etanol ili voda, s ili bez pogodne baze, na primjer nekog acetata alkalne kovine kao što je natrijev acetat i kod temperature između -20°C i sobne temperature.



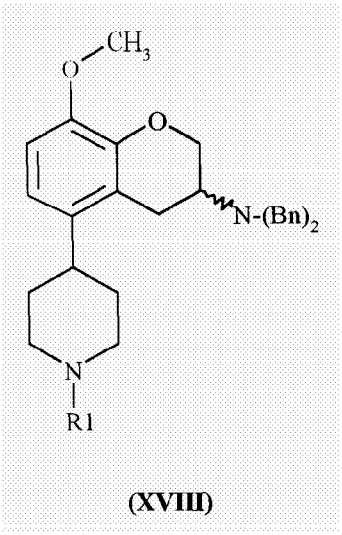
(XVI)

(ii) Benzilacija spoja formule XV, bilo kao racemata ili kao nekog enantiomera, radi dobivanja spoja formule **XVI** može se provesti reakcijom s pogodnim benzilirajućim sredstvom, na primjer benzil halidom kao što je benzil bromid ili benzil klorid. Reakcija se može provesti upotrebom soli ili baze spoja XV u pogodnom otapalu, na primjer N,N -dimetilformamidu, acetonu ili acetonitrilu, s pogodnom bazom kao što je trietilamin, NaOH, $NaHCO_3$ ili K_2CO_3 kod temperature unutar raspona od +20°C do +150°C. Nazočnost pogodnog katalizatora, na primjer halida alkalne kovine kao što je kalijev jodid ili natrijev jodid, može povećati brzinu reakcije.



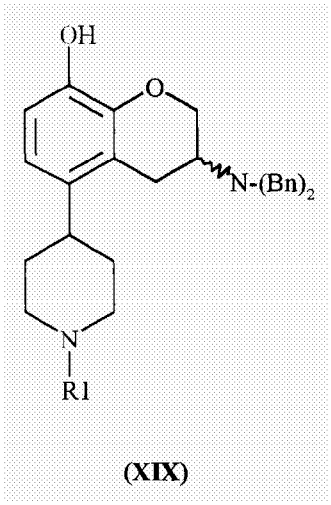
(XVII)

(iii) Pretvorba spoja formule **XVI** u spoj formule **XVII,** gdje je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil može se provesti s kovina-halogen izmjenom, u odgovarajućem bezvodnom otapalu kao što je tetrahidrofuran ili dietil eter upotrebom pogodnog alkillitija ili kovine, na primjer butillitija, litija ili magnezijevih listića, nakon čega slijedi tretiranje s odgovarajućim piperidonom kao što je TV-metil-4-piperidon i nakon toga pogodnom obradom. Reakcija se može izvesti kod temperature reakcije unutar raspona od -78°C do sobne temperature.



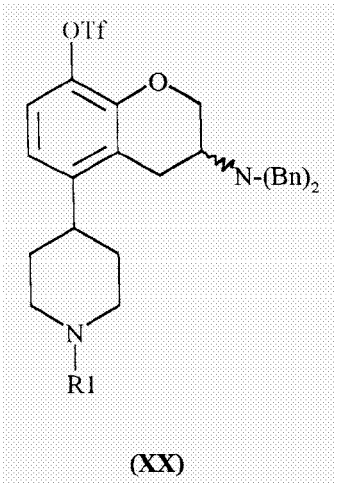
(XVIII)

(iv) Spoj formule **XVII** se može reducirati u spoj formule **XVIII** tretiranjem s pogodnim sredstvom za redukciju kao što je natrijev borohidrid i protonirajućim sredstvom kao što je CF_3COOH, CF_3SO_3H ili HCOOH u odgovarajućem otapalu kao što je tetrahidrofuran ili dietil eter. Reakcija se može provesti kod temperature reakcije između 0°C i refluksa.



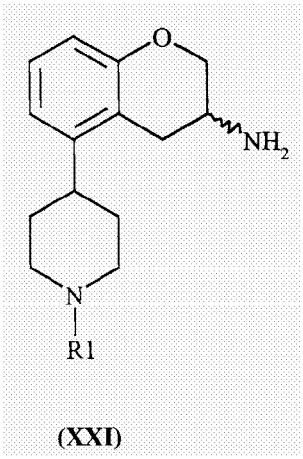
(XIX)

(v) Demetiliranje spoja formule **XVIII** radi dobivanja spoja formule **XIX** može se provesti tretiranjem spoja s nekim kiselim reagensom kao što je vodeni HBr, HI, HBr/octena kiselina, BBr_3, $AlCl_3$, piridin-HCl ili s baznim nukleofilnim reagensom kao što je $C_2H_5S^-$ ili $CH_3C_6H_4S^-$ u pogodnom otapalu. Pogodna otapala mogu biti metilen klorid ili kloroform i reakcija može teći između -78°C i +60°C.



(XX)

(vi) Pretvorba spoja formule **XIX** u spoj formule **XX** se može provesti sa spojem kao što je anhidrid trifluorometan sulfonske kiseline u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid ili tetraklorougljik u nazočnosti baze kao što je 2,4,6 -kolidin, trietilamin ili piridin kod temperature reakcije unutar raspona od -78°C do sobne temperature.



(XXI)

(vii) Pretvorba spoja formule **XX** u spoj formule **XXI** može se provesti s

a) hidrogeniranjem upotrebom katalizatora koji sadržava paladij, platinu, rodij ili nikal u pogodnom otapalu, na

primjer octenoj kiselini ili etanolu, i kod temperature reakcije između +20°C i +120°C, ili

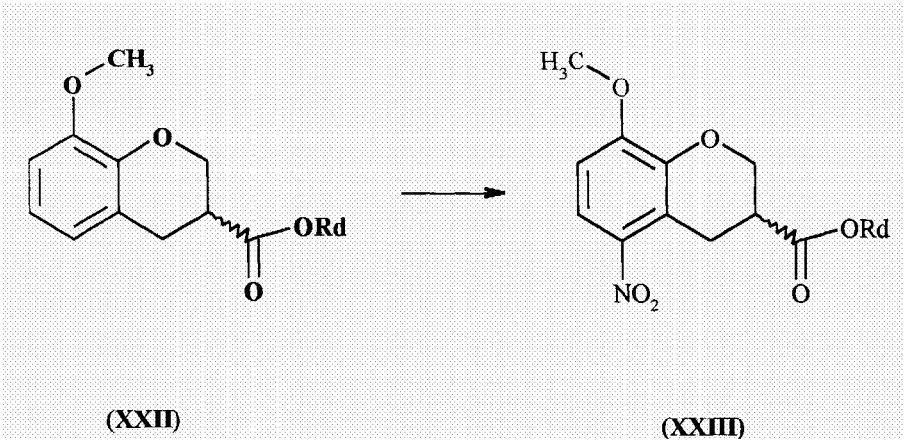
b) reakcijom u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

3. U slučaju kada je Y $CONR_2$ i X je N

(i) Nitriranje spoja formule **XXII,** bilo kao racemata (opisano u: Thorberg S-O.; Hall H.; Akesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G. *Acta Pharm.Suec.* 1987, *24(4),* 169-182, bilo kaojednog enantiomera radi dobivanja spoja formule **XXIII,**

3. U slučaju kada je Y $CONR_1$ i X je N

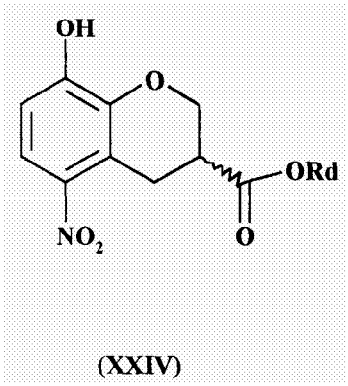
(i) Nitriranje spoja formule **XXII,** bilo kao racemata (opisano u: Thorberg S-O.; Hall H.; Akesson **C.;** Svensson K.; Nilsson J.L.G. *Acta Pharm.Suec.* **1987,** *24(4),* 169-182), bilo kaojednog enantiomera radi dobivanja spoja formule **XXIII,**



(XXII) **(XXIII)**

gdje je R_d C_1-C_6 alkil, može se provesti s aromatskom elektrofilnom supstitucijom upotrebom pogodnog sredstva za nitriranje kao što je dušična kiselina ili dušična kiselina i sumporna kiselina u pogodnom otapalu, na primjer octenoj kiselini, anhidridu octene kiseline ili vodi, kod temperature reakcije između -20°C i sobne temperature.

(ii) Demetilacija spoja formule **XXIII** radi dobivanja spoja formule **XXIV**

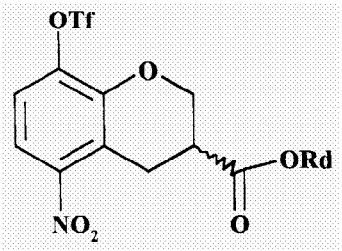


(XXIV)

se može provesti reakcijom s nekim kiselim reagensom kao što je vodeni HBr, HI, HBr/CH_3COOH, BBr_3, $AlCl_3$, piridin-HCl ili s baznim nukleofilnim reagensom kao što je $CH_3C_6H_4S^-$ ili $C_2H_5S^-$. Pogodna otapala mogu biti metilen klorid ili kloroform i reakcija može teći između -78°C i +60°C.

Tijekom demetilacije **XXIII,** može se pojaviti hidroliza estera i kiselina se može prevesti natrag u ester na načine poznate osobi iskusnoj u podmčju (vidi T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991.).

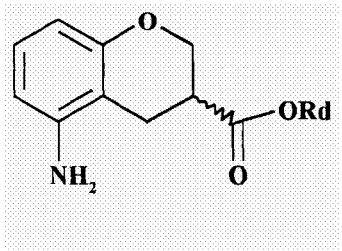
(iii) Pretvorba spoja formule **XXIV** u spoj formule **XXV**



(XXV)

se može provesti reakcijom s nekim aktiviranim trifluorometansulfbnskim reagensom, na primjer anhidridom trifluorometansulfonske kiseline u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid, kloroform ili tetraklorougljik u nazočnosti pogodne baze kao što je trietilamin, piridin ili 2,4,6-kolidin kod temperature reakcije između -78°C i sobne temperature.

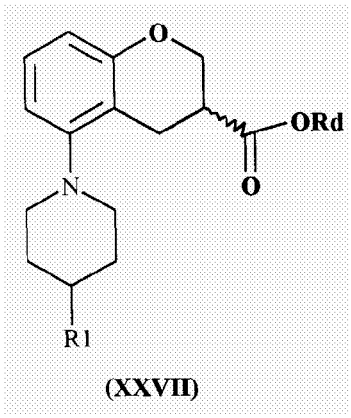
(iv) Pretvorba spoja formule **XXV** u spoj formule **XXVI** može se provesti s



(XXVI)

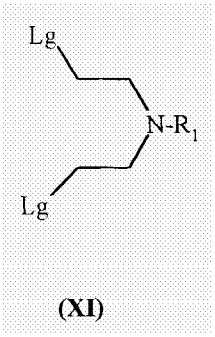
a) hidrogeniranjem upotrebom katalizatora koji sadržava paladij, platinu ili nikal u pogodnom otapalu kao što je etanol, metanol ili octena kiselina i kod temperature reakcije izmedu +20°C i +120°C ili
b) reakcijom u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C i kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

(v) Pretvorba spoja formule **XXVI** u spoj formule **XXVII**



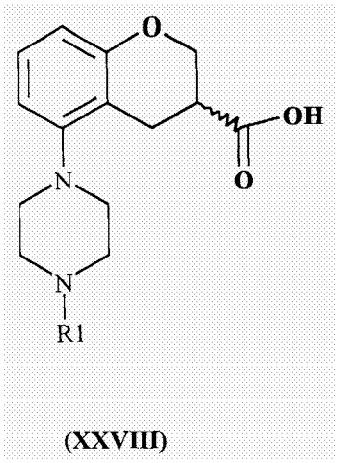
(XXVII)

se može provesti s reakcijom spoja **XI**



(XI)

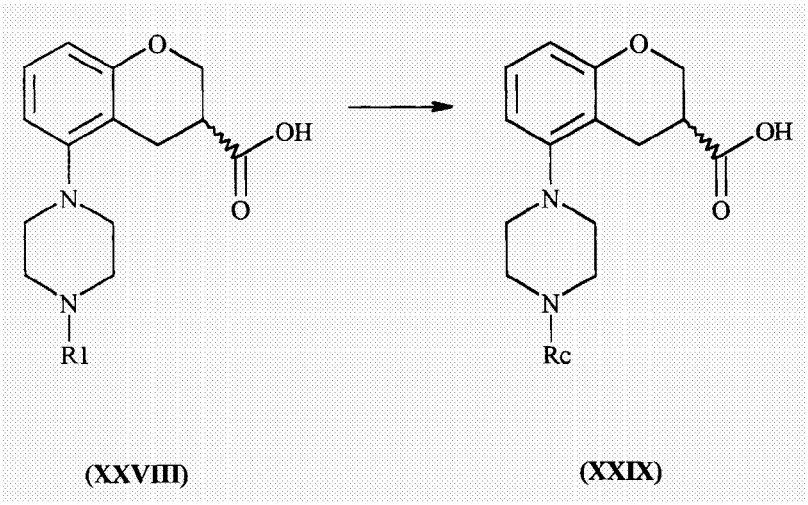
gdje Lg označava odlazeću skupinu, na primjer halogen kao što je klor, brom ili jod, ili neku alkan- ili arensulfoniloksi skupinu kao što je p-toluensulfoniloksi skupina i R_1 je vodik, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil. Postupak se može provesti u pogodnom otapalu kao što je etanol, butanol, N,N-dimetilformamid, acetonitril ili smjesa vode i acetonitrila s pogodnom bazom, na primjer K_2CO_3, $NaHCO_3$ ili KOH, i reakcija može teći između +20°C i +150°C. Tijekom reakcije ciklizacije **XXVI,** može doći do hidrolize estera.



