

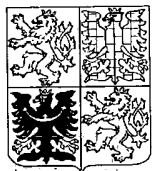
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -947

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9703377**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/01603**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/14212**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/04

C 07 D 405/14

C 07 D 413/14

A 61 K 31/496

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/551

A 61 P 25/00

A 61 P 9/00

//(C 07 M 9:00)

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Berg Stefan, Södertälje, SE;

Nylöf Martin, Södertälje, SE;

Ross Svante, Södertälje, SE;

Thorberg Seth-Olov, Södertälje, SE;

(74) Zástupce:

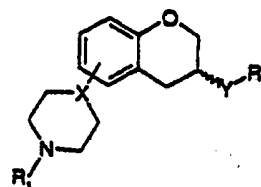
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované chromanové deriváty

(57) Anotace:

Řešení se týká nových dihydro-2H-1-benzopyranových derivátů substituovaných piperidylem nebo piperazinyem, které mají obecný vzorec (I), ve kterém X je atom dusíku nebo CH, Y je NR₂CH₂, CH₂NR₂, NR₂CO, CONR₂, NR₂SO₂ nebo NR₂CONR₂, kde R₂ je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, R₁ je H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, R₃ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku nebo (CH₂)_n-arylová skupina, kde aryl je fenyl nebo heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, a který může být mono- nebo disubstituován substituenty R₄ a/nebo R₅, a n je 0 až 4, jako (R)-enantiomerů, (S)-enantiomerů nebo racematů ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků obsahujících uvedené terapeuticky aktivní sloučeniny a použití uvedených sloučenin.



(I)

29.08.00

Substituované chromanové deriváty

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových dihydro-2H-1-benzopyranových derivátů substituovaných piperidylem nebo piperazinylem jako (R)-enantiomerů, (S)-enantiomerů nebo racemátů ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků obsahujících uvedené terapeuticky aktivní sloučeniny a použití uvedených aktivních sloučenin při léčení.

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnout sloučeniny pro léčebné použití, zvláště sloučeniny se selektivním účinkem na podskupinu receptorů 5-hydroxytryptaminu, označovaných receptor $h5-HT_{1B}$ (dříve nazýván receptor $5-HT_{1\beta}$) u savců včetně člověka.

Předmětem tohoto vynálezu je také poskytnutí sloučenin s léčebným účinkem po orálním podání.

Dosavadní stav techniky

U různých poruch centrálního nervového systému, jako je deprese, úzkost atd., se zdá, že zahrnují narušení neurotransmiterů noradrenalinu (NA) a 5-hydroxytryptaminu (5-HT), posledně jmenovaný je také znám jako serotonin. U léčiv nejčastěji používaných při léčení depresí se věří, že působí prostřednictvím zlepšení neurotransmise jednoho nebo obou z těchto fyziologických agonistů. Zdá se, že posílení neurotransmise 5-HT primárně ovlivňuje deprimovanou náladu a úzkost, zatímco posílení

noradrénalinové neurotransmise ovlivňuje retardační symptomy objevující se u depresivních pacientů. Tento vynález se týká sloučenin, které mají účinek na neurotransmisi 5-HT.

U aktivity serotoninu, neboli 5-HT, se má za to, že se účastní mnoha různých typů psychiatrických poruch. Má se například za to, že zvýšení aktivity 5-HT je spojeno s úzkostí, zatímco snížení uvolňování 5-HT je spojováno s depresí. Serotonin je navíc spojován s účastí v tak různých stavech, jako jsou poruchy příjmu potravy, gastrointestinální poruchy, poruchy kardiovaskulární regulace a sexuálního chování.

Receptory 5-HT

Různé účinky 5-HT mohou být spojeny s tou skutečností, že serotonergní neurony stimulují sekreci různých hormonů, např. kortisolu, prolaktinu, beta-endorfinu, vasopresinu a jiných. Sekrece každého z těchto jiných hormonů zdá se být regulována na specifickém

základě různými podtypy receptoru 5-HT (serotoninu).

Pomocí technik molekulární biologie byly k dnešnímu dni tyto receptory klasifikovány jako 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ a 5-HT₇, přičemž receptor 5-HT₁ se dále dělí na podtypy 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} a 5-HT_{1F}. Každý podtyp receptoru se účastní různé funkce serotoninu a má odlišné vlastnosti.

Regulace transmise 5-HT

Uvolňování 5-HT na je regulováno zpětnou vazbou dvěma různými podtypy receptorů 5-HT. Inhibiční autore-

ceptory 5-HT_{1A} jsou umístěny na tělech buněk v raphé nuclei, které po stimulaci 5-HT sníží propagaci impulsu v serotoninových neuronech a tím sníží uvolňování 5-HT na nervových zakončeních. Jiný podtyp inhbičních 5-HT receptorů je umístěn na serotoninových nervových zakončeních, receptory $h5\text{-HT}_{1B}$ (u hlodavců receptory $r5\text{-HT}_{1B}$), které regulují synaptickou koncentraci 5-HT ovládáním množství uvolňovaného 5-HT. Antagonista těchto autoreceptorů ze zakončení tedy zvyšuje množství 5-HT uvolněného nervovým impulsem, což bylo ukázáno jak v experimentech in vitro, tak v experimentech in vivo.

Použití antagonisty $h5\text{-HT}_{1B}$ autoreceptoru ze zakončení tudíž zvýší synaptickou koncentraci 5-HT a usnadní transmissi v serotoninovém systému. To by tedy mělo vést k navození antidepresivního účinku, což je užitečné jako léčivo proti depresi.

Existují také jiná umístění podtypu receptoru $h5\text{-HT}_{1B}$. Velká část těchto postsynaptických receptorů zdá se být umístěna na nervových zakončeních jiných neuronálních systémů (tak zvané heteroreceptory). Jelikož receptor $h5\text{-HT}_{1B}$ zprostředkovává inhibiční odpovědi, mohl by antagonist tohoto podtypu receptoru také zvyšovat uvolňování jiných neurotransmiterů, než je 5-HT.

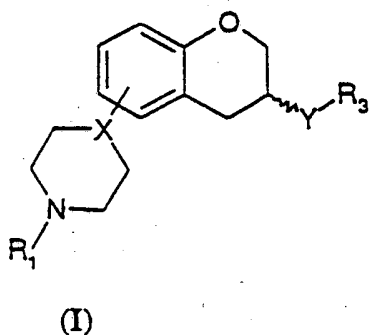
Sloučeniny, které mají aktivitu $h5\text{-HT}_{1B}$, mohou být podle dobře známých a uznávaných farmakologických testů rozděleny na plné agonisty, částečné antagonisty a antagonisty.

Podstata vynálezu

29.08.00

Předmětem předloženého vynálezu je poskytnutí sloučenin, které mají selektivní účinek na $h5-HT_{1B}$ receptoru, výhodně antagonistické vlastnosti, stejně jako mají dobrou biologickou dostupnost. Byl zkoumán účinek na jiné receptory zvolené například z receptoru $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, D_1 , D_{2A} , D_3 , α_1 a α_2 .