(XXVIII)

(vi) Hidroliza spoja formule **XXVII** se može provesti u kiselim uvjetima upotrebom kiselina kao što su H_2SO_4 HCl, HBr, u pogodnom otapalu kao što je H_2O, etanol, metanol, octena kiselina ili njihove smjese kod temperature između +20°C i refluksa i pod baznim uvjetima upotrebom baza kao što je NaOH ili KOH u pogodnom otapalu kao štoje H_2O, etanol, metanol, ili njihove smjese kod temperature između +20°C i refluksa, rezultirajući u spoju formule **XXVIII,** gdje je R_1 je vodik, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil.

(vii) Kada je R_1 vodik, zaštita spoja formule **XXVIII** kao spoja formule **XXIX** gdje je R_c zaštitna skupina

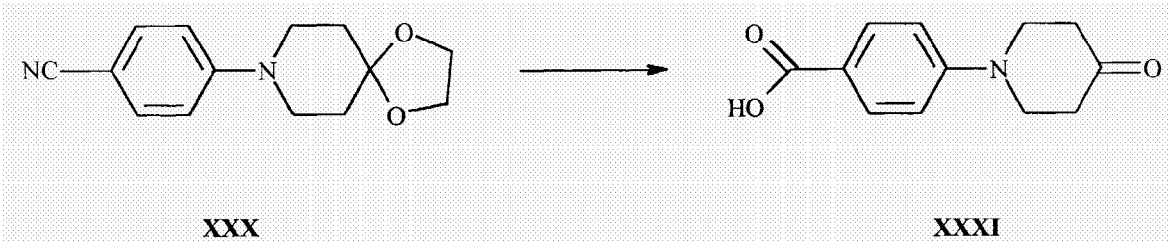


(XXVIII) **(XXIX)**

se može provesti reakcijom s pogodnim zaštitnim reagensom kao što je di-tert-butil dikarbonat u pogodnom otapalu, na primjer metilen kloridu ili kloroformu, s pogodnom bazom kao što je trietilamin ili K_2CO_3 i kod temperature između -

20°C i +60°C.

(i) Pretvorba spoja formule **XXX** u spoj formule **XXXI**



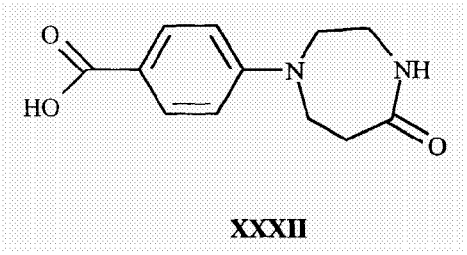
XXX **XXXI**

može se provesti

a) hidrolizom nitrila u spoju formule **XXX** u pogodnom otapalu kao što je vodeni metanol ili vodeni etanol u nazočnosti pogodne baze kao što je NaOH ili KOH kod temperature reakcije između sobne temperature i refluksa, nakon čega slijedi

b) hidroliza gore nastalog amida i ketala pod kiselim uvjetima u pogodnom otapalu kao što je vodeni metanol, vodeni etanol ili voda u nazočnosti pogodne kiseline kao što je HCl ili HBr kod temperature reakcije između sobne temperature i refluksa.

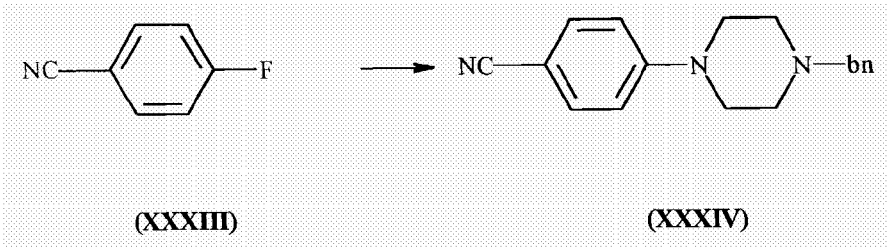
(ii) Pretvorba spoja formule **XXXI** u spoj formule **XXXII**



XXXII

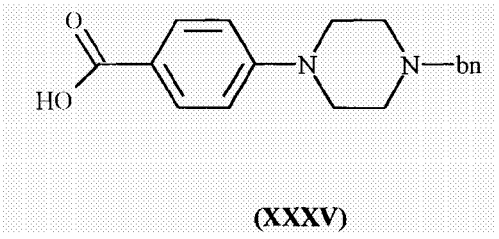
može se provesti reakciJom s pogodnim azidom kao što je natrijev azid u pogodnoj kiselini ili smjesama kiselina kao što su H_2SO_4 i octena kiselina kod temperature reakcije između 0°C i +50°C.

(iii) Pretvorba spoja formule **XXXIII** u spoj formule **XXXIV**



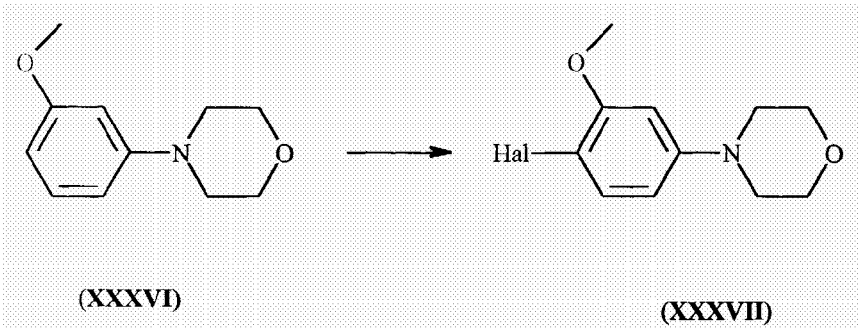
(XXXIII) **(XXXIV)**

može se provesti reakcijom s 1-benzilpiperazinom u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, dimetilsulfoksid ili acetonitril u nazočnosti pogodne baze kao što je KOH ili K_2CO_3 i kod temperature reakcije između +50°C i +150°C.



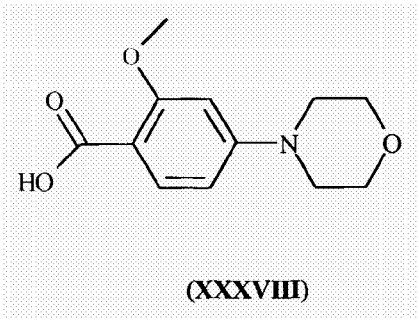
(XXXV)

(iv) Hidroliza spoja formule **XXXIV** u spoj formule **XXXV** se može provesti pod kiselim uvjetima upotrebom kiselina kao što su H_2SO_4 HCl ili HBr u pogodnom otapalu, na primjer H_2O, etanol, metanol ili njihove smjese, i reakcija može teći između +20°C i +100°C ili pod baznim uvjetima upotrebom baza kao što su NaOH ili KOH u pogodnom otapalu, na primjer H_2O, etanol, metanol ili njihove smjese, i reakcija može teći između +20°C i +100°C.



(v) Halogeniranje spoja formule **XXXVI** u spoj formule **XXXVII** gdje Hal označava brom, klor ili jod može se provesti s reagensom kakav je ICI ili BR_2, Cl_2 ili SO_2Cl_2 s pogodnom bazom kao što je natrijev acetat u pogodnom otapalu kao što je octena kiselina kod temperature reakcije između +20°C i +50°C.

(vi) Pretvorba spoja formule **XXXVII** u spoj formule **XXXVIII**

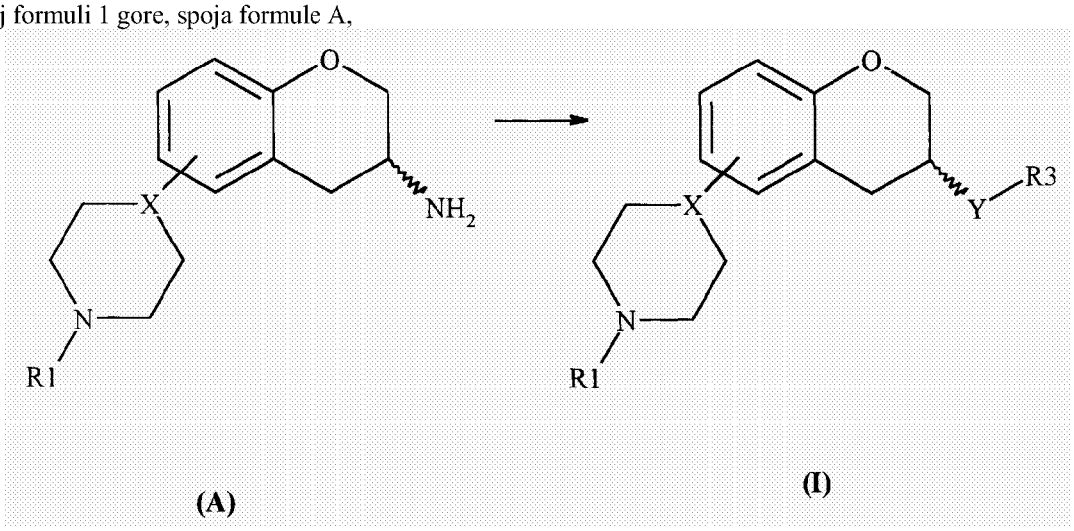


se može provesti s izmjenom kovina-halogen, u odgovarajućem bezvodnom otapalu kao što je tetrahidrofuran ili dietil eter upotrebom pogodnog alkil-Htija ili kovine, na primjer butillitija, litija ili magnezijevih strugotina, nakon čega slijedi tretiranje s ugljikovim dioksidom kod temperature reakcije između -78°C i sobne temperature.

Načini priprave konačnih produkata

Jedan drugi cilj izuma je postupak **A(i), A(ii), A(iii), B(i), B(ii) ili C** za pripravu spojeva općenite formule 1 s **A (i)**

acilacija, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je NR_2CO, R_2 je vodik i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli 1 gore, spoja formule A,



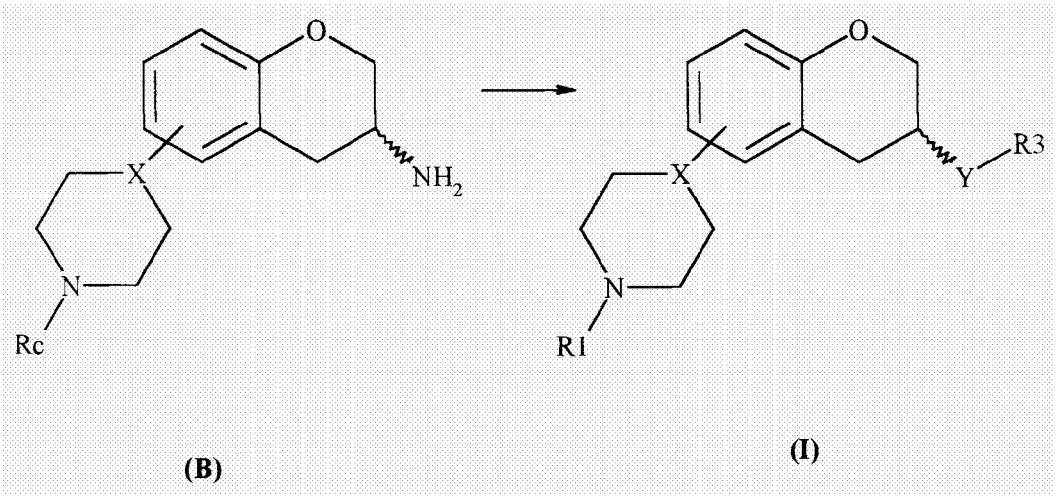
s nekom aktiviranom karboksilnom kiselinom R_3-$COLg_1$ gdje je Lg_1 odlazeća skupina ili upotrebljavajući karboksilnu kiselinu R_3-COOH s nekim aktivirajućim reagensom.

Stoga se acilacija prema postupku **A(i)** može provesti s nekom odgovarajuće aktiviranom karboksilnom kiselinom,

R_3COLg_1 gdje je R_3 određen kao gore i Lg_1 je odlazeća skupina, kao što je halogen, na primjer klor, u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid ili kloroform s pogodnom bazom, na primjer trialkilaminom kao što je trietilamin, kod temperature između -20°C i temperature refluksa ili upotrebom neke karboksilne kiseline, R_3COOH gdje je R_3 kako je određen gore s nekim aktivirajućim reagensom, na primjer N,N'-karbonildiimidazolom, N,N'-diciklohekSilkarbodiimidom ili difenilfosfinskim kloridom, s pogodnom bazom kao što je N-metilmorfolin u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid ili tetrahidrofaran i reakcija se može voditi kod temperature između +20°C i +150°C.

A (ii)

acilacija, u slučaju kada je R_1 vodik, Y je NR_2CO, R_2 je vodik, R_c je zaštitna skupina i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I gore, spoja formule B

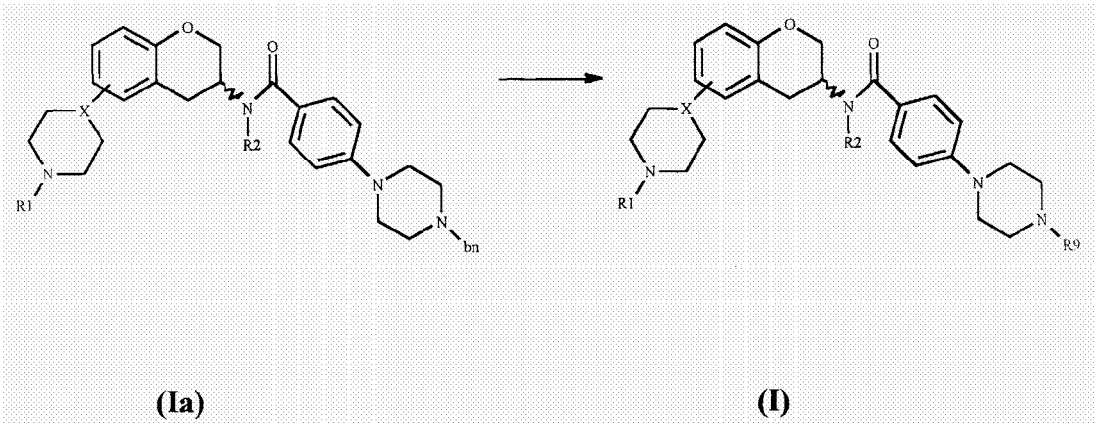


s nekom aktiviranom karboksilnom kiselinom R_3-$COLg_1$ gdjeje Lg_1 odlazeća skupina ili upotrebljavajući karboksilnu kiselinu R_3-COOH s nekim aktivirajućim reagensom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine R_C.

Stoga se acilacija prema postupku **A(ii)** može provesti s nekom odgovarajuće aktiviranom karboksilnom kiselinom, R_3COLg_1 gdje je R_3 određen kao gore i Lg1 je odlazeća skupina, kao što je halogen, na primjer klor, u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid ili kloroform s pogodnom bazom, na primjer trialkilaminom kao što je trietilamin ili upotrebom neke karboksilne kiseline, R_3COOH gdje je R_3 kako je određen gore s nekim aktivirajućim reagensom, na primjer N,N'-karbonildiimidazolom, N,N'-diciklohekSilkarbodiimidom ili difenilfosfinskim kloridom, s pogodnom bazom kao što je N,N-metilmorfolin u pogodnom otapalu kao što je N,N'-dimetilformamid ili tetrahidrofuran i reakcija se može voditi kod temperature između +20°C i +150°C, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine R_c hidrolizom u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid ili kloroform s pogodnom kiselinom kao što je trifluorooctena kiselina kod temperature između +20°C i +60°C.

A(iii)

debenzilacija, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, X i R_2 su kako su određeni u općenitoj formuli I gore i R_9 ispod je C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, $(CH_2)_mOH$ gdje je m 2-6 ili COR_8 spoja formule **Ia,** nakon čega slijedi a) hidrogeniranje, b) alkiladja, c) alkilacija i uklanjanje zaštitne skupine ili d) acilacija;



(Ia) (I)

Stoga se, u slučaju kada je R_9 H hidrogeniranje a) gore spoja formule **Ia,** može provesti upotrebom katalizatora kao što je paladij, platina, rodij ili nikal u pogodnom otapalu kao što je octena kiselina ili etanol kod temperature reakcije između +20°C i +120°C, ili reakcijom u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

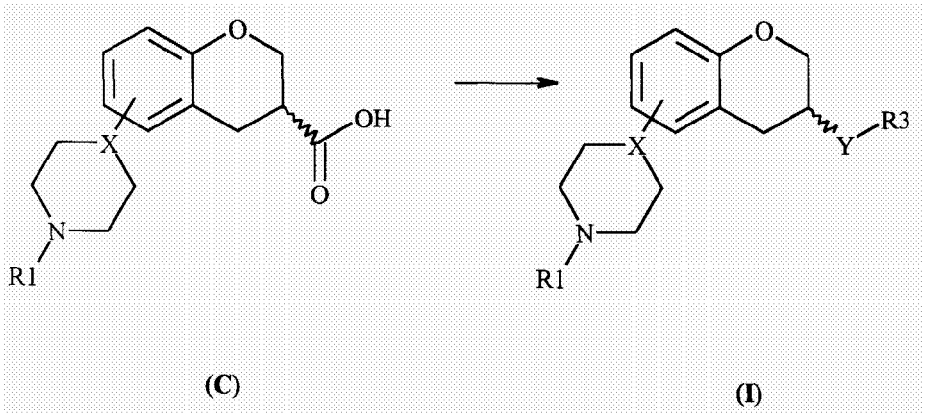
U slučaju kada je R_9 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil debenzilaciju slijedi alkilacija b) gore upotrebom pogodnog sredstva za alkilaciju kao što je R_1-Lg gdje je Lg pogodna odlazeća skupina, na primjer halogen kao što su klor, brom ili jod, ili neka alkan- ili arensulfoniloksi skupina kao što je p-toluensulfoniloksi skupina i R_1 je C_1-C_6 alkil. Reakcija se može provesti u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, aceton, acetonitril ili tetrahidrofuran s pogodnom bazom kao što je K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH ili trialkilamin kao što je trietilamin. Reakcija se može voditi kod temperature između +20°C i +120°C ili, reduktivnom alkilacijom spoja R_1-CHO, gdje je R_1 vodik ili C_1-C_5 alkil, ili s C_3-C_6 cikličkim ketonom, u nazočnosti reduktivnog sredstva kao što je natrijev cijanoborohidrid, natrij borohidrid ili katalitički s H_2 i pogodnim katalizatorom koji sadržava paladij, platinu, rodij ili nikal u pogodnom otapalu, na primjer tetrahidrofuranu, dioksanu, metanolu ili etanolu. Donor protona kao što je p-toluensulfonska kiselina se može upotrijebiti za kataliziranje nastanka imin/enamina i podešavanje pH na lagano kiselo s odgovarajućom kiselinom kao što je octena kiselina može ubrzati reakciju.

U slučaju kada je R_9 $(CH_2)_mOH$ i m je 2-6, debenziliranje slijedi alkilacija c) gore upotrebom pogodnog reagensa za alkilaciju kao što je $BnO(CH_2)_mLg$ gdje je Lg pogodna odlazeća skupina, na primjer halogen kao što je klor, brom ili jod, ili neka alkan- ili arensulfoniloksi skupina kao što je p-toluensulfoniloksi skupina i R_1 C_1-C_6 alkil. Reakcija se može provoditi u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, aceton, acetonitril ili tetrahidrofuran s pogodnom bazom kao što je K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH ili trialkilamin kao što je trietilamin i može teći kod temperature između +20°C i +120°C. Reakciju slijedi skidanje zaštitne skupine, kao što je benzilna skupina, hidrogeniranjem upotrebom katalizatora kao što je paladij, platina, rodij ili nikal u pogodnom otapalu kao što je octena kiselina ili etanol kod temperature reakcije između +20°C i +120°C, ili reakcijom u pogodnom otapalu kao što je metanol u nazočnosti amonijevog formata i Pd/C kod temperature reakcije između +20°C i refluksa.

U slučaju kada je R_9 COR_8, debenziliranje slijedi acilacija d) gore upotrebom odgovarajuće aktivirane karboksilne kiseline, R_8COLg_1 gdje je R_8 kako je određen gore i Lg_1 je odlazeća skupina, kao što je halogen, na primjer klor, u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid, kloroform ili N,N-dimetilformamid s pogodnom bazom, na primjer trialkilaminom kao što je trietilamin ili upotrebom karboksilne kiseline, R_6COOH gdje je R_6 određen kao gore, s nekim aktivirajućim reagensom, na primjer N,N'-karbonildiimidazolom, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidom ili difenilfosfinskim kloridom, s pogodnom bazom kao što je N,N-metilmorfblin u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid ili tetrahidrofuran i reakcija može teći kod temperature između +20°C i +150°C.

B (i)

reakcijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je $CONR_2$, X, R_2 i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli 1 gore, aktivirane karboksilne kiseline spoja formule **C,**

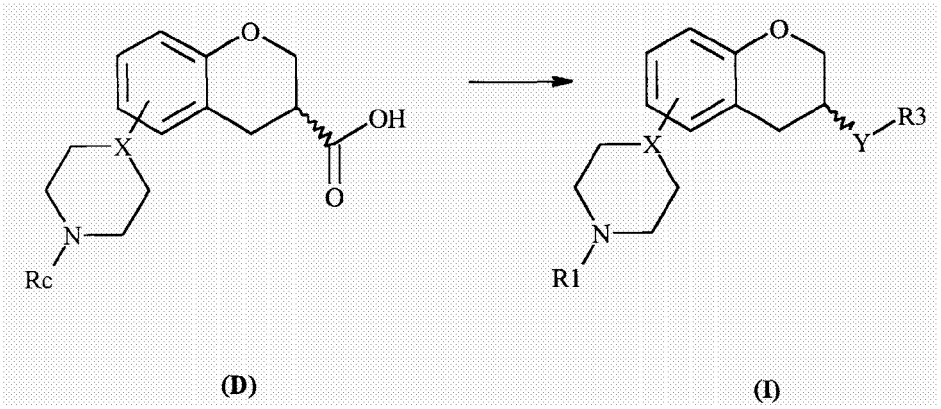


s nekim anilinom ili aminom HNR_2R_3 .

Stoga se pretvorba prema postupku **B(i)** spoja formule C može provesti aktiviranjem kiselinske funkcije spoja kao kiselinskog halida kao što je kiselinski klorid ili upotrebom aktivirajućeg reagensa kao što je N,N'-karbonildiimidazol ili N,N-diciklohcksilkarbodiimid u pogodnom otapalu, na primjer metilen kloridu, kloroformu, toluenu, N,N -dimetilformamidu, dioksanu ili tetrahidrofuranu, nakon čega slijedi dodavanje odgovarajućeg amina ili anilina HNR_2R_3 i reakcija može teći između 0°C i +120°C.

B(ii)

Reakcijom, u slučaju kada je R_1 vodik, Y je NR_2CO, R_c je zaštitna skupina i X, R_2 i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I gore, neke aktivirane karboksilne kiseline spoja formule D

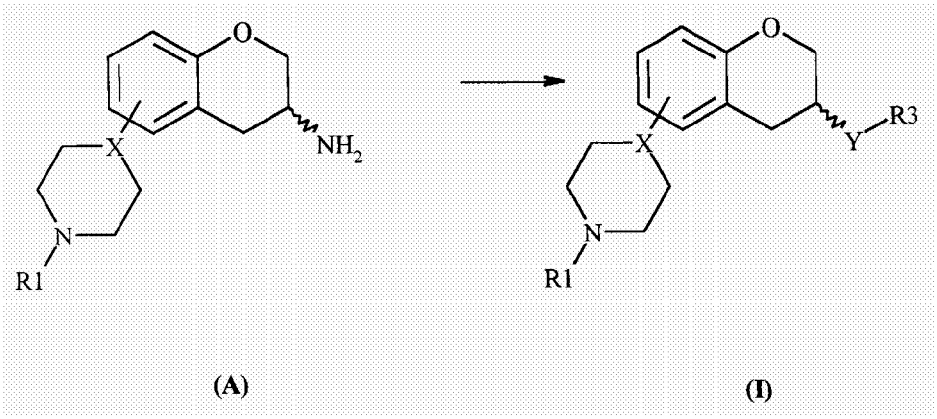


s nekim anilinom ili aminom HNR_2R_3, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine R_c.

Stoga se pretvorba prema postupku **B(ii)** spoja formule D može provesti aktiviranjem kiselinske funkcije spoja kao kiselinskog halida kao što je kiselinski klorid ili upotrebom aktivirajućeg reagensa kao što je N,N'-karbonildiimidazol ili N,N-diciklohcksilkarbodiimid u pogodnom otapalu, na primjer metilen kloridu, kloroformu, toluenu, N,N-dimetilformamidu, dioksanu ili tetrahidrofuranu, nakon čega slijedi dodavanje odgovarajućeg amina ili anilina HNR_2R_3 i reakcija može teći između 0°C i +120°C, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine R_c na načine poznate osobi iskusnoj u području kao što je hidroliza u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid ili kloroform s pogodnom kiselinom, na primjer trifluorooctenom kiselinom, kod temperature između +20°C i +60°C.

C

reakcijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je NR_2CONR_2, R_2 je vodik i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I gore, spoja formule A,

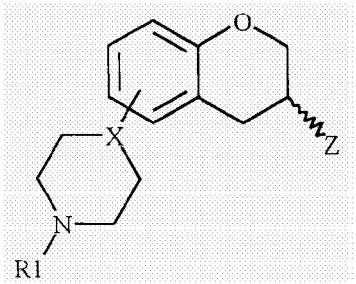


s pogodnim azidom u nazočnosti karboksilne kiseline, R_3COOH.

Stoga se reakcija prema postupku C može provesti s odgovarajućim azidom kao što je difenilfosforil azid u nazočnosti karboksilne kiseline R_3COOH gdje je R_3 kako je određen gore u pogodnom otapalu kao što je acetonitril i reakcija može teći kod temperature između +20°C i temperature refluksa.

Međuprodukti

Još jedan cilj izuma je spoj koji ima formulu



gdje
X=N ili CH;
Z=NH_2 ili COOH;
R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil. Izumje prikazan ali nije ograničen slijedećim radnim primjerima.

Radni primjeri

Primjer 1

(R)-3-N,N-Dibenzilamino-5-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran

(R)-3-Amino-5-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (2,6 g, 14 mmola), K_2CO_3 (7,0 g, 51 mmola), benzilbromid (6,0 g, 35 mmola) i katalitička količina kalijevog jodida je pomiješano u acetonitrilu (100 mL) pod dušikom. Reakcijska smjesa je refluktirana kroz 72 sata. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podijeljen između dietil etera i 2 M otopine NH_3. Slojevi su odijeljeni, vodeni dio je ekstrahiran dvaput s dietil eterom. Eterski slojevi su skupljeni i sušeni ($MgSO_4$). Otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobio žuti uljasti ostatak koji je pročišćen brzom kromatografijom na silikagelu (eluens: metilen klorid) dajući 3,2 g (64%-tno iskorištenje) naslovnog spoja: EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 359 (91, M^+). HCl sol je istaložena iz dietiletera kod 0°C i zatim prekristalizirana iz etanol/dietiletera. Kristali su bili higroskopni i počeli su se taliti kod 100°C i konačno su rastaljeni između 118°C i 120°C; $[\alpha]^{21}_D$ -20° (c 0,3, metanol).

Primjer 2

(S)-3-N,N-Dibenzilamino-5-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući *(K)*-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ (mjereno na slobodnu bazu) +116° (c 1,0, kloroform).