Předložený vynález tudíž poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

X je atom dusíku nebo CH,

Y je NR_2CH_2 , CH_2NR_2 , NR_2CO , $CONR_2$, NR_2SO_2 nebo NR_2CONR_2

kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_1 je atom vodíku, alkylová skupina a 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

R_3 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku

nebo $(\text{CH}_2)_n$ -arylová skupina,

kde aryl je fenyl nebo a heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, a který může být mono- nebo disubstituován R_4 a/nebo R_5 ,

kde R_4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, halogen, CN , CF_3 , OH , alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, NR_6R_7 , OCF_3 , SO_3CH_3 , SO_3CF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxyskupina, alkylfenyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, případně substituovaný heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku, síry, skupiny SO a SO_2 , kde substituent (substituenty) je (jsou) zvolen (zvoleny) z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a fenylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_9$,

kde m je 2 až 6 a

R_9 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a COR_8 , případně substituovaný heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, kde substituent (substituenty) je (jsou) zvolen (zvoleny) z alkylové skupiny s

1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a fenylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo COR_6 , kde

R_6 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku a

R_8 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, CF_3 , NR_6R_7 , fenyl, heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry nebo heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku, síry, skupiny SO a SO_2 ,

kde R_5 je atom vodíku, OH , CF_3 , OCF_3 , halogen, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, a

n je 0 až 4,

jako (R)-enantiomery, (S)-enantiomery nebo racemát ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, které mají vysoce selektivní účinek na receptoru h5-HT_{1B} a také vykazují dostatečnou biologickou dostupnost po orálním podání.

V předloženém kontextu alkylová skupina s 1 až 6

atomy uhlíku může být přímá nebo rozvětvená. Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku může být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, terc.-butyl, n-pentyl, isopentyl, terc.-pentyl, neopentyl, n-hexyl nebo isohexyl.

V předloženém kontextu alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku může být přímá nebo rozvětvená. Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku může být methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, isopropoxy-, n-butoxy-, isobutoxy-, sek.-butoxy-, terc.-butoxy-, n-pentyloxy-, isopentyloxy-, terc.-pentyloxy- neopentyloxy-, n-hexyloxy- nebo isohexyloxy skupina.

V předloženém kontextu cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku může být cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl, výhodně cyklohexyl.

V předloženém kontextu halogen může být fluor, chlor, brom nebo jod.

V předloženém kontextu heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry je výhodně 5- nebo 6-členný heteroaromatický kruh a může jím být furyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, thiazolyl nebo thienyl. Heteroaromatický kruh může být buď substituovaný nebo nesubstituovaný.

V předloženém kontextu heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku, síry, skupiny SO a SO₂ může případně obsahovat

karbonylovou funkcí a je to výhodně 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh a může to být imidazolidinyl, imidazolinyl, morfolinyl, piperazinyl, piperidyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, thiomorfolinyl, výhodně piperidinoskupina, 1-piperazinyl, morfolinoskupina, thiomorfolinoskupina a 4-piperidon-1-yl.

Výhodné ztělesnění tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde Y je NHCO nebo CONH tj. amidů. Z těchto sloučenin jsou výhodné ty sloučeniny, kde R_3 je nesubstituovaný fenyl nebo mono- nebo disubstituovaný fenyl, a zvláště ortho-, meta- nebo para-substituovaný fenyl, a obzvláště těch sloučenin, kde substituent R_4 je fenyl, fenylalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cyklohexyl, piperidinoskupina, 1-piperazinyl, morfolinoskupina, CF_3 , 4-piperidon-1-yl, n-butoxyskupina nebo COR_8 , kde R_8 je fenyl, cyklohexyl, 4-piperidon-1-yl, 1-piperazinyl, morfolinoskupina, CF_3 , piperidinoskupina nebo NR_6R_7 .

Příklady kombinací substituentů jsou:

X je atom dusíku, Y je $CONR_2$, R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(CH_2)_2$ -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(CH_2)_2$ -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je

29.08.00

piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je hydroxyethylpiperaziny, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je N, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5

nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je piperidinokupina, R_5 je atom vodíku,

X je N, Y je $CONR_2$, R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(CH_2)_2$ -fenyl, R_4 je piperidinokupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je hydroxyethylpiperaziny, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je $CONR_2$, R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl,

X je atom dusíku, Y je $CONR_2$, R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je $CONR_2$, R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je piperidinokupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je benzyloxyethylpiperaziny, R_5 je atom vodíku,

29.05.00

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl,

29.05.00

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je benzyloxyethyl-piperaziny, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je COR_8 , R_8 je morfolinoskupina,

X je CH , Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH , Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH , Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

29.08.00

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je COR_8 , R_8 je NR_6R_7 , $\text{R}_6\text{R}_7\text{CH}_3$, C_2H_5 nebo C_3H_7 ,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je COR_8 , R_8 je morfolinoskupina,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

29.08.00

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je piperaziny, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl, R_4 je fenyl, fenylmethyl nebo fenethyl, R_5 je atom vodíku,

X je CH, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je piperidinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl, R_4 je morfolinoskupina, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je

piperaziny, R_5 je atom vodíku,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl, R_4 je COR_6 , R_6 je cyklohexyl,

X je atom dusíku, Y je CONR_2 , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je fenyl,

X je atom dusíku, Y je NR_2CO , R_1 je atom vodíku, CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 , R_2 je atom vodíku, R_3 je CH_2 -fenyl.

Výhodnými sloučeninami jsou:

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-morfolinobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-piperidinobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-butoxybenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethylbenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-N,N-diethylaminobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethoxybenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-

-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-piperidon-1-yl)benzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-(hexahydro-1,4-diazepin-5-on-
-1-yl)benzamid a

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzamid.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou ve formě racemátu nebo (R)- nebo (S)-enantiomeru ve formě volné báze nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu. Sloučeniny ve formě (S)-enantiomeru jsou výhodnými sloučeninami.

K vytvoření netoxických farmaceuticky přijatelných solí sloučenin podle tohoto vynálezu s kyselinou mohou být využity jak organické, tak anorganické kyseliny. Ilustrativními kyselinami jsou kyseliny sírová, dusičná, fosforečná, oxalová, chlorovodíková, mravenčí, bromovodíková, citrónová, octová, mléčná, vinná, dibenzoylvinná, diacetylvinná, palmová, ethandisulfonová, sulfamová, jantarová, propionová, glykolová, jablečná, glukonová, pyrohroznová, fenylactová, 4-aminobenzoová, anthranilová, salicylová, 4-aminosalicylová, 4-hydroxybenzoová, 3,4-dihydroxybenzoová, 3,5-dihydroxybenzoová, 3-hydroxy-2-naftová, nikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, sulfanilová, naftalensulfonová, askorbová, cyklohexylsulfamová, fumarová, maleinová a benzoová. Tyto soli se snadno připraví způsoby známými v oboru.

Výhodnými solváty sloučenin podle tohoto vynálezu jsou hydráty.

Farmaceutické přípravky

V druhém aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek zahrnující jako aktivní složku terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I jako enantiomer nebo racemát ve formě volné báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, případně ve spojení s ředidly, pomocnými látkami nebo inertními nosiči.

Podle předloženého vynálezu bude sloučenina podle tohoto vynálezu normálně podávána orálně, rektálně nebo injekčně, ve formě farmaceutických přípravků zahrnujících aktivní složku buď jako volnou bázi nebo jako farmaceuticky přijatelnou netoxickou adiční sůl s kyselinou, např. hydrochlorid, hydrobromid, laktat, acetat, fosfát, sulfát, sulfamát, citrat, tartrat, oxalat apod. ve farmaceuticky přijatelné dávkovací formě. Dávkovací forma může být tuhý, polotuhý nebo kapalný přípravek. Obvykle bude aktivní látka tvořit mezi 0,1 a 99 % hmotnostními přípravku, specifitěji mezi 0,5 a 20 % hmotnostními pro přípravky určené pro injekci a mezi 0,2 a 50 % hmotnostními pro přípravky vhodné pro orální podání.