Primjer 3
(R)-3-N,N-Dibenzilamino-5-hidroksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran

(R)-3-N,N-Dibenzilamino-5-metoksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran hidroklorid (1,6 g, 4,0 mmola) je otopljen u metilen kloridu (40 mL) pod dušikom, i otopina je ohlađena na -70°C. Otopina bor tribromida (1,8 g, 7,3 mmola) u metilen kloridu (25 mL) je dokapana kroz 5 min. Temperaturi je nakon toga dozvoljeno da polako dostigne 0°C, i reakcija je miješana preko noći. Reakcijska smjesa je pažljivo izlivena u zasićenu otopinu $NaHCO_3$ uz miješanje. Slojevi su odijeljeni i vodeni dio je ekstrahiran tri put s metilen kloridom. Organski slojevi su skupljeni i sušeni ($MgSO_4$). Otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobio smeđkasti uljasti ostatak koji je pročišćen brzom kromatografijom na silikagelu (eluens: metilen klorid) dajući 0,14 g (98%-tno iskorištenje) naslovnog spoja: $[\alpha]^{21}_D$ -94° *(c* 0,1, metanol); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 345 (100, M^+).

Primjer 4

(S)-3-N,N-Dibenzilamino-5-hidroksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanim za njegov odgovarajući *(R)*-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +109° (c 1,0, kloroform).

Primjer 5

(R)-2-(3-N,N-Dibenzilamino-S-hidroksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-iloksi)-2-metilpropanamid.

(R)-3-N,N-Dibenzilamino5-hidroksi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (35,4 g, 100 mmola) je otopljen u bezvodnom 1,4-dioksanu (350 mL) pod dušikom. Dodavana je disperzija natrijevog hidrida (60-65%-tna u ulju, 5,33 g, 130 mmola) u obrocima. Smjesa je miješana kroz 2 sata kod sobne temperature. Dodan je 2-bromo-2-metilpropanamid (17,9 g, 110 mmola; opisan u Coutts, I.G.C.; Southcott, M.R.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990,** 767-771) u tamno zelenkastu otopinu i grijana je kod refluksa uz miješanje kroz 3 sata. Nakon hlađenja je dodana mala količina vode, otopina je dekantirana i otapalo je upareno u vakuumu. Ostatak je podijeljen između etilnog acetata (350 mL) i zasićene otopine $NaHCO_3$ (50 mL). Organski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobio smeđkasti ostatak koji je kromatografiran na kratkom stupcu silikagela (eluens: heksan/etilni acetat; 55:45) dajući 27,6 g (64%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine; t.t 132-134°C; $[\alpha]^{21}_D$ -92° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 430 (6, M^+).

Primjer 6

(S)-2-(3-N,N-Dibenzilamino-5-hidroksi-3,4-dihidro-2H-benzopiran-5-iloksi)-2-metilpropanamid.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući (R)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +99° (c 1,0, kloroform).

Primjer 7

(R)-5-Amino-3-N,N-dibenzilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

l,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon (31 mL)je dodan miješanoj otopini (R)-2-(3-N,N-dibenzilamino-3,4 -dihidro-277-1-benzopiran-5-iloksi)-2-metilpropanamida (31,0 g, 72,0 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (310 mL) pod dušikom. Dodan je natrijev hidrid (60-65%-tni u ulju, 5,76 g, 144 mmola) u obrocima. Reakcijska smjesa je grijana kod 100°C i miješana kroz 16 sati. Smjesa je zatim ohlađena, otopina je podijeljena između etilnog acetata (500 mL) i 2 M otopine NH_3 (300 mL). Slojevi su odijeljeni i vodeni dio je ekstrahiran s etilnim acetatom (150 mL). Skupljeni organski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i koncentrirani u vakuumu da bi dali smeđkasto ulje. Dobivena tvar je otopljena u etanolu (400 mL). Dodana je otopina 6 M HCl (500 mL) i reakcijska smjesa je grijana do refluksa kod 85°C. Nakon miješanja preko noći, smjesa je ohlađena na 35°C, etanol je uparen u vakuumu, toluen je dodan preostaloj vodenoj otopini. Smjesa je ohlađena na ledu i otopina konc. NH_3 je polako dodana uz miješanje. Nastala je skoro netopiva tvar. Alkalni dvofazni sustav je prebačen u lijevak za odijeljivanje, a netopiva tvarje tretirana s 2 M otopinom NH_3 i etilnim acetatom. Moguće je da se sva tvar otopi i skupi s već dobivenom dvofaznom smjesom. Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ekstrahiran s drugim obrokom etilnog acetata. Skupljeni organski dijelovi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobilo smeđkasto ulje koje je pročišćeno na kratkom stupcu silikagela (eluens: heksan/etilni acetat; 80:20) dajući 19,0 g (72%-tno iskorištenje) željenog spoja kao svjetlo žutog ulja. Produkt polako kristalizira stajanjem u hladnjaku: tt. 99-101°C; $[\alpha]^{21}_D$ -131° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 344 (38, M^+).

Primjer 8

(S)-5-Amino-3-N,N-dibenzilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov (R)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +123° (c 1,0, kloroform). Analitički uzorak je prekristaliziran iz dietil eter/ptroletera: t.t. 101-103°C.

Primjer 9

(R)-3-N,N-Dibenzilamino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2AT-1-benzopiran.

Otopini (R)-5-amino-3-N,N-dibenzilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (2,86 g, 8,30 mmola) u smjesi 15% vode u acetonitrilu (120 mL) je dodana otopina natrijevog jodida (69 mg, 0,42 mmola) i N-metil-bis(2-kloroetil)amin hidroklorida (3,20 g, 16,6 mmola) uz miješanje. Bistra otopinaje grijana kod refluksa. Nakon 7 sati miješanja je dodan $NaHCO_3$ (700 mg, 8,30 mmola) nakon čega je nastavljen refluks. Nakon 6 sati je dodan konačni obrok $NaHCO_3$ (350 mg, 4,15 mmola) i reakcijska smjesa je miješana kroz još 6 sati (ukupno 30 sati). Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji i uz miješanje je dodana 2 M otopina NaOH (20 mL). Dvofazni sustav je miješan kroz 10 minuta nakon čega su otapala uklonjena uz smanjeni tlak dok nije počelo taloženje. Vodeni ostatak je ekstrahiran s dietil eterom (150 mL), slojevi su odijeljeni i vodeni dio je ekstrahiran s dietil eterom (2 x 50 mL). Skupljeni eterski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 95,5:4,5 + 0,5%-tni konc. NH_3) dajući 2,39 g (67%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bezbojnog ulja; $[\alpha]^{21}_D$ -45° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 427 (0,3 IVT).

Primjer 10

(S)-1-(3-N,N-Dibenzilammo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-il)-4-metilpiperazin-2,6-dion.

Disperziji N-metiliminodioctene kiseline (6,90 g, 46,9 mmola) u bezvodnom tetrahidrofuranu (575 mL) je dodan 1,1'-karbonildiimidazol (15,2 g, 93,9 mmola) i smjesa je grijana kod refluksa kroz 2 sata pod dušikom. Dodana je uz miješanje otopina (6)-5-amino-3-N,N-dibenzilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (15,0 g, 42,7 mmola) u tetrahidrofuranu (120 mL) kroz 0,5 sati. Reakcijska smjesa je grijana kod refluksa kroz 28 sati, zatim ohlađena i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen na kratkom stupcu silikagela (eluens: metilen klorid i etilni acetat) dajući 14,1 g (71%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao svjetlo žute krutine: t.t. sintrovanje >60°C; $[\alpha]^{21}_D$ +89° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 455 (8, M^+).

Primjer 11

(S)-3-N,N-Dibenzilamino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Miješanoj otopini (S)-1-(3-N,N-dibenzilammo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-il)-4-metilpiperazin-2,6-diona (25,4 g, 55,8 mmola) u bezvodnom dietil eteru (800 mL) je dodan litij aluminijev hidrid (9,30 g, 246 mmola) u obrocima. Reakcijska smjesa je grijana do refluksa kroz 6,5 sati pod dušikom i miješana je preko noći kod sobne temperature. Smjesa je ohlađena (ledena kupelj) i dodana je voda (10 mL) i nakon toga 15%-tna vodena otopina NaOH (10 mL) i još jedan obrok vode (30 mL). Talog je otfiltriran i ispran s nekoliko obroka toplog tetrahidrofurana. Organski dijelovi su spojeni i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 95:5 + 0,5%-tni konc. NH_3) dajući 13,6 g (57%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao svjetlo žutog ulja: $[\alpha]^{21}_D$ +63° (c 1,0, metanol); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 427 (5, M^+).

Primjer 12

(R)-3-Amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Otopini (R)-3-N,N-dibenzilamino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (2,34 g, 5,47 mmola) u bezvodnom metanolu (100 mL) je dodan paladij (10%-tni) na aktivnom ugljenu (0,86 g) i amonijev format (2,76 g, 43,8 mmola) pod dušikom. Reakcijska smjesa je grijana kod 50°C uz miješanje preko noći. Otopina je filtrirana kroz Celite® i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je podijeljen između 2 M otopine NH_3 (20 mL) i etilnog acetata (100 mL). Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ekstrahiran s etilnim acetatom (3 x 50 mL). Skupljeni organski dijelovi su sušeni (Na_2SO_4) i otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi se dobilo 1,21 g (90%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao blijedo žutog ulja: $[\alpha]^{21}_D$ +15° (c 1,0, klorofbrm); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 247 (6, M^+).

Primjer 13

(S)-3-Amino-5-(4-metilpiperazm-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući *(R)*-enantiomer: $[\alpha]^{21}_{D}$ -15° (c 1,0, kloroform).

Primjer 14

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-morfolinobenzamid.

Otopina 4-morfolinobenzojeve kiseline (380 mg, 1,83 mmola; opisano u: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. *Zh Org. Khim.* **1978,** 14(10), 2060-2064) i 1,1'-karbonildiimidazola (310 mg, 1,92 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (12 mL) je miješana kod 75°C kroz 30 minuta. Smjesa je ohlađena, nakon čega je dodana otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (430 mg, 1,74 mmola) u N,N -dimetilformamidu (8 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 3 dana. Dodan je još jedan obrok 1,1'-karbonildiimidazola (57 mg, 0,35 mmola) i smjesa je miješana kroz dodatna 3,5 sata. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 93:7 + 0,5%-tni NH_3) dajući 513 mg (68%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 210-212°C; $[\alpha]^{21}_{D}$ -145° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 436 (65, M^+).

Primjer 15

(R)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-morfolinobenzamid.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući (S)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_{D}$ +145° (c 1,0, kloroform).

Primjer 16

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran--3-il]-4-pipendinobenzamid

Suspenzija 4-piperidinobenzojeve kiseline (276 mg, 1,35 mmola; opisano u: Weringa, W.D.; Janssen, M.J. *RecL Trav. Chim. Pays-Bas* **1968,** 57(12), 1372-1380) i 1,1'-karbonildiimidazola (229 mg, 1,41 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (11 mL) je smještena u uljnu kupelj kod 75°C. Smjesa je ohlađena nakon 45 minuta miješanja. Dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (317 mg, 1,28 mmola) u N,N-dimetilformamidu (5 mL) i smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 40 sati. Dodan je još jedan obrok 1,1'-karbonildiimidazola (83 mg, 0,51 mmola) i reakcijaje miješana kroz 3 dana. Kroz to vrijeme reakcija nije bila potpuna pa je dodan konačni obrok 1,1'-karbonildiimidazola (42 mg, 0,25 mmola). Reakcijska smjesa je grijana kroz 3 sata kod 50°C, nakon čega je otapalo uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/ctanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 202 mg (36%-tno iskoristcnjc) naslovnog spoja kao bijelc krutinc: t.t. 178-180°C; $[\alpha]^{21}_{D}$ -159° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 434 (35, M^+).

Primjer 17

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-butoksibenzamid.

Otopina 4-butoksibenzojeve kiseline (650 mg, 3,35 mmola) u tionil kloridu (13 mL) je grijana kod 50°C kroz 15 minuta nakon čega je smjesa ostavljena da postigne sobnu temperaturu. Suvišak tionil klorida je uklonjen uz smanjeni tlak i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je dobiven kao smeđkasto ulje. Obrok kiselinskog klorida (150 mg, 0,705 mmola) je otopljen u metilen kloridu (5 mL) i dodan u ledom ohlađenu otopinu (S)-3-amino-5-(4 -metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (159 mg, 0,643 mmola) i trietilamina (134 μL, 0,960 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (20 mL). Ledena kupelj je uklonjena i temperaturi je dozvoljeno da postigne sobnu temperaturu. Reakcijska smjesa je isprana sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$ (10 mL), sušena ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 200 mg (74%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 192-193,6°C; $[\alpha]^{21}_{D}$ -114° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 423 (52, M^+).

Primjer 18

(R)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-butoksibenzamid.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući (S)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +104° (c 1,0, kloroform).

Primjer 19

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluoronietilbenzamid

Smjesa 4-trifluorometilbenzojeve kiseline (195 mg, 1,02 mmola) u tionil kloridu (5 mL) je grijana kod 50°C kroz 20 minuta i zatim kod refluksa kroz 10 minuta. Smjesa ostavljena da se ohladi nakon čega je suvišak tionil klorida uklonjen u vakuumu i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je otopljen u bezvodnom metilen kloridu (5 mL) i dodan u ledom ohlađenu otopinu (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (230 mg, 0,930 mmola) i trietilamina (194 µL 1,39 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (20 mL) uz miješanje. Reakcijskoj smjesi je dozvoljeno da postigne sobnu temperaturu i isprana je sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$. Nakon sušenja ($MgSO_4$) i uparavanja otapala u vakuumu sirovi produkt koji je dobiven je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3). Ovaj postupak je dao 214 mg (55%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 212-214°C; $[\alpha]^{21}_D$ -73° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 419 (100, M^+).

Primjer 20

(R)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometilbenzamid.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući (.S)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +74° (c 1,0, kloroform).

Primjer 21

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-2-4-dimetoksibenzainid.