Pro výrobu farmaceutických přípravků obsahujících sloučeninu podle tohoto vynálezu ve formě dávkové jednotky pro orální aplikaci může být zvolená sloučenina smíchána s tuhou pomocnou látkou, např. laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škoby, jako je bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celu-

29.08.00

lózy, vazadlem, jako je želatina nebo polyvinylpyrrolidon a lubrikantem, jako je stearat hořečnatý, stearat vápenatý, polyethylenglykol, vosky, parafin apod. a potom stlačena do tablety. Pokud jsou požadovány potahované tablety, mohou být jádra, připravená jak je popsáno výše, potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat např. arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý apod. Alternativně může být tableta potažena polymerem známým odborníkovi v oboru, rozpuštěným v snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel. K těmto potahům mohou být přidána barviva, aby se snadno rozlišily tablety obsahující různé aktivní látky nebo různá množství aktivní sloučeniny.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být aktivní látka smíchána s např. rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želeťové kapsle mohou obsahovat granule aktivní látky, přičemž se použije jakákoli z výše zmíněných pomocných látek pro tablety, např. laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby (např. bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin), deriváty celulózy nebo želatina. Do tvrdé želeťové kapsle může léčivo být také plněno v kapalně nebo polotuhé podobě.

Dávkové jednotky pro rektální aplikaci mohou být roztoky nebo suspenze nebo mohou být připraveny ve formě čípků obsahujících aktivní látku ve směsi s neutrální mastnou bází, nebo želatinových rektálních kapslí obsahujících aktivní látku ve směsi s rostlinným olejem nebo parafinovým olejem. Kapalně přípravky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících od asi 0,1 % do asi 20 % hmotnostních aktivní látky zde popsané, přičemž zbytek

tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Případně mohou takové přípravky obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahušťující činidlo nebo jiné pomocné látky známé odborníkovi v oboru.

Roztoky pro parenterální aplikace injekcí mohou být připraveny ve formě vodného roztoku farmaceuticky přijatelné soli aktivní látky rozpustné ve vodě, výhodně v koncentraci od asi 0,1 % do asi 10 % hmotnostních. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla a/nebo pufrovací činidla a mohou příhodně být poskytnuty v ampulích o různých dávkových jednotkách.

Vhodné denní dávky sloučeniny podle předloženého vynálezu při terapeutickém použití u lidí jsou asi 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti při perorálním použití a 0,001 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním použití.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být použity spolu s inhibítozem zpětného příjmu 5-HT, jako je fluoxetin, paroxetin, citalopram, klomipramin, sertralin, alaproklat nebo fluovoxamin, výhodně paroxetin nebo citalopram. Další možnou kombinací je použití sloučeniny podle předloženého vynálezu spolu s inhibítozem monoaminoxidasy, jako je moklobemid, tranylcypramin, brofaromid nebo fenelzin, výhodně moklobemid nebo fenelzin. Ještě další možnou kombinací je sloučenina podle předloženého vynálezu spolu s antagonistou 5-HT_{1A}, jako jsou sloučeniny zveřejněné ve WO 96/33710, výhodně (R)-5-karbamoyl-3-(N,N-dicyklobutylamino)-8-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran.

Lékařské a farmaceutické použití

V dalším aspektu poskytuje předložený vynález použití sloučenin obecného vzorce I při léčení jako antagonistů $h5-HT_{1B}$, parciálních agonistů nebo úplných agonistů, výhodně jako antagonistů a použití při léčení poruch zprostředkovaných 5-hydroxytryptaminem. Příklady takových poruch jsou poruchy CNS, jako poruchy nálady (deprese, velké depresivní epizody, dystymie, sezónní afektivní porucha, depresivní fáze bipolární poruchy), úzkostné poruchy (obsesivní kompulsivní porucha, panická porucha s/bez agorofobie, sociální fobie, specifické fobie, generalizovaná úzkostná porucha, postraumatická stresová porucha), poruchy osobnosti (poruchy ovládání nutkání, trichotellomanie), obezita, anorexie, bulimie, premenstruální syndrom, sexuální poruchy, alkoholismus, zneužívání tabáku, autismus, nedostatek pozornosti, hyperaktivní porucha, migréna, poruchy paměti (zhoršení paměti spojené s věkem, presenilní a senilní demence), patologická agrese, schizofrenie, endokrinní poruchy (např. hyperprolaktinémie), mrtvice, dyskinezie, Parkinsonova porucha, termoregulace, bolest a hypertenze. Jiné příklady poruch zprostředkovaných hydroxytryptaminem jsou močová inkontinence, vasospasmus a růstová kontrola tumorů (např. plicního karcinomu).

Způsoby přípravy

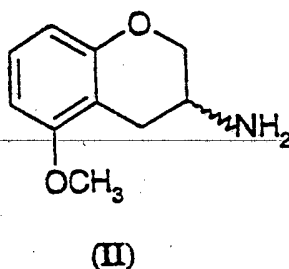
Předložený vynález se také týká způsobů přípravy sloučeniny obecného vzorce I. Během následujícího popisu takových postupů se rozumí, že tam, kde je to příhodné, budou k různým reaktantům a meziproductům přidány a

následně odstraněny vhodné chránicí skupiny způsobem, který odborník v oboru organické syntézy snadno pochopí. Konvenční postupy pro použití takových chránicích skupin stejně jako příklady vhodných chránicích skupin jsou popsány například v "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991.

Způsoby přípravy meziproduktů

1. V případě, kde Y je NR_2CO a X je atom dusíku

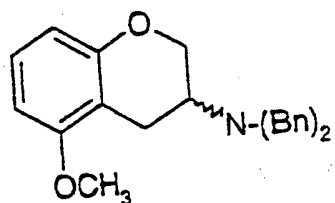
(i) Benzylace sloučeniny vzorce II, popsaná v Thorberg S-O., Hall H., Åkesson C., Svensson K., Nilsson J. L. G., Acta Pharm. Suec., 24(4), 169 - 182 (1987) jako racemátu nebo v patentové přihlášce WO 93/07135 jako enantiomeru,



aby se získala sloučenina obecného vzorce III, se může provést reakcí s vhodným benzylačním činidlem, např. benzyhalogenidem, jako je benzylbromid nebo benzychlorid, nebo aktivovaným alkoholem, např. benzylnesylatem nebo benzylosylatem. Reakce se může provádět za použití soli nebo báze sloučeniny vzorce II ve vhodném rozpouštědle, např. N,N-dimethylformamidu, acetonu nebo

acetonitrilu, s vhodnou bází, např. NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ nebo trialkylaminem, jako je triethylamin, při teplotě v rozmezí +20 °C až +150 °C. Přítomnost vhodného katalyzátoru, např. jodidu draselného nebo jodidu sodného, může zvýšit rychlost reakce.

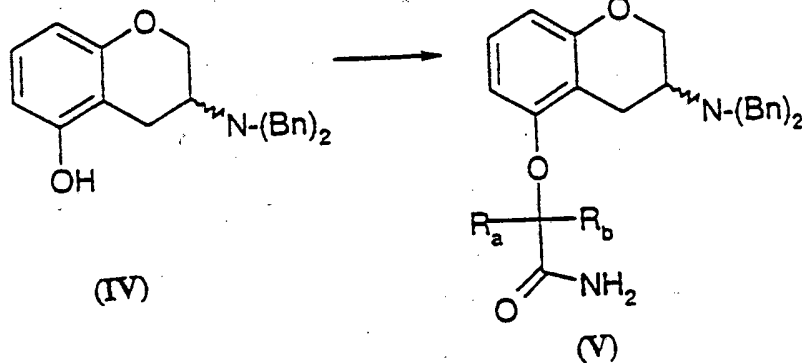
(ii) Demethylace sloučeniny obecného vzorce III,



(III)

aby se získala sloučenina obecného vzorce IV, se může provádět tím, že se sloučenina vystaví působení kyselého činidla, jako je vodný HBr, HI, HBr/CH₃COOH, BBr₃, AlCl₃ a pyridin-HCl, nebo bázeckého nukleofilního činidla, jako je CH₃C₆H₄S⁻ nebo C₂H₅S⁻ ve vhodném rozpouštědle. Vhodnými rozpouštědly mohou být methylenchlorid nebo chloroform a reakce může probíhat mezi -78 °C a +60 °C.

(iii) Konverze sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce V



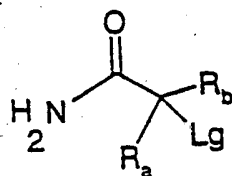
(IV)

(V)

se může provádět reakcí se sloučeninou obecného vzorce

29.08.00

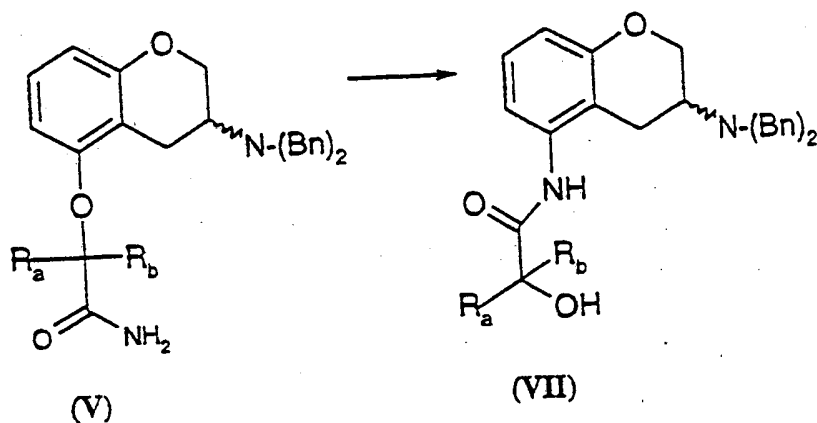
VI,



(VI)

ve kterém Lg znamená odstupující skupinu, např. halogen jako je chlor, brom nebo jod, nebo alkan- nebo arensulfonyloxyskupinu, jako je p-toluensulfonyloxyskupina a R_a a R_b jsou vodík nebo nižší alkylová skupina, např. methyl. Způsob se může provádět se solí sloučeniny obecného vzorce IV, která se získá reakcí s bází, jako je K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, NaOH, BuLi nebo NaH. Reakce se může provádět ve vhodném rozpouštědle, např. aprotickém rozpouštědle, jako je dioxan, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, toluen, benzen nebo petrolether a reakce může probíhat mezi $+20^\circ C$ a $+150^\circ C$.

(iv) Přesmyk sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce VII



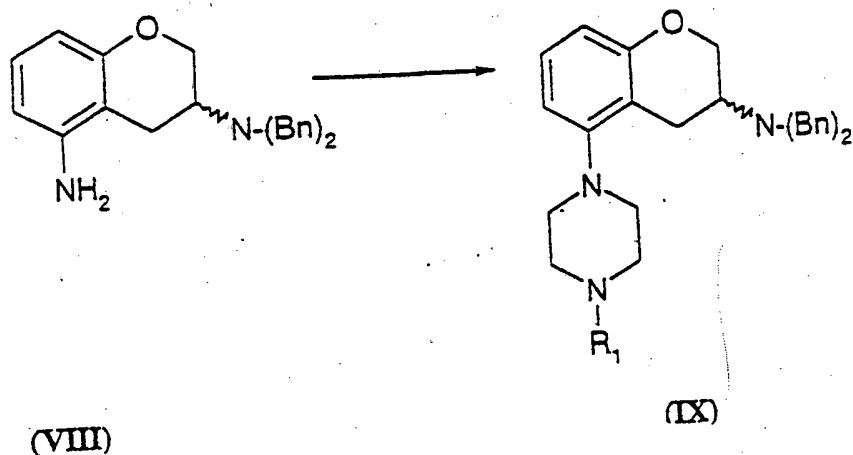
se může provádět ve vhodném rozpouštědle, např. aprotickém rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, dioxan,

29.05.00

1,1,3,3-tetramethylmočovina, tetrahydrofuran nebo hexamethylamid kyseliny fosforečné, s vhodnou bází, např. K_2CO_3 , KOH, terc.-butoxidem draselným nebo NaH, při teplotě v rozmezí $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přítomnost spolurozpouštědla, jako je 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon nebo hexamethylamidu kyseliny fosforečné v příhodné koncentraci v rozpouštědle může zvýšit rychlost reakce.

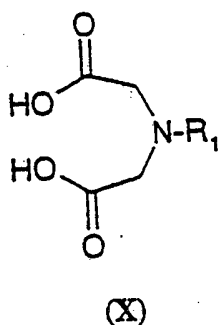
(v) Hydrolýza sloučeniny obecného vzorce VII na sloučeninu obecného vzorce VIII se může provádět v kyselém prostředí za použití kyselin, jako je H_2SO_4 , HCl nebo HBr ve vhodném rozpouštědle, např. H_2O , ethanolu, methanolu nebo jejich směsích, a reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo v zásaditém prostředí za použití bází, jako je NaOH nebo KOH ve vhodném rozpouštědle, např. H_2O , ethanolu, methanolu nebo jejich směsích, a reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(vi) Konverze sloučeniny obecného vzorce VIII na sloučeninu obecného vzorce IX



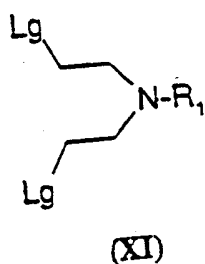
se může provádět

a) reakcí se sloučeninou obecného vzorce X



ve kterém R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku. Způsob se může provádět ve vhodném rozpouštědle, např. aprotickém/bezvodém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid, za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je N,N'-karbonyldiimidazol a reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce je následována redukcí imidu vhodným redukčním činidlem, např. LiAlH_4 ve vhodném rozpouštědle, např. diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku, nebo

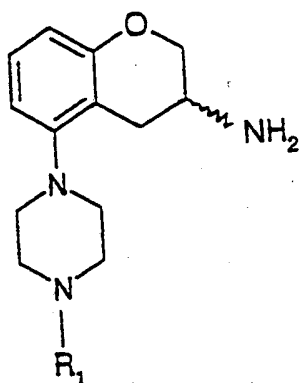
b) reakcí se sloučeninou obecného vzorce XI



ve kterém Lg znamená odstupující skupinu, např. halogen jako je chlor nebo brom, nebo alkan- nebo arensulfonyloxyskupinu, jako je p-toluensulfonyloxyskupina, a R_1 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku

nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku. Způsob se může provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, buthanol, N,N-dimethylformamid, acetonitril nebo směs vody a acetonitrilu, s vhodnou bází, např. K_2CO_3 , $NaHCO_3$ nebo KOH, a reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(vii) Konverze sloučeniny obecného vzorce IX na sloučeninu obecného vzorce XII



(XII)

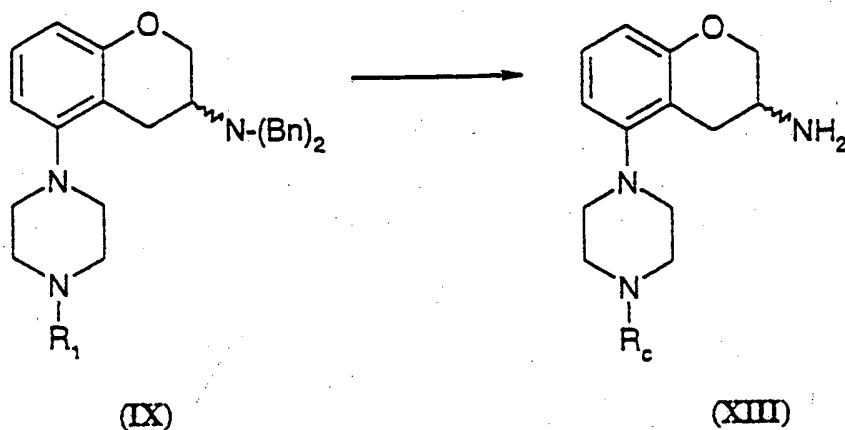
ve kterém R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, se může provádět

a) hydrogenací za použití katalyzátoru obsahujícího palladium, platinu, rhodium nebo nikl ve vhodném rozpouštědle, např. kyselině octové nebo ethanolu, a při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo

b) debenzylací ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, za přítomnosti mravenčanu amonného a Pd/C a při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku.