Otopina 2,4-dimetoksibenzojeve kiseline (185 mg, 1,01 mmola) u tionil kloridu (5 mL) je grijana kod 55°C kroz 15 minuta. Suvišak tionil klorida je uklonjen u vakuumu i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je dobiven kao smeđkasto ulje. Kiselinski klorid je tada otopljen u bezvodnom metilen kloridu (5 mL) i dodan u ledom ohlađenu otopinu (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (228 mg, 0,920 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (20 mL) uz miješanje. Istaloženi produkt je otopljen dodatkom trietilamina (193 µL, 1,38 mmola) da bi se dobila bistra svjetlo žuta otopina. Ledena kupelj je uklonjena i smjesa je miješana kroz 1 sat kod sobne temperature. Smjesa je isprana sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$ (10 mL), sušena ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 268 mg (71%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao ulja: $[\alpha]^{21}_D$ -91° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 411 (4, M^+).

Baza (238 mg, 0,578 mmola) je otopljena u bezvodnom dietil etem (10 mL) pod dušikom i ohlađena je u ledenoj kupelji. Dokapana je otopina HCl u dietil eteru (3 M, 0,5 mL) razrjedena s dietil eterom (5 mL) uz miješanje. HCl sol je otfiltrirana, isprana s dietil eterom i sušena u vakuumu dajući 187 mg (69%-tno iskorištenje) produkta kao bijelog praha: t.t. sintrovanje >44°C.

Primjer 22

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-N,N-dietilaminobenzamid.

Otopina 4-dietilaminobenzojeve kiseline (189 mg, 0,978 mmola) i 1,1'-karbonildiimidazola (166 mg, 1,02 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) je miješana kod 75°C kroz 45 minuta. Smjesa je ostavljena da se ohladi i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (230 mg, 0,930 mmola) u N,N-dimetilformamidu (8 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 7 dana. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 234 mg (60%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 218-219,6°C; $[\alpha]^{21}_D$ -178° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 422 (29, M^+).

Primjer 23

(R)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-N,N-dietilaminobenzamid.

Naslovni spoj je sintetiziran prema postupku opisanom za njegov odgovarajući (S)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D$ +172° (c 1,0, kloroform).

Primjer 24

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-3-il]-furan-2-karboksamid.

U ledom hlađenu otopinu (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (230 mg, 0,930 mmola) i trietilamina (194 μL, 1,39 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (10 mL) je dodan 2-furoil klorid (101 μL, 1,02 mmola) pod dušikom. Ledena kupelj je uklonjena i reakcijska smjesa je ostavljena da postigne sobnu temperaturu. Smjesa je isprana s 2 M otopinom NH_3, sušena ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostaci su pročišćeni na kromatotronu (ubrzana tankoslojna kromatografija, eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 249 mg (79%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. sintrovanje >50°C; $[\alpha]^{21}_D$ -83° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 341 (52, M^+).

Primjer 25

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-N,N-dimetilaminobenzamid.

Otopina 4-dimetilaminobenzojeve kiseline (190 mg, 1,15 mmola) i 1,1'-karbonildiimidazola (205 mg, 1,26 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) je miješana kod 75°C kroz 35 minuta. Smjesa je ostavljena da se ohladi i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (271 mg, 1,10 mmola) u N,N-dimetilformamidu (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 4 dana. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 292 mg (67%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 245-250°C; $[\alpha]^{21}_D$ -175° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 394 (46, M^+).

Primjer 26

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-pirol-2-karboksamid

Smjesa 1,1'-karbonildiimidazola (360 mg, 1,85 mmola) i pirol-2-karboksilne kiseline (225 mg, 2,03 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (8 mL) je miješana kod 75°C kroz 45 minuta. Smjesa je ohlađena i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (457 mg, 1,85 mmola) u N,N-dimetilformamidu (10 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 7 dana pod dušikom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je ekstrahiran s dietil eterom (50 mL) i vodom (20 mL). Vodeni dio je ekstrahiran s još jednim obrokom dietil etera (50 mL). Skupljeni eterski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 90:10 +0,5%-tni NH_3) dajući naslovni spoj kao ulje. Uparavanje s dietil eteromje dalo 300 mg (48%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijelog praha: t.t. sintrovanje >96°C; $[\alpha]^{21}_D$ -82,8° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 340 (10, M^+).

Primjer 27

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-5-metilpiridin-3-karboksamid.

Otopina 5-metilnikotinske kiseline (141 mg, 1,03 mmola) i 1,1'-karbonildiimidazola (183 mg, 1,13 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) je miješana kod 75°C kroz 55 minuta. Smjesa je ohlađena i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (232 mg, 0,94 mmola) u N,N-dimetilformamidu (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 28 sati. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 87:13 +0,5%-tni NH_3). Produkt je bio onečišćen s velikom količinom imidazola koji se može ukloniti sa slijedećim postupkom: smjesa se otopi u dietil eteru (100 mL), ispere s vodom (2 x 20 mL) i tretira sa zasićenom otopinom soli (10 mL). Eterski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu da bi dalo 119 mg (35%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijelog praha: t.t. sintrovanje >68°C; $[\alpha]^{21}_D$ -82° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 366 (21, M^+).

Primjer 28

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-3-il]-2,4-bis(trifluorometil)benzamid.

Otopina 2,4-bis(trifluorometil)benzojeve kiseline (195 mg, 0,755 mmola) u tionil kloridu (4 mL) je grijana kod 55°C kroz 45 minuta. Suvišak tionil kloridaje uklonjen u vakuumu i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je zatim otopljen u bezvodnom metilen kloridu (5 mL) i dodan otopini (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (170 mg, 0,687 mmola) i trietilamina (144 μL, 1,03 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (20 mL) uz miješanje. Reakcijska smjesa je ostavljena preko noći kod sobne temperature i isprana je s 2 M otopinom NH_3 (10 mL) nakon čega je slijedio obrok zasićene otopine soli. Organski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je upareno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 100 mg (30%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijeli prah: t.t. 202-203°C; $[\alpha]^{21}_D$ -51° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 487 (16, M^+).

Primjer 29

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-2-hidroksi-4-metoksibenzamid.

Otopina 4-metoksi-2-acetoksibenzojeve kiseline (232 mg, 1,10 mmola; opisana u: Schonhofer, F. *Ber Deutsch Chem Ges* **1951,** *84,* 13) u tionil kloridu (5 mL) je grijana kod 55°C kroz 30 minuta. Suvišak tionil klorida je uklonjen u vakuumu i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je zatim otopljen u bezvodnom metilen kloridu (5 mL) i dodan otopini (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (248 mg, 1,00 mmola) i trietilamina (210 μL, 1,50 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (20 mL) uz miješanje. Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 2,5 sata nakon čega je smjesa isprana sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$, sušena ($MgSO_4$) i otapalo je upareno u vakuumu. Ostatak je otopljen u apsolutnom etanolu (20 mL) i dodanje konc. NH_3 (5 mL). Smjesa je miješana preko noći. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostaci su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 120 mg (33%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijeli prah: t.t. sintrovanje >80°C; $[\alpha]^{21}_D$ -92° *(c* 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 397 (27, M^+).

Primjer 30

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometoksibenzamid

Smjesa 4-trifluorometoksibenzojeve kiseline (254 mg, 1,23 mmola) u tionil kloridu (5 mL) je grijana kod 60°C kroz 25 minuta. Suvišak tionil klorida je uklonjen u vakuumu i ostatak je uparen s dva obroka toluena. Kiselinski klorid je zatim otopljen u bezvodnom metilen kloridu (5 mL) i dodan miješanoj otopini (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4 -dihidro-2H-1-benzopirana (277 mg, 1,12 mmola) i trietilamina (234 μL, 1,68 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (10 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 2 sata i isprana je sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$. Organski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je upareno u vakuumu. Produkt Je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 92:8 +0,5%-tni NH_3) dajući 248 mg (51%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijeli prah: t.t. 192-193°C; $[\alpha]^{21}_D$ -75° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 cV) *m/z* (relativni intenzitet)435(6,M^+).

Primjer 31

4-(4-Piperidon-1-il)benzojeva kiselina

Otopina 2 M NaOH (10 mL), 4-(8-aza-l,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-il)benzonitril (820 mg, 3,36 mmola; opisano u: Taylor E.C.; Skotnicki J.S. *Synthesis* **1981,** *8,* 606-608) i etanol (7,5 mL) su grijani kod refluksa kroz 3 sata. Vanjsko grijanje je prekinuto i reakcijska smjesa je miješana preko noći kod temperature okoline. Etanol je uklonjen u vakuumu i ostaci su zakiseljeni do pH 4 s 2 M otopinom HCl nakon čega je slijedila ekstrakcija s etilnim acetatom (50 mL). Slojevi su odijeljeni i pH je podešen na pH 6 s 2 M otopinom NaOH nakon čega je slijedila još jedna ekstrakcija s etilnim acetatom (50 mL). Skupljeni organski slojevi su koncentrirani u vakuumu i kruti ostatak je otopljen u 6 M otopini HCl (10 mL). Reakcijska smjesa je grijana kod 75°C kroz 2 sata i zatim kod 55°C preko noći. Temperatura je povišena na 75°C kroz 2 sata i reakcijska smjesa je ostavljena da se ohladi. pH je podešen na pH 4 i otopina je ekstrahirana s etilnim acetatom (50 mL). Slojevi su odijeljeni i načinjena je još jedna ekstrakcija kod pH 5. Skupljeni organski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Sirovi produkt je prekristaliziran iz etilnog acetata dajući 300 mg (41%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao žućkastih kristala: t.t. sintrovanje >215°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 219 (100, M^+).

Primjer 32

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-3-il]-4-(4-piperidon-1-il)benzamid.

Otopina 1,1'-karbonildiimidazola (116 mg, 0,716 mmola) i 4-(4-piperidon-1-il)benzojeve kiseline (150 mg, 0,683 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) je miješana kod 75°C kroz 50 minuta. Smjesa je ohlađena i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (161 mg, 0,651 mmola) u N,N -dimetilformamidu (4 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 8 dana. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 90:10 +0,5%-tni NH_3). dajući 54 mg (19%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijelog praha: t.t. 222-225°C(raspad); $[\alpha]^{22}_D$ -136° (c 1,0, kloroform); TSPMS (70 eV) *m/z* 449 (M+1).

Primjer 33

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-morfolinobenzensulfonamid.

Otopini (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (120 mg, 0,485 mmola) u bezvodnom metilen kloridu (10 mL) je dodan trietilamin (81 μL, 0,582 mmola) i 4-(4-morfolinil)benzensulfonil klorid (140 mg, 0,534 mmola; opisan u: Galliani, G. Eur. Pat. Appl. EP 335,758. 1989, *Chem. Abstr.* **1990,** 772, 98374d [125393-22-8]. Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 4 sata i isprana s 2 M otopinom NH_3, sušena ($MgSO_4$) i koncentrirana u vakuumu. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 90:10 +0,5%-tni NH_3) dajući 141 mg (61%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijela krutina: t.t. sintrovanje >100°C; $[\alpha]^{22}_D$ +10° (c 1,0, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 472 (56, M^+).

Primjer 34

4-(Heksahidro-l,4-diazepin-5-on-1-il)benzojeva kiselina

Otopina 4-(piperidon-1-il)benzojeve kiseline (281 mg, 1,28 mmola), konc. octena kiselina (2 mL) i konc. H_2SO_4 (1 mL) je ohlađena na 5°C. Dodan je natrijev azid (92 mg, 1,41 mmola) i reakcijaje miješana kod 7°C kroz 42 sata. Dodana je 2 M otopina NaOH do pH 5 i nastali talog je filtriran i ispran s nekoliko obroka ledom ohlađene vode. Sušenje u vakuumu je dalo 272 mg (91%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 285-286°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 234 (66, M^+).

Primjer 35

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(heksahidro-l,4-diazepin-5-on-1 -il)benzainid.

Otopina 1,1'-karbonildiimidazola (151 mg, 0,934 mmola) i 4-(heksahidro-l,4-diazepin-5-on-1-il)benzojeve kiseline (219 mg, 0,934 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (7 mL)je mijcšana kod 75°C kroz 55 minuta. Smjesa je ohlađena i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (210 mg, 0,85 mmola) u N,N-dimetilformamidu (3,5 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 14 dana. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 90:10 +l%-tni NH_3). Produkt je kristaliziran iz smjese kloroforma, etanola i etilnog acetata dajući 84 mg (21%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijelih kristala: t.t. 244-247°C(raspad); $[\alpha]^{22}_D$ -148° (c 0,50, kloroform); TSPMS (70 eV)w/z 464 (M+1).

Primjer 36

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-N'_(4-morfolino)fenilurea.

Miješanoj otopini 4-morfolinobenzojeve kiseline (126 mg, 0,606 mmola) i *(S)-3*-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-277-1 -benzopirana (150 mg, 0,606 mmola) u acetonitrilu (5 mL) je dodan difenilfosforil azid (131 μL, 0,606 mmola). Reakcijska smjesa je miješana kod refluksa kroz 1,5 sat i ohlađena na sobnu temperaturu preko noći. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podijeljen između etilnog acetata i 2 M otopine NH_3. Organski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 90:10 +0,5%-tni NH_3) dajući 100 mg (36%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. sintrovanje >118°C; $[\alpha]^{22}_D$ -71° *(c* 0,5, kloroform); MSTSP 452 (56, M+1).

Primjer 37

Miješanom gelu 4-(3-metoksifenil)morfblina (1,54 g, 7,97 mmola; opisan u: Skowronska-Ptasinska M.; Verboon W.; Reinhoudt D.N.J. *J. Org. Chem.* 1985, 50(15), 2690-8) i natrijevog acetata (0,784, 9,56 mmola) u 1,4-dioksanu (100 mL) je dodana 0,25 M otopina broma u 1,4-dioksanu (35,0 mL, 8,77 mmola) kroz 45 minuta. Još jedan obrok otopine broma (15,0 mL, 4,00 mmola) i natrijevog acetata (0,523 g, 6,38 mmola) je dodan i reakcijska smjesa je grijana kod 50°C preko noći. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podijeljen između dietil etera (100 mL) i 2 M otopine NH_3. Slojevi su odijeljeni i vodeni dio je ekstrahiran s dietil eterom (50 mL). Skupljeni organski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je filtriran kroz stupac silikagela (eluens: kloroform/etanol; 1:1 +1,5%-tni NH_3) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je podijeljen između metilen klorida i 2 M otopine NH_3. Nakon sušenja ($MgSO_4$) organskog sloja i uklanjanja otapala u vakuumu dobiveno je narančasto ulje koje je pročišćeno kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: metilenklorid +0,5%-tni NH_3) dajući 450 mg (21%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 103,5-104,5°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 273/271 (56/56, M^+).

Primjer 38

2-Metoksi-4-morfolinobenzojeva kiselina.

Miješanoj otopini 4-bromo-3-metoksi-1-morfolinobenzena (104 mg, 0,382 mmola) u bezvodnom tetrahidrofuranu (3 mL) kod -78°C je polako dodan n-butil litij (1,3 M otopina u heksanu, 325 μL, 0,420 mmola) pod dušikom. Hlađenje je zamijenjeno s ledenom kupelji i smjesa je miješana kroz 5 minuta. Nakon ponovnog hlađenja na -78°C, ugljični dioksid od uparavanja suhog leda je prolazio kroz otopinu kroz 10 minuta. Nastao je talog i reakcijskoj smjesi je dozvoljeno da dođe na sobnu temperaturu. Dodani su dietil eter i voda. Smjesaje ekstrahirana, slojevi su odijeljeni i vodeni dio je zakiseljen na pH 4. Tamnoplava vodena otopina je ekstrahirana nekoliko puta s dietil eterom i etilnim acetatom kod pH 4 do pH 6. Skupljeni organski slojevi su sušeni ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu dajući 60 mg (66%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t 158-160°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 237 (100, M^+).

Primjer 39

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-2-metoksi-4-morfolinobenzamid

Miješana otopina 1,1'-karbonildiimidazola (222 mg, 1,37 mmola) i 2-metoksi-4-morfolinobenzojeve kiseline (176 mg, 0,740 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) je grijana na 75°C kroz 2 sata i tada je ostavljena da se ohladi. Dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-277-1-benzopirana (183 mg, 0,740 mmola) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (4 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod sobne temperature kroz 5 dana. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podijeljen između etilnog acetata (50 mL) i 2 M otopine NH_3 (15 mL). Organski sloj je sušen ($MgSO_4$) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (eluens: kloroform/etanol; 93:7 +0,5%-tni NH_3) dajući 113 mg (30%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao neobojene pjene: $[[\alpha]^{22}_D$ -141° *(c* 0,5, kloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 466 (20, M^+).

Primjer 40

4-(4-Benzilpiperazin-1-il)benzonitril,

Otopini 4-fluorobenzonitrila (3,0 g, 25 mmola) u N,N-dimetilformamidu (15 mL) je dodan 1-benzilpiperazin (4,3 mL, 25 mmola) i kalijev karbonat (3,4 g, 25 mmola). Reakcijska smjesa je miješana kod 120°C kroz 13 sati. Otapalo je upareno u vakuumu i ostatak je podijeljen između etilnog acetata (100 mL) i vode (15 mL). Vodeni dio je ekstrahiran s etilnim acetatom (30 mL) i skupljeni organski dijelovi su isprani dvaput sa zasićenom otopinom soli (10 mL) i sušeni ($MgSO_4$). Uparavanje otapala je dalo 7,6 g sirovog produkta. Pročišćavanje ostatka na stupcu silikagela upotrebom etilni acetat/metilen klorid (1:9) kao eluensaje dalo 4,0 g (59%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 104-105°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 277 (20, M^+).

Primjer 41

4-(4-Benzilpiperazin-1-il)benzojeva kiselina.

4-(4-Benzilpiperazin-1-il)benzonitril (4,0 g, 15 mmola) je otopljen u ledenoj octenoj kiselini (40 mL) i dodana je 6 M kloridna kiselina (50 mL) i reakcijska smjesa je miješana kod 100°C kroz 17 sati. Otapalo je upareno, ostatak je suspendiran u vodi (10 mL) i pH je podešen na 3 dodatkom 2 M natrijevog hidroksida (35 mL). Gel je miješan kod 50°C kroz 2 sata, ohlađen i talog je filtriran i sušen u vakuumu da bi dao 4,1 g sirovog produkta. Krutina je podijeljena između metilen klorida (40 mL) i vode (220 mL) s 2 M natrijevim hidroksidom (8 mL). Vodeni dio je ispran s metilen kloridom (40 mL) i pH je podešen na 5 s 2 M kloridnom kiselinom. Vodeni dio je ohlađen, talog je filtriran i sušen u

vakuumu da bi dao 1,6 g (38%-tno iskorištenje) naslovnog spoja: t.t. 226°C(raspad); EIMS (70 eV) *m/z* (relarivni intenzitet) 296 (44, M^+).

Primjer 42

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzamid

Suspenzija 4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzojeve kiseline (1,3 g, 4,2 mmola) i 1,1'-karbonildilmidazola (740 mg, 4,2 mmola) u N,N-dimetilformamidu (30 mL) je grijana na 75°C kroz 1,5 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena na 50°C i dodana je otopina (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazm-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (1,0 g, 4,0 mmola). Otopina je miješana kod 50°C kroz 20 sati i otapalo je uklonjeno u vakuumu dajući 3,5 g sirovog produkta. Pročišćavanje kromatografijom na stupcu silikagela upotrebom kloroform/metanol/konc. amonijak 95:5:0,5 kao eluensa je dalo 1,7 g (80%-tno iskorištenej) naslovnog spoja kao blijedožute krutine: t.t. sintrovanje >85°C;
TSPMS *m/z* (relativni intenzitet) 526 (100, M+1); $[\alpha]^{22}_D$ -130° *(c* 1,0, kloroform).

Primier 43

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-piperazin-1-il)benzamid.

(S)-N-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-277-1 -benzopiran-3-il]-4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzamid (1,7 g, 3,2 mmola) je otopljen u metanolu (100 mL). Dodani su paladij (10%-tni) na aktivnom ugljenu (510 mg) i amonijev format (1,6 g, 26 mmola) i reakcijska smjesa je miješana kod 50°C kroz 19 sati. Katalizator je otfiltriran i otapalo je upareno u vakuumu da bi dalo 1,3 g (92%-tno iskorištenje naslovnog spoja kao blijedožute krutine: t.t. sintrovanje >102°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 435 (8, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -102° (c 0,15, kloroform).

Primjer 44

(S)-N-[5,(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-piperazin-1-il)benzamid

(S)-N-[5,(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-piperazin-1-il)benzamid (460 mg, 1,0 mmola) je otopljen u N,N-dimetilformamidu (5 mL) i dodan je acetil klorid (82 μL, 1,2 mmola). Otopina je miješana kod temperature okoline kroz 1 sat i otapalo je upareno u vakuumu. Ostatak je podijeljen između metilen klorida (80 mL) i 2 M NaOH (10 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom otopinom soli (5 mL) i sušen ($MgSO_4$). Uparavanje otapala u vakuumu je dalo 660 mg sirovog produkta. Pročišćavanje kromatografijom na stupcu silikagela upotrebom kloroform/etanola (zasićenog s amonijakom) 15:1 kao eluensa je dalo 330 mg (66%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 88°C(raspad); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 477 (3, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -138° (c 1,05, kloroform).

Primjer 45

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(inorfolinokarbonil)benzamid.

4-(Morfolinokarbonil)benzojeva kiselina (100 mg, 0,43 mmola; opisano u: *J. Med. Chem.* **1994,** 37(26), 4538-4554) i 1,1l'-karbonildiimidazol (76 mg, 0,47 mmola) su otopljeni u N,N-dimetilformamidu (3 mL) i grijani kod 75°C kroz 3,5 sati. Dodan je dodatni 1,1'-karbonildiimidazol (36 mg, 0,22 mmola) i otopina je miješana kroz 30 minuta. Dodan je (S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirana (100 mg, 0,40 mmola) otopljen u N,N -dimetilformamidu (2 mL) i reakcijska smjesa je miješana kroz 18 sati kod 50°C. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je podijeljen između etilnog acetata (50 mL) i vode (5 mL). Organski sloj je ispran s vodom (5 mL) i zasićenom otopinom soli (5 mL) i sušen ($MgSO_4$). Otapalo je upareno u vakuumu dajući 180 mg sirovog produkta. Pročišćavanje preparativnom tankoslojnom kromatografijom (TLC) dvaput upotrebom kloroform/metanol/konc. amonijak 95:5:0,5 i kloroform/etanol (zasićen s NH_3) 12:1 kao eluensom je dalo 98 mg (53%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 222°C(raspad); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 464 (68, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -12° (c 0,44, kloroform).

Primjer 46

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(N,N-dimetilaminokarbonil)benzamid.

4-(N,N-Dimetilaminokarbonil)benzojevoj kiselini (110 mg, 0,56 mmola; opisano u: U.S. Patent 3,607,918, **1971)** je dokapan tionil klorid (500 μL, 6,9 mmola). Reakcijska smjesa je miješana kod temperature okoline kroz 1 minutu i zatim koncentrirana u vakuumu. Suvišak tionil klorida je uparen s toluenom u vakuumu. Sirovi kiselinski klorid je otopljen u metilen kloridu (8 mL) i dokapan u otopinu (.S)-3-amino-5-(4-metilpiperazin-1 -il)-3,4-dihidro-2H-1 -benzopirana (130 mg, 0,53 mmola) i trietilamina (110 μL, 0,80 mmola) u metilen kloridu (5 mL) kod 0°C. Reakcijska

smjesa je miješana kod 0°C kroz 30 minuta i kod sobne temperature dodatnih 30 minuta. Otapalo je upareno u vakuumu dajući 300 mg sirovog produkta. Pročišćavanje preparativnom tankoslojnom kromatografijom (TLC) upotrebom kloroform/etanol (zasićen s NH_3) 10:1 kao eluensom je dalo 120 mg (54%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t 219°C(raspad); EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 422 (47, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -12° (c 0,42, kloroform).

Primjer 47

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-[4-(2-benziloksietil)-piperazin-1-il] benzamid.

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(piperazin-il)benzamid (500 mg, 1,2 mmola) je otopljen u N,N-dimetilformamidu (5 mL) i dodan je kalijev karbonat (170 mg, 1,3 mmola). Smjesi je dodana otopina 2-benziloksietil mesilata (290 mg, 1,3 mmola) (opisan u: Beard, C.; Edwards, J.; Fried, J. U.S. Patent 3 929 824, **1972)** u N,N-dimetilformamidu (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana kod 40°C kroz 24 sata. Otapalo je upareno u vakuumu dajući 950 mg sirovog produkta. Pročišćavanje kromatografijom na stupcu silikagela upotrebom kloroform/metanol/ konc. amonijak 95:5:0,5 kao eluensom je dalo 154 mg (24%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao ulja: EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 569 (3, M^+).

Primjer 48

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-[4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-il]benzamid.

(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-[4-(2-benziloksietil)-piperazin-1-il]benzamid (150 mg, 0,27 mmola) je otopljen u octenoj kiselini (10 mL) i dodan je paladij (10%-tni) na aktivnom ugljenu (12 mg). Hidrogeniranje kod sobne temperature i kod atmosferskog tlaka kroz 14 sati nakon čega je slijedilo filtriranje i uparavanje otapala u vakuumu je dalo 180 mg sirovog produkta. Ostatak je podijeljen između metilen klorida (60 mL) i 2M NH_3 (5 mL) i ispran sa zasićenom otopinom soli (5 mL). Sušenje ($MgSO_4$) otopine i uparavanje otapala u vakuumu je dalo 120 mg sirove tvari. Pročišćavanje preparativnom tankoslojnom kromatografijom (TLC) upotrebom kloroform/metanol/konc. amonijak 95:5:0,5 kao eluensom je dalo 37 mg (29%-tno iskorištenje) naslovnog spoja kao bijele krutine: t.t. 211-212°C; EIMS (70 eV) *m/z* (relativni intenzitet) 479 (8, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -26° *(c* 0,26, kloroform).

FARMAKOLOGIJA

Oslobađanje [3H]-5-HT stimulacijom električnim poljem iz korteksa stražnjeg dijela glave zamoraca

[3H]-5-HT je oslobođen stimulacijom električnim poljem prereza korteksa stražnjeg dijela glave zamoraca koji su bili predinkubirani s [3H]-5-HT. Ovo oslobađanje je slično onom uzrokovanom stimulacijom živaca, na primjer ekzocitotičko oslobađanje iz serotonergičnih krajeva živaca, koje ovisi o nazočnosti Ca^{2+} u inkubacijskoj sredini. [3H]-5-HT oslobađanje je regulirano na razini krajeva živaca s autoreceptorima, koji kod zamoraca (kao kod ljudi) koji pripadaju H_5-HT_{1B} receptorskoj podvrsti. Stoga agonisti H_5-HT_{1B} receptora smanjuju količinu [3H]-5-HT oslobođenog stimulacijom clektričnim poljcm dok jc oslobađanjc povcćano antagonistima ovc vrstc rcceptora. Ispitujući spojcvc na ovaj način je prema tome pogodna tehnika skeniranja za određivanje aktivnosti i funkcijskog djelovanja novih agonista i antagonista H_5-HTiB receptora.

Načini i tvari

Puferska mješavina (mM) $NaHCO_3$ (25), NaH_2PO_4. H_2O (1,2), NaCl (117), KCl (6), $Mg8O_4X7H_2O$ (1,2), $CaCl_2$ (1,3), EDTA Na_2 (0,03). Puferj e ozračen kroz najmanje 30 minuta prije uporabe. pH pufera je oko 7,2 kod sobne temperature ali se podiže na oko 7,4 kod 37°C.

Priprava korteksa stražnjeg dijela glave prereza

Zamorci (200-250 g) su žrtvovani odsijecanjem glave i cijeli mozak je uklonjen. Korteks stražnjeg dijela glave je isječen i narezan na prereze 0,4x4 mm s strojem za sjeckanje Mcllwain. Bijeli dio tkiva se mora odstraniti pažljivo s pincetom prije prerezivanja. Prerezi su inkubirani u 5 mL pufera u nazočnosti 5 mM pargilin klorida. Nakon inkubacije s 0,1 mM [3H]-5-HT kroz slijedećih 30 minuta prerezi su prebačeni u epruvete za analizu i oprani tri put s istim volumenom pufera. Prerezi su prebačeni u komore za superfuziranje s plastičnom pipetom i prane su kroz 40 minuta s puferom u nazočnosti inhibitora preuzimanja citaloprama 2,5 μM s protokom 0,5 mL/min.