(viii) Konverze sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R_1 je vodík, na sloučeninu obecného vzorce XIII

29.06.00



ve kterém R_c označuje vhodnou chránicí skupinu, se může provádět

a) hydrogenací za použití katalyzátoru obsahujícího palladium, platinu, rhodium nebo nikl ve vhodném rozpouštědle, např. kyselině octové nebo ethanolu, a při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo

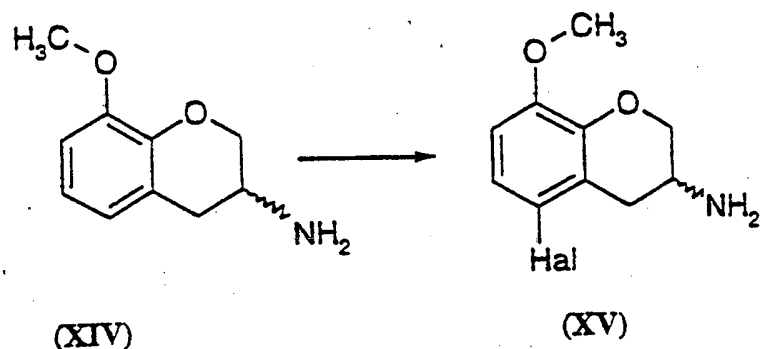
b) debenzylací ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, za přítomnosti mravenčanu amonného a Pd/C a při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku.

Uvedená reakce je následována ochráněním piperazinového kruhu ve vhodném rozpouštědle, např. methylenchloridu nebo chloroformu, pomocí příhodného chránicího činidla, např. di-terc.-butyldikarbonatu, s vhodnou bází, např. triethylaminem nebo K_2CO_3 , a při teplotě mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XIII.

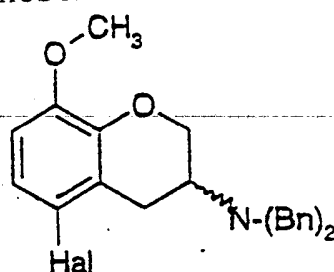
2. V případě, kde Y je NR_2CO a X je CH

(i) Halogenace sloučeniny obecného vzorce XIV, buď jako racemátu (popsáno v Thorberg S-O., Hall H., Åkesson C., Svensson K., Nilsson J. L. G., Acta Pharm.

Suec., 24(4), 169 - 182 (1987)) nebo jako enantiomeru

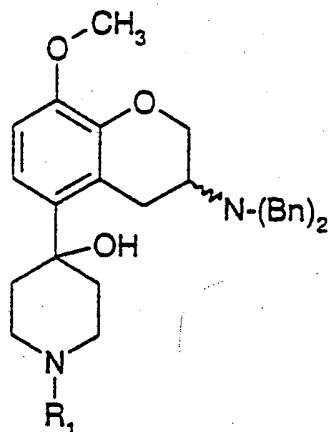


aby se získala sloučenina obecného vzorce XV, se může provádět aromatickou elektrofilní substitucí za použití vhodného halogenačního činidla, jako je Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl nebo SO_2Cl_2 . Reakce se může provádět za použití soli nebo báze sloučeniny obecného vzorce XIV v příhodném rozpouštědle, např. kyselině octové, směsi HCl /ethanol nebo vodě s nebo bez vhodné báze, např. octanu alkalického kovu, jako je octan sodný, a při reakční teplotě mezi -20°C a teplotou místnosti.



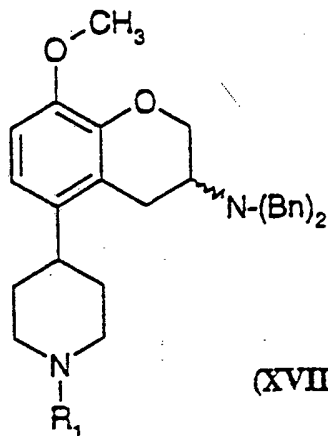
(ii) Benzylace sloučeniny obecného vzorce XV, buď jako racematu nebo enantiomeru, aby se získala sloučenina obecného vzorce XVI, se může provádět reakcí s vhodným benzylačním činidlem, např. benzylhalogenidem, jako je benzylbromid nebo benzylchlorid. Reakce se může provádět za použití soli nebo báze sloučeniny obecného vzorce XV ve vhodném rozpouštědle, např. N,N -dimethylformamidu, acetonu nebo acetonitrilu, s vhodnouází,

např. NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ nebo trialkylaminem, jako je triethylamin, při teplotě v rozmezí +20 °C až +150 °C. Přítomnost vhodného katalyzátoru, např. jodidu draselného nebo jodidu sodného, může zvýšit rychlost reakce.



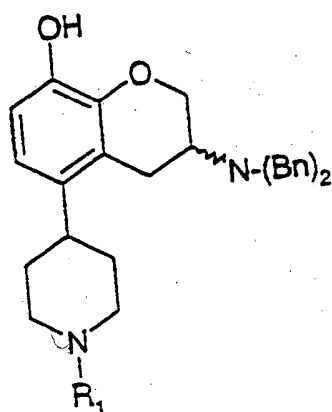
(XVII)

(iii) Konverze sloučeniny obecného vzorce XVI na sloučeninu obecného vzorce XVII, ve kterém R₁ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, se může provádět výměnou kov-halogen, v příhodném bezvodém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, za použití vhodného alkyllithia nebo kovu, např. butyllithia, lithia nebo hořčíkových třísek, následovanou působením pomocí příhodného piperidonu, jako je N-methyl-4-piperidin, a následným vhodným vypracováním. Reakce se může provádět při reakční teplotě v rozmezí od -78 °C do teploty místnosti.



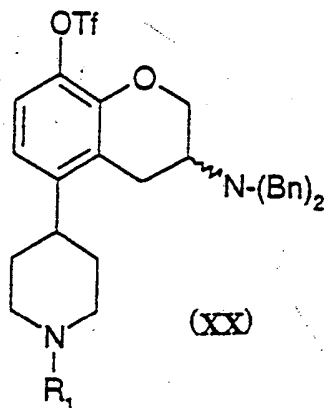
(XVIII)

(iv) Sloučenina obecného vzorce XVII se může redukovat na sloučeninu obecného vzorce XVII působením vhodného redukčního činidla, jako je borohydrid sodný a protonačního činidla, jako je CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ nebo HCOOH , v příhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo diethylether. Reakce se může provádět při reakční teplotě mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a teplotou zpětného toku.