Oslobađanje 5-HT električnom stimulacijom

Superfuzirani pufer je skupljan 2 mL/frakciji. Prerezi su stimulirani električnom strujom sa slijedom pulseva frekvencije

3 Hz, trajanja 2 ms i strujom 30 mA kroz 3 minute kod četvrte i trinaeste frakcije. Ispitani lijekovi su dodani od osme frakcije do kraja pokusa.

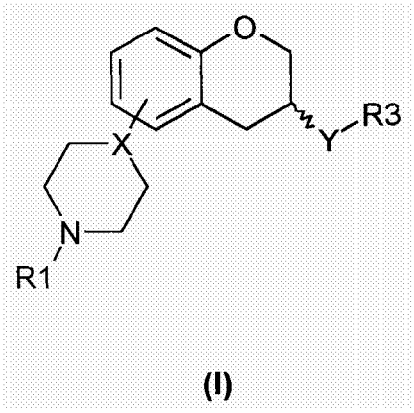
Rezultati

Prva električna (ili K^+) stimulacija rezultira u standardnoj količini oslobođenog [3H]-5-HT (S_1). Prije prve i druge stimulacije je dodan H_5-HT_{1B} antagonist u sredinu što je rezultiralo u o dozi ovisnom povećanju oslobađanja (82) nakon druge stimulacije Vidi Sl. 1.

Omjer S2/S1 koji je postotak oslobođenog [3H]-5-HT kod druge stimulacije (S2) podijeljen s onim prve stimulacije (S1) je upotrijebljen za utvrđivanje djelovanja lijeka na oslobađanje transmitera.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj koji ima formulu (I)



(I)

naznačen time, što

X jeN ili CH;

Y je NR_2CH_2, CH_2-NR_2, NR_2-CO, CO-NR_2, NR_2SO_2 ili NR_2CONR_2 gdje jeR_2H ili C_1-C_6alkil;

R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil;

R_3 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili $(CH_2)_n$-aril, gdje je aril fenil ili heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S i koji mogu biti mono- ili di-supstituirani s R_4 i/ili R_5;

gdje je R_4 H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil, halogen, CN, CF_3, OH, C_1-C_6 alkoksi, NR_6R_7, OCF_3, SO_3CH_3, SO_3CF_3, $SO_2CN_6R_7$, fenil, fenil-C_1-C_6 alkil, fenoksi, C_1-C_6 alkilfenil, po izboru supstituirani heterociklički prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O, S, SO i SO_2 gdje je(su) supstituent(i) odabran(i) od C_1-C_6 alkila, C_3-C_6 cikloalkila, fenil-C_1-C_6 alkila, $(CH_2)_mOR_9$ gdje je m 2-6 i R_9 je H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili fenil-C_1-C_6 alkil i COR_8, po izboru supstituirani heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S gdje je(su) supstituent(i) odabran(i) od C_1-C_6 alkila, C_3-C_6 cikloalkila i fenil- C_1-C_6 alkila ili COR_8;

gdje je R_6 H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil;
R_7 je H, C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil; i R_8 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil, CF_3, NR_6R_7, fenil, heteroaromatski prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S ili heterociklički prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O, S, SO i SO_2;

R_5 je H, OH, CF_3, OCF_3, halogen, C_1-C_6 alkil ili C_1-C_6 alkoksi;

i n je 0-4;

kao (R)-enantiomeri, (S)-enantiomeri ili racemati u obliku slobodne baze ili njene farmakološki prihvatljive soli ili solvata.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time,** što je Y NR_2CO ili $CONR_2$.
3. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-2, **naznačen time,** što je X N.
4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, **naznačen time,** što je R_1 H ili C_1-C_6 alkil.
5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, **naznačen time,** što je R_3 (CH_2)n-aril.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, **naznačen time,** što je R_3 (CH_2)n-aril koji je supstituiran s R_4 koji je po izbom supstituiran heterociklički ili heteroaromatski prsten koji sadržava jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S ili COR_8.
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 5 i 6, **naznačen time,** što je n 0.

8. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time,** što je R_8 NR_6R_7 ili heterociklički prsten koji sadržava dva heteroatoma odabrana od N i 0.
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time,** što je X N i Y je NR_2 CO.
10. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time,** što je X N, Y je NR_2CO i R_4 je morfolino ili COR_8.
11. Spoj, **naznačen time,** što je
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-morfolinobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-piperidinobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-butoksibenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometilbenzamid
(S)-N-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-N,N-dietilaminobenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-trifluorometoksibenzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazm-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-piperidon-1-il)benzamid
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(heksahidro-1,4-diazepin-5-on-1-il)benzamid
ili
(S)-N-[5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzamid.

u obliku slobodne baze ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata.
12. Farmaceutski pripravak, **naznačen time,** što obuhvaća kao aktivni sastojak terapijski djelotvornu količinu bilo kojeg spoja iz zahtjeva 1-11 kao neki enantiomer ili racemat u obliku slobodne baze ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata po izboru skupa s razrjeđivačima, dodacima ili inertnim nosačima.
13. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12, **naznačen time,** što se upotrebljava u tretiranju poremećaja uzrokovanih 5-hidroksitriptaminom.
14. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 12 ili 13, **naznačen time,** što se upotrebljava u tretiranju poremećaja raspoloženja, nespokojstva, poremećaja ličnosti, debljine, anoreksije, bulimije, predmenstmalnog sindroma, seksualnih poteškoća, alkoholizma, ovisnosti o duhanu, autizma, pomanjkanja koncentracije, hiperaktivnosti, migrene, poremećaja pamćenja, patološke agresivnosti, šizofrenije, poremećaja izlučivanja hormona, udara, diskinezije, Parkinsonovog oboljenja, poremećaja poremećaja termoregulacije, boli, povišenog tlaka, urinarne inkontinencije ili vazospazma; ili za nadzor rasta tumora.
15. Spoj kako je određen u bilo kojem od zahtjeva 1-11, **naznačen time,** što se koristi kod terapije.
16. Spoj kako je određen u zahtjevu 15, **naznačen time,** što se koristi kod tretiranja poremećaja u središnjem živčanom sustavu.
17. Spoj kako je određen u zahtjevu 16, **naznačen time,** što se koristi kod tretiranja poremećaja raspoloženja, nespokojstva, poremećaja ličnosti, debljine, anoreksije, bulimije, predmenstrualnog sindroma, seksualnih poteškoća, alkoholizma, ovisnosti o duhanu, autizma, pomanjkanja koncentracije, hiperaktivnosti, migrene, poremećaja pamćenja, patološke agresivnosti, šizofrenije, poremećaja izlučivanja hormona, udara, diskinezije, Parkinsonovog oboljenja, poremećaja termoregulacije, boli ili povišenog tlaka.
18. Spoj kako je određen u zahtjevu 15, **naznačen time,** što se koristi kod tretiranja poremećaja urinarne inkontinencije ili vazospazma ili za nadzor rasta tumora.
19. Spoj kako je određen u zahtjevu 15, **naznačen time,** što se koristi kod tretiranja poremećaja uzrokovanih 5-hidroksitriptaminom.
20. Spoj kako je određen u zahtjevu 19, **naznačen time,** što se koristi kao H_5-HT_{1B} antagonist.
21. Upotreba spoja kako je određen u bilo kojem od zahtjeva 1-11, **naznačena time,** što se koristi u proizvodnji lijekova za tretiranje poremećaja u središnjem živčanom sustavu i/ili urinarne inkontinencije ili vazospazma; ili za nadzor rasta tumora.
22. Upotreba spoja prema zahtjevu 21, **naznačena time,** što se koristi u proizvodnji lijekova za tretiranje poremećaja raspoloženja, nespokojstva, poremećaja ličnosti, debljine, anoreksije, bulimije, predmenstrualnog sindroma, seksualnih poteškoća, alkoholizma, ovisnosti o duhanu, autizma, pomanjkanja koncentracije, hiperaktivnosti, migrene, poremećaja pamćenja, patoloske agresivnosti, šizofrenije, poremećaja izlučivanja hormona, udara, diskinezije, Parkinsonovog oboljenja, poremećaja termoregulacije, boli ili povišenog tlaka.
23. Upotreba spoja kako je određen u bilo kojem od zahtjeva 1-11, **naznačena time,** što se koristi u proizvodnji lijekova za tretiranje poremećaja uzrokovanih 5-hidroksitriptaminom.
24. Upotreba spoja prema zahtjevu 23, **naznačena time,** što se koristi spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11 kao H_5-HT_{1B} antagonist.
25. Način za tretiranje poremećaja u središnjem živčanom sustavu i/ili urinarne inkontinencije ili vazospazma ili za nadzor rasta tumora, **naznačen time,** što se daje sisavcima uključujući čovjeka koji trebaju takvo tretiranje, terapijski djelotvorna količina spoja određenog u bilo kojem od zahtjeva 1-11.
26. Način prema zahtjevu 25, **naznačen time,** što se koristi za tretiranje poremećaja raspoloženja, nespokojstva, poremećaja ličnosti, debljine, anoreksije, bulimije, predmenstrualnog sindroma, seksualnih poteškoća, alkoholizma, ovisnosti o duhanu, autizma, pomanjkanja koncentracije, hiperaktivnosti, migrene, poremećaja pamćenja, patološke agresivnosti, šizofrenije, poremećaja izlučivanja hormona, udara, diskinezije, Parkinsonovog oboljenja, poremećaja termoregulacije, boli ili povišenog tlaka.
27. Način za tretiranje poremećaja uzrokovanih 5-hidroksitriptaminom, **naznačen time,** što se daje sisavcima

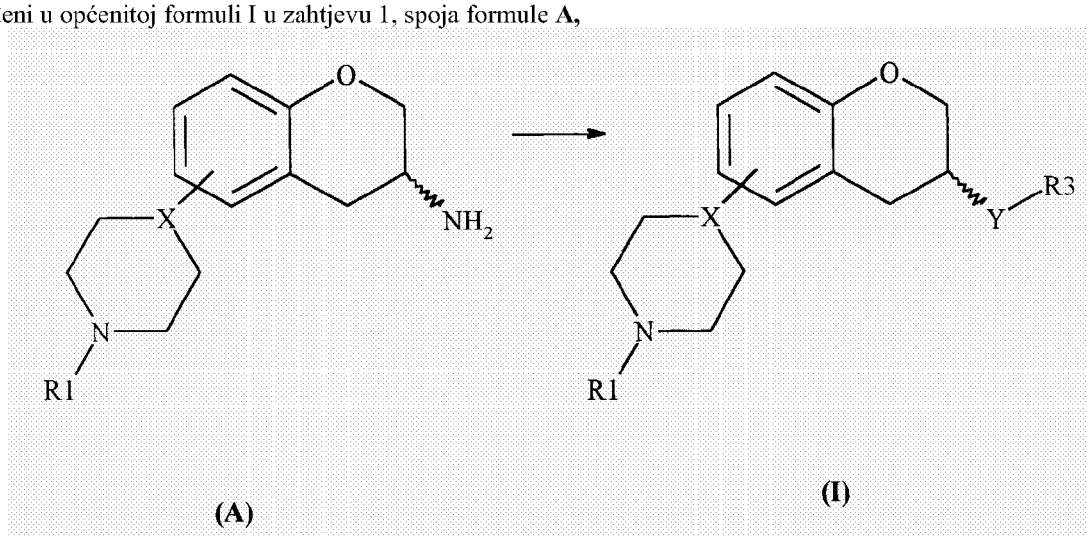
uključujući čovjeka koji trebaju takvo tretiranje, terapijski djelotvorna količina spoja određenog u bilo kojem od zahtjeva 1-11.

28. Način prema zahtjevu 27, **naznačen time,** što se koristi spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11 kao H_5-HT_{1B} antagonist.