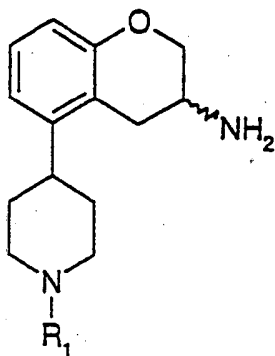
(XIX)

(v) Demethylace sloučeniny obecného vzorce XVIII, aby se získala sloučenina obecného vzorce XIX, se může provádět vystavením sloučeniny působení kyselého činidla, jako je vodná HBr , HI , směs $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$, BBr_3 , AlCl_3 a pyridin- HCl , nebo pomocí bazického nukleofilního činidla, jako je $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$ nebo $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}^-$ ve vhodném rozpouštědle. Vhodnými rozpouštědly mohou být methylenchlorid nebo chloroform a reakce může probíhat mezi $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $+60\text{ }^\circ\text{C}$.



(XX)

(vi) Konverze sloučeniny obecného vzorce XIX na sloučeninu obecného vzorce XX se může provádět pomocí sloučeniny, jako je anhydrid kyseliny trifluormethan-sulfonové ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo tetrachlormethan, za přítomnosti báze, jako je 2,4,6-kollidin, triethylamin nebo pyridin, při reakční teplotě v rozmezí od -78°C do teploty místnosti.



(XXI)

(vii) Konverze sloučeniny obecného vzorce XX na sloučeninu obecného vzorce XXI se může provádět

a) hydrogenací za použité katalyzátoru obsahujícího palladium, platinu, rhodium nebo nikl ve vhodném rozpouštědle, např. kyselině octové nebo ethanolu, a při reakční teplotě mezi $+20^{\circ}\text{C}$ a $+120^{\circ}\text{C}$, nebo

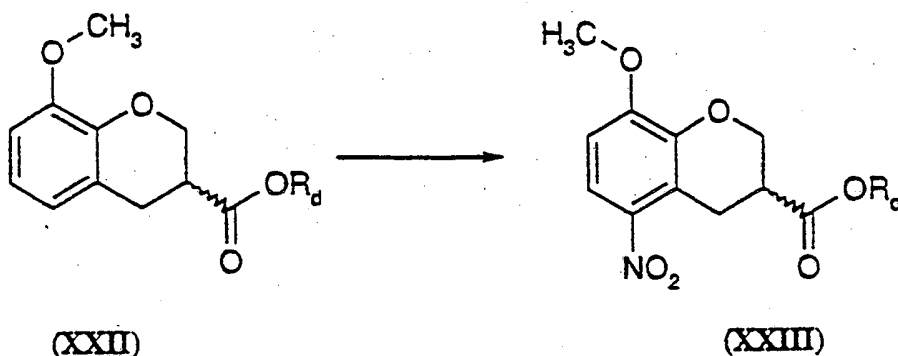
b) reakcí ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, za přítomnosti mravenčanu amonného a Pd/C a při reakční teplotě mezi $+20^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku.

3. V případě, ve kterém Y je CONR_2 a X je atom dusíku

(i) Nitrace sloučeniny obecného vzorce XXII buď jako racemátu, popsaná v Thorberg S-O., Hall H.,

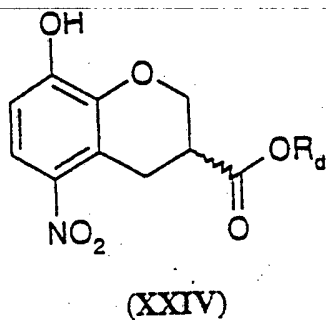
29.08.00

Åkesson C., Svensson K., Nilsson J. L. G., Acta Pharm. Suec., 24(4), 169 - 182 (1987), nebo jako enantiomeru, aby se získala sloučenina obecného vzorce XXIII,



ve kterém R_d je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, se může provádět aromatickou elektrofilní substitucí za použití vhodného nitračního činidla, jako je kyselina dusičná nebo kyselina dusičná a kyselina sírová ve vhodném rozpouštědle, např. kyselině octové, anhydridu kyseliny octové nebo vodě, při reakční teplotě mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou místnosti.

(ii) Demethylace sloučeniny obecného vzorce XXIII, aby se získala sloučenina obecného vzorce XXIV,

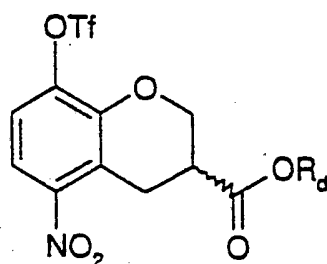


se může provádět tím, že se sloučenina vystaví působení kyselého činidla, jako je vodný HBr, HI, HBr/ CH_3COOH , BBr_3 , AlCl_3 a pyridin-HCl, nebo bázeckého nukleofilního činidla, jako je $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}^-$ nebo $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$. Vhodnými rozpouštědly mohou být methylenchlorid nebo chloroform a reakce může probíhat

mezi -78°C a $+60^{\circ}\text{C}$.

Během demethylace sloučeniny obecného vzorce XXIII může nastat hydrolýza esteru a kyselá funkční skupina pak může být převedena zpět na ester způsobem odborníci v oboru známými (viz T. W. Greene, Willey-Interscience, New York, 1991).

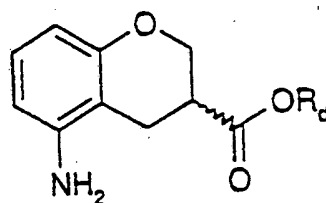
(iii) Konverze sloučeniny obecného vzorce XXIV na sloučeninu obecného vzorce XXV



(XXV)

se může provádět reakcí s aktivovaným trifluormethansulfonovým činidlem, např. anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové, ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, za přítomnosti vhodné báze, jako je triethylamin, pyridin nebo 2,4,6-kollidin, při reakční teplotě v rozmezí od -78°C do teploty místnosti.

(iv) Konverze sloučeniny obecného vzorce XXV na sloučeninu obecného vzorce XXVI se může provádět

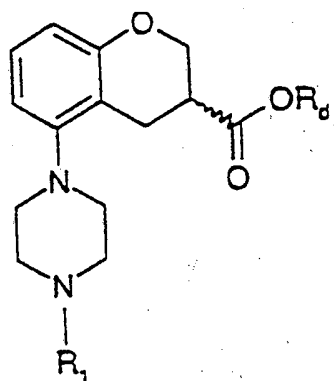


(XXVI)

a) hydrogenací za použité katalyzátoru obsahujícího palladium, platinu, rhodium nebo nikl ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, methanol nebo kyselina octová, a při reakční teplotě mezi +20 °C a +120 °C, nebo

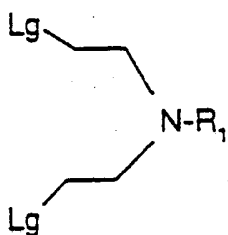
b) reakcí ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, za přítomnosti amoniumformátu a Pd/C a při reakční teplotě mezi +20 °C a teplotou zpětného toku.

(v) Konverze sloučeniny obecného vzorce XXVI na sloučeninu obecného vzorce XXVII



(XXVII)

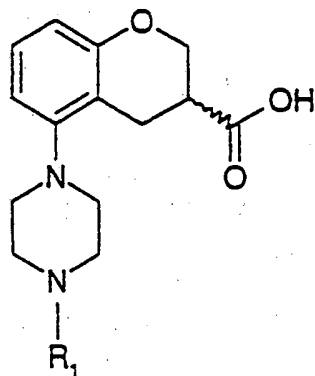
se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce XI,



(XI)

ve kterém Lg znamená odstupující skupinu, např. halogen jako je chlor nebo brom, nebo alkan- nebo arensulfonyloxyskupinu, jako je p-toluensulfonyloxyskupina, a R₁ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku

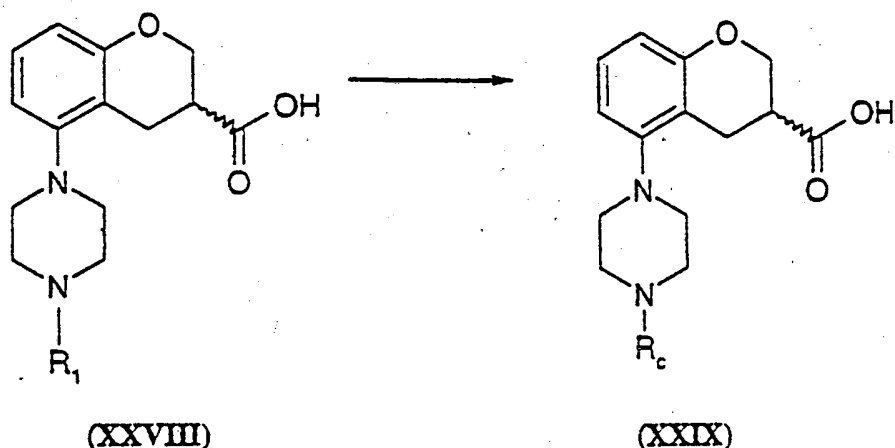
nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku. Způsob se může provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, buthanol, N,N-dimethylformamid, acetonitril nebo směs vody a acetonitrilu, s vhodnou bází, např. K_2CO_3 , $NaHCO_3$ nebo KOH, a reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Během cyklizační reakce sloučeniny obecného vzorce XXVI může nastat hydrolýza esteru.



(XXVIII)

(vi) Hydrolýza sloučeniny obecného vzorce XXVII se může provádět v kyselém prostředí za použití kyselin, jako je H_2SO_4 , HCl nebo HBr ve vhodném rozpouštědle, např. H_2O , ethanolu, methanolu, kyselině octové nebo jejich směsích při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku, nebo v zásaditém prostředí za použití bází, jako je NaOH nebo KOH ve vhodném rozpouštědle, např. vodě, ethanolu, methanolu nebo jejich směsích, při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku, což vede ke vzniku sloučeniny obecného vzorce XXVIII, kde R_1 je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.

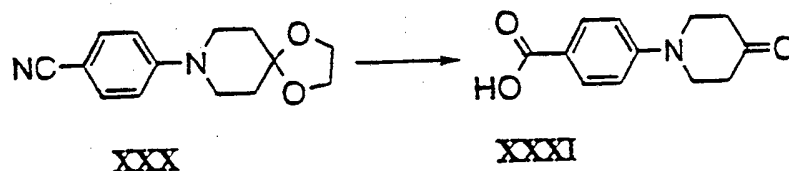
(vii) Je-li R_1 vodík, ochrana sloučeniny obecného vzorce XXVIII jako sloučeniny obecného vzorce XXIX, kde R_2 je chránicí skupina,



se může provádět reakcí s vhodným chránicím činidlem, jako je di-terc.-butyldikarbonat, ve vhodném rozpouštědle, např. methylenchloridu nebo chloroformu, s vhodnou bází, jako je triethylamin nebo K_2CO_3 , a při teplotě mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.

(i) Konverze sloučeniny vzorce XXX na sloučeninu vzorce XXXI se může provádět

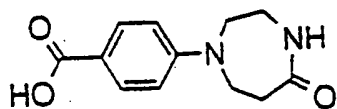


a) hydrolýzou nitrilu ve sloučenině obecného vzorce XXX ve vhodném rozpouštědle, jako je vodný methanol nebo vodný ethanol, za přítomnosti vhodné báze, jako je NaOH nebo KOH, při reakční teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku, následovaná

b) hydrolýzou výše vytvořeného amidu a ketalu za kyselých podmínek ve vhodném rozpouštědle, jako je vodný

methanol, vodný ethanol nebo voda, za přítomnosti vhodné kyseliny, jako je HCl nebo HBr, při reakční teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku.

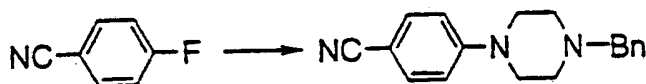
(ii) Konverze sloučeniny vzorce XXXI na sloučeninu vzorce XXXII



XXXII

se může provádět reakcí s vhodným azidem, jako je azid sodný, ve vhodné kyselině nebo směsi kyselin, jako je H_2SO_4 a kyselina octová, při reakční teplotě mezi $0\text{ }^{\circ}C$ a $+50\text{ }^{\circ}C$.

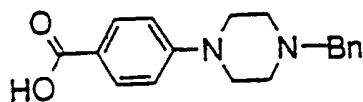
(iii) Konverze sloučeniny vzorce XXXIII na sloučeninu vzorce XXXIV



XXXIII

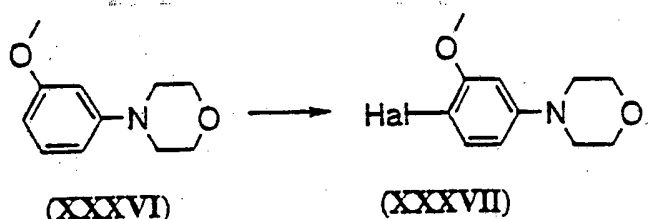
XXXIV

se může provádět reakcí s 1-benzylpiperazinem ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo acetonitril, za přítomnosti vhodné báze, jako je KOH nebo K_2CO_3 , při reakční teplotě mezi $+50\text{ }^{\circ}C$ a $+150\text{ }^{\circ}C$.



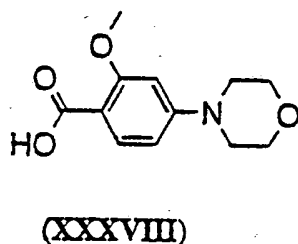
(XXXV)

(iv) Hydrolýza sloučeniny vzorce XXXIV na sloučeninu XXXV se může provádět za kyselých podmínek za použití kyselin, jako je H_2SO_4 , HCl nebo HBr , ve vhodném rozpouštědle, např. vodě, ethanolu, methanolu nebo jejich směsi, přičemž reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a $+100\text{ }^{\circ}C$, nebo za zásadických podmínek za použití zásad, jako je $NaOH$ nebo KOH , ve vhodném rozpouštědle, např. vodě, ethanolu, methanolu nebo jejich směsi, přičemž reakce může probíhat mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a $+100\text{ }^{\circ}C$.



(v) Halogenace sloučeniny vzorce XXXVI na sloučeninu vzorce XXXVII, kde Hal označuje brom, chlor nebo jod, se může provádět činidlem, jako je ICl nebo Br_2 , Cl_2 nebo SO_2Cl_2 , s vhodnou zásadou, jako je octan sodný, ve vhodném rozpouštědle, jako je kyselina octová, při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a $+50\text{ }^{\circ}C$.

(iv) Konverze sloučeniny vzorce XXXVII na sloučeninu vzorce XXXVIII



se může provádět výměnou kov-halogen, v příhodném bezvodém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo diethylether, za použití vhodného alkylolithia nebo kovu, např. butyllithia, lithia nebo hořčíkových třísek, následovanou tím,

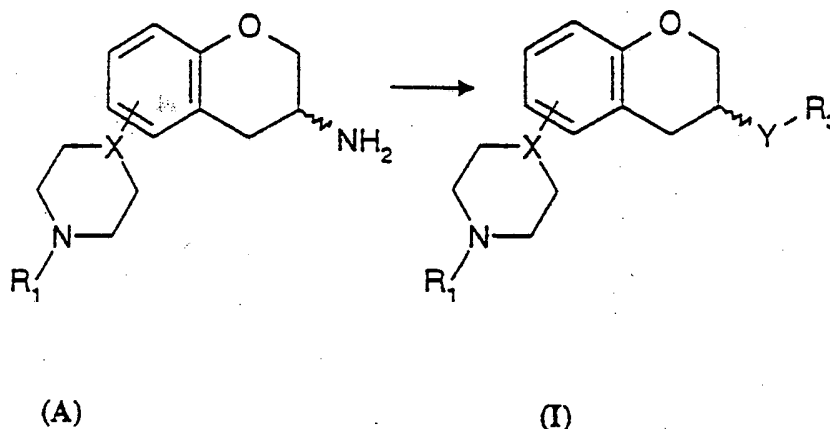
že se vystaví působení oxidu uhličitého při reakční teplotě mezi -78°C a teplotou místnosti.