29. Postupak za pripravu spoja formule 1 prema zahtjevu 1, **naznačen time,** što se pripravlja s

A(i)

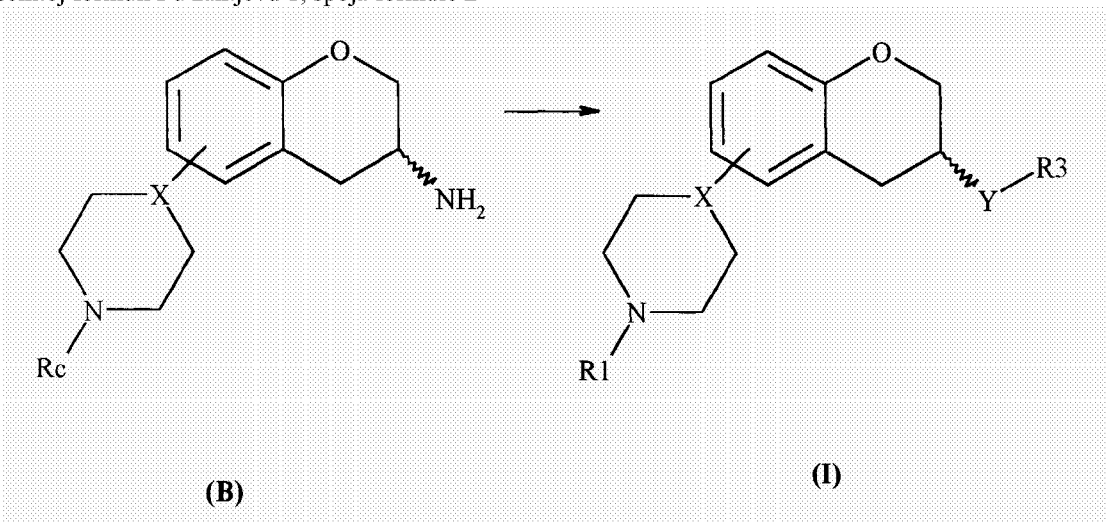
acilacijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je NR_2CO, R_2 je vodik i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I u zahtjevu 1, spoja formule **A,**



s nekom aktiviranom karboksilnom kiselinom R_3-$COLg_1$ gdjeje Lg_1 odlazeća skupina ili upotrebljavajući karboksilnu kiselinu R_3-COOH s nekim aktivirajućim reagensom;

A(ii)

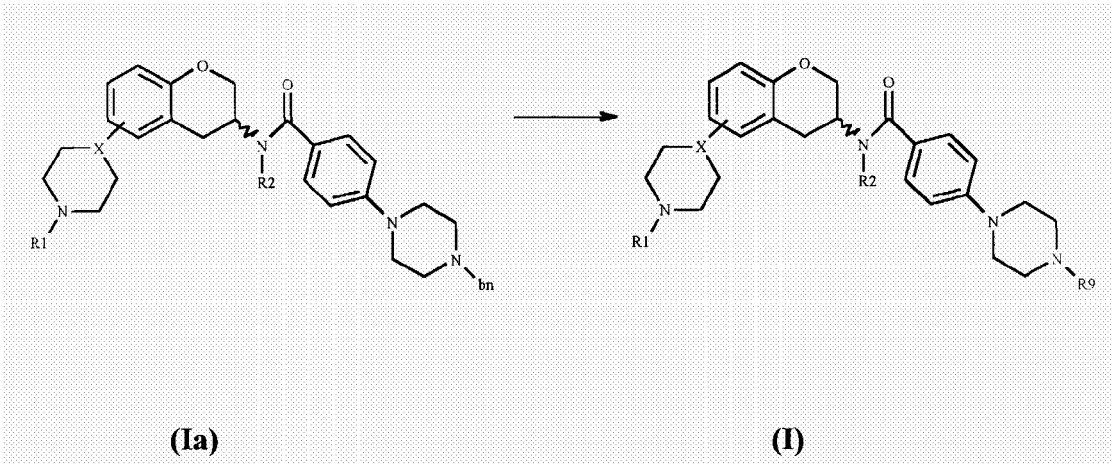
acilacijom, u slučaju kada je R_1 vodik, Y je NR_2CO, R_2 je vodik, Rc je zaštitna skupina i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I u zahtjevu 1, spoja formule B



s nekom aktiviranom karboksilnom kiselinom R_3-$COLg_1$ gdje je Lg_1 odlazeća skupina ili upotrebljavajući karboksilnu kiselinu R_3-COOH s nekim aktivirajućim reagensom, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine RC.

A(iii)

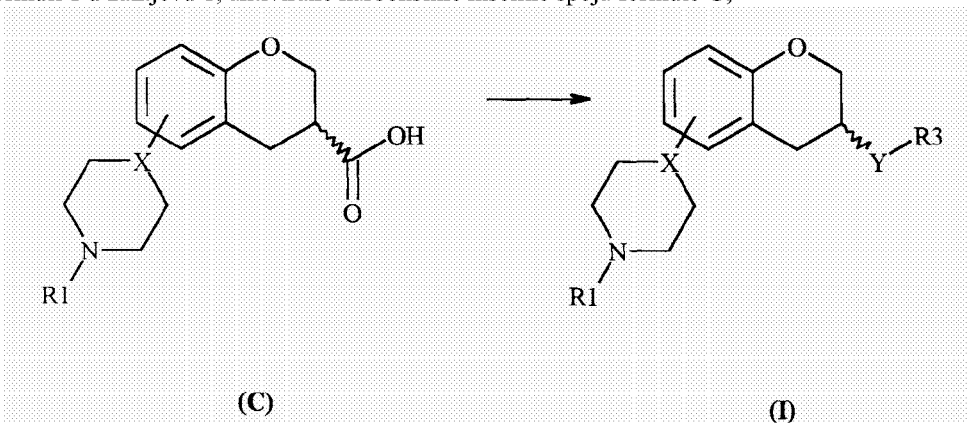
debenzilacijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, X i R_2 su kako su određeni u općenitoj formuli I u zahtjevu 1 i R_9 ispod je C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, $(CH_2)_mOH$ gdje je m 2-6 ili COR_8, spoja formule **Ia,** nakon čega slijedi a) hidrogeniranje, b) alkilacija, c) alkilacija i uklanjanje zaštitne skupine ili d) acilacija;



(Ia) (I)

B(i)

reakcijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je $CONR_2$, X, R_2 i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli 1 u zahtjevu 1, aktivirane karboksilne kiseline spoja formule **C,**

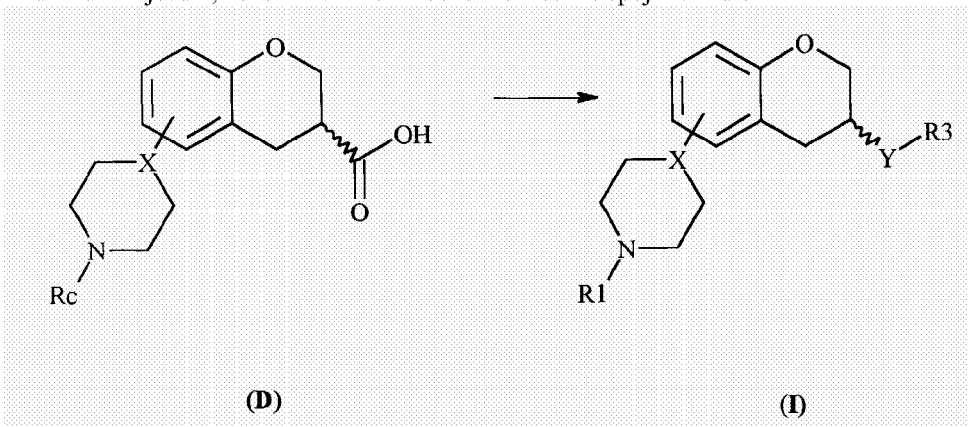


(C) (I)

s nekim anilinom ili aminom HNR_2R_3; ili

B(ii)

reakcijom, u slučaju kada je R_1 vodik, Y je NR_2CO, R_c je zaštitna skupina i X, R_2 i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I u zahtjevu 1, neke aktivirane karboksilne kiseline spoja formule **D**

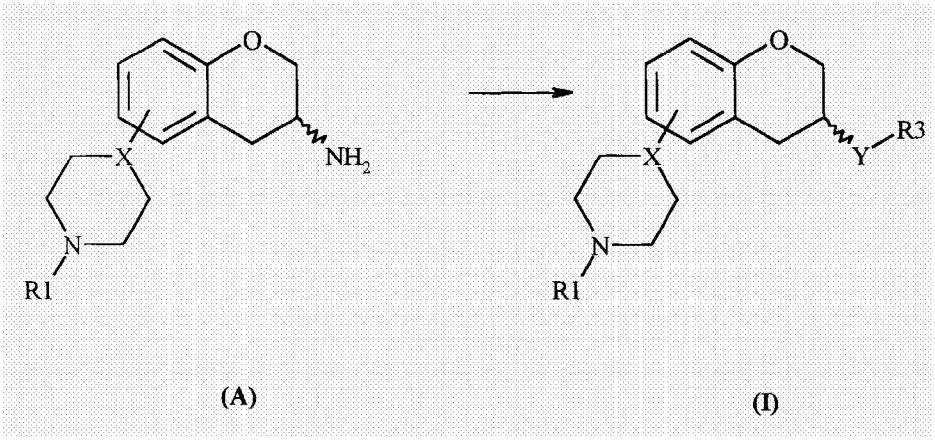


(D) (I)

s nekim anilinom ili aminom HNR_2R_3, nakon čega slijedi uklanjanje zaštitne skupine R_c.

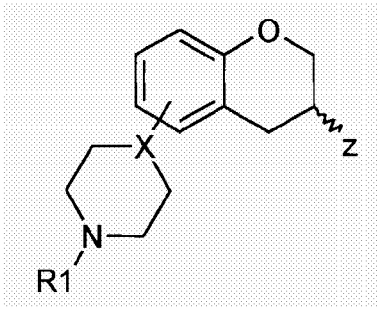
C

reakcijom, u slučaju kada je R_1 C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil, Y je NR_2CONR_2, R_2 je vodik i X i R_3 su kako su određeni u općenitoj formuli I u zahtjevu 1, spoja formule **A,**



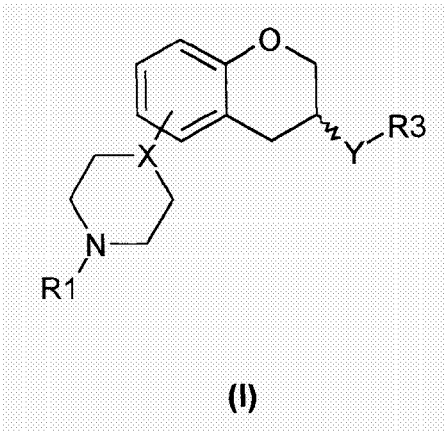
s pogodnim azidom u nazočnosti karboksilne kiseline, R_3COOH.

30. Spoj formule



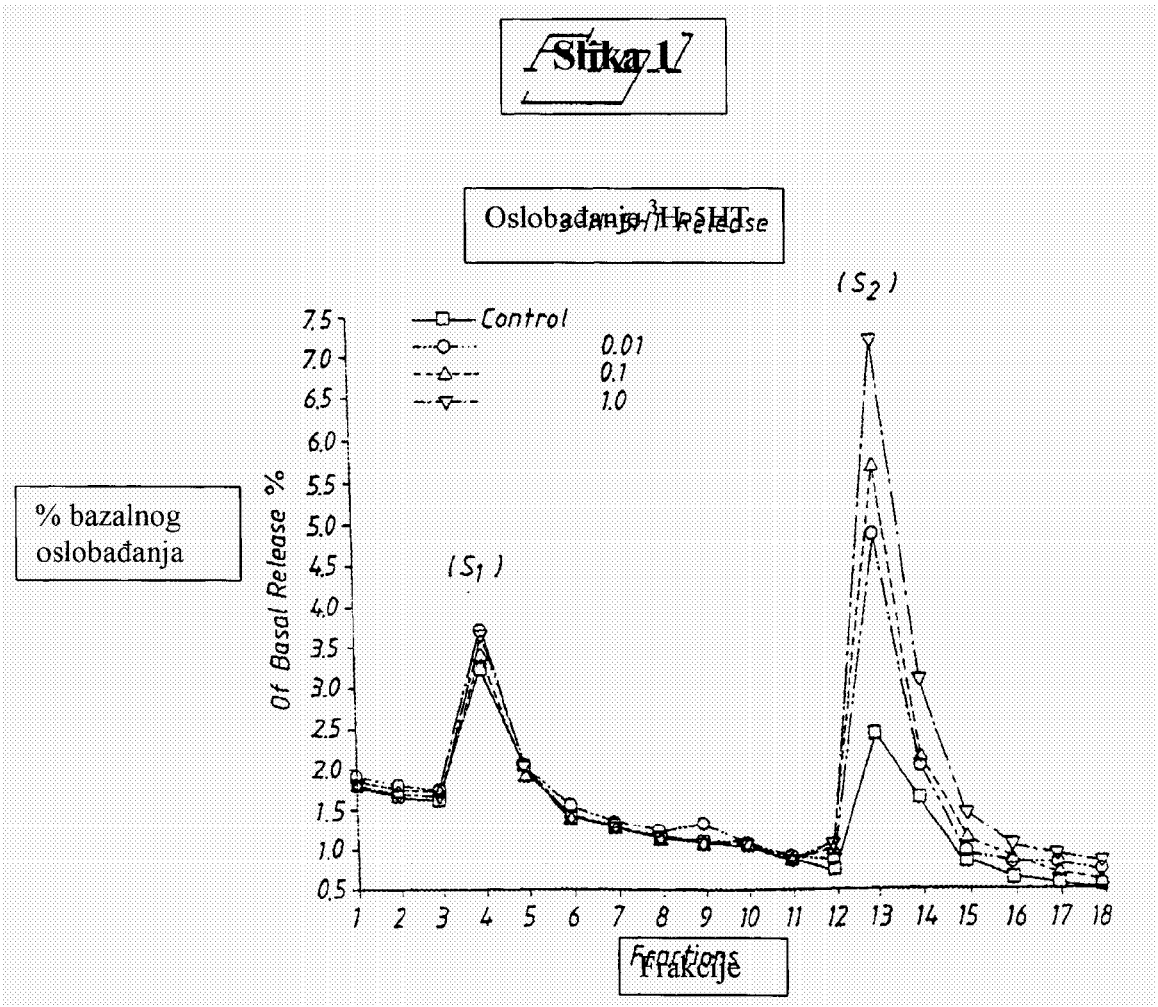
naznačen time, što je
X= je N ili CH;
Z= NH_2 ili COOH;
R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil.

SAŽETAK



Sadašnji izum se odnosi na nove piperidil- ili piperazinil-supstituirane derivate dihidro-2H-1-benzopirana, spojeva koji imaju formulu (I), gdje je X je N ili CH; Y je NR_2CH_2, CH_2NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, NR_2SO_2 ili NR_2CONR_2, gdje je R_2 H ili C_1-C_6 alkil; R_1 je H, C_1-C_6 alkil ili C_3-C_6 cikloalkil; R_3 je C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 cikloalkil ili (CH_2)n-aril, gdje je aril fenil ili heteroaromatski prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma odabrana od N, O i S i koji mogu biti mono- ili di-supstituirani s R_4 i/ili R_5; i n je 0-4; kao (R)-enantiomeri, (S)-enantiomeri ili racemati u obliku slobodne baze ili njene farmakološki prihvatljive soli ili solvata, postupak za njihovu pripravu, farmaceutski pripravci koji sadržavaju rečene terapijski aktivne spojeve i upotrebu rečenih aktivnih spojeva.

Slika 1


Oslobađanje ^{3}H-5HT
^{3}H-5HT Release
% bazalnog oslobađanja
% Of Basal Release
Control
0.01
0.1
1.0
(S_1)
(S_2)
Frakcije
Fractions