Způsoby přípravy konečných produktů

Dalším předmětem tohoto vynálezu jsou způsoby A(i), A(ii), A(iii), B (i), B (ii) nebo C pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I

A(i)

acylací, v případě kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je NR_2CO , R_2 je vodík a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I uvedeného výše, sloučeniny obecného vzorce A,



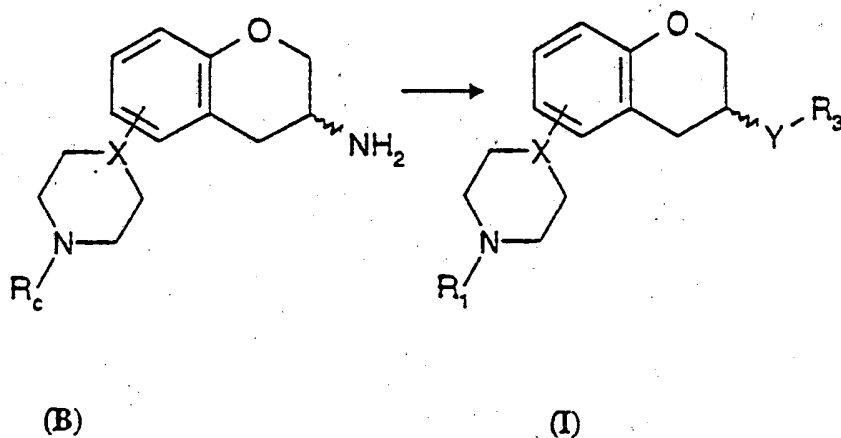
aktivovanou karboxylovou kyselinou $R_3\text{-COLg}_1$, kde Lg_1 je odstupující skupina, nebo za použití karboxylové kyseliny $R_3\text{-COOH}$ s aktivačním činidlem.

Acylace podle způsobu A(i) se tedy může provádět příhodnou aktivovanou karboxylovou kyselinou $R_3\text{COLg}_1$, kde R_3 má význam definovaný výše a Lg_1 je odstupující skupina, jako je halogen, např. chlor, ve vhodném rozpouštědle,

jako je methylenchlorid nebo chloroform, s vhodnou bází, např. trialkylaminem, jako je triethylamin, při teplotě mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku, nebo za použití karboxylové kyseliny R_3COOH , kde R_3 má význam definovaný výše, s aktivačním činidlem, např. N,N'-karbonyldiimidazolem, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem nebo chloridem kyseliny difenylfosfinové, s vhodnou bází, jako je N-methylmorfolin, ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, přičemž reakce se může provádět při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$,

A (ii)

acylací, v případě, kdy R_1 je vodík, Y je NR_2CO , R_2 je vodík, R_c je chránicí skupina a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, sloučeniny obecného vzorce B



s aktivovanou karboxylovou kyselinou $\text{R}_3\text{-COLg}_1$, kde Lg_1 je odstupující skupina, nebo za použití karboxylové kyseliny $\text{R}_3\text{-COOH}$ s aktivačním činidlem, následovanou odstraněním chránicí skupiny R_c .

Acylace podle způsobu A(ii) se tedy může provádět příhodnou aktivovanou karboxylovou kyselinou

R_3COLg_1 , kde R_3 má význam definovaný výše a Lg_1 je odštěpitelná skupina, jako je halogen, např. chlor, ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo chloroform, s vhodnou bází, např. trialkylaminem, jako je triethylamin, nebo za použití karboxylové kyseliny R_3COOH , kde R_3 má význam definovaný výše, s aktivačním činidlem, např. N,N'-karbonyldiimidazolem, N,N'-dicyklohexylkarbo-diimidem nebo chloridem kyseliny difenylfosfinové, s vhodnou bází, jako je N-methylmorfolin, ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, přičemž reakce se může provádět při teplotě mezi +20 °C a +150 °C, následovaná odstraněním chránicí skupiny R_c hydrolýzou ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo chloroform, pomocí vhodné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, při teplotě mezi +20 °C a + 60 °C,

A(iii)

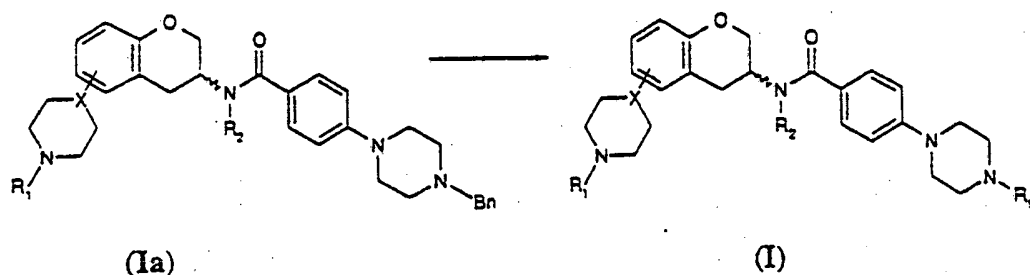
debenzylací, v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, X a R_2 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše a R_3 uvedený níže je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, $(CH_2)_mOH$, kde m je 2 až 6 nebo COR_8 , sloučeniny obecného vzorce Ia, následovanou:

a) hydrogenací

b) alkylací

c) alkylací a odstraněním chránicí skupiny nebo

d) acylací,



V případě, kdy R_3 je vodík, tedy může hydrogenace a) zmíněná výše být prováděna za použití katalyzátoru, jako je palladium, platina, rhodium nebo nikl, ve vhodném rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo ethanol, při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo reakcí ve vhodném rozpouštědle, jak je methanol, za přítomnosti mravenčanu amonného a Pd/C při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku.

V případě, kdy R_3 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, je debenzylace následována alkylací b) zmíněnou výše, za použití vhodného alkylačního činidla, jako je $R_1\text{-Lg}$, kde Lg je vhodná odstupující skupina, např. halogen, jako je chlor, brom nebo jod, nebo alkan- nebo arensulfonyloxyskupina, jako je p-toluensulfonyloxyskupina, a R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku. Reakce se může provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, aceton, acetonitril nebo tetrahydrofuran, s vhodnou bází, jako je K_2CO_3 , NaHCO_3 , NaOH nebo trialkylamin, jako je triethylamin. Reakce se může provádět při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo redukční alkylací pomocí sloučeniny $R_1\text{-CHO}$, kde R_1 je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo pomocí cyklického ketonu se 3 až

6 atomy uhlíku, za přítomnosti redukčního činidla, jako je kyanoborohydrid sodný nebo borohydrid sodný, nebo katalyticky pomocí H_2 a vhodného katalyzátoru obsahujícího palladium, platinu, rhodium nebo nikl, ve vhodném rozpouštědle, např. tetrahydrofuranu, dioxanu, methanolu nebo ethanolu. Donor protonu, jako je kyselina p-toluensulfonová, může být použit ke katalýze tvorby iminu/enaminu, přičemž úprava hodnoty pH do oblasti mírně kyselé pomocí příhodné kyseliny, jako je kyselina octová, může reakci urychlit.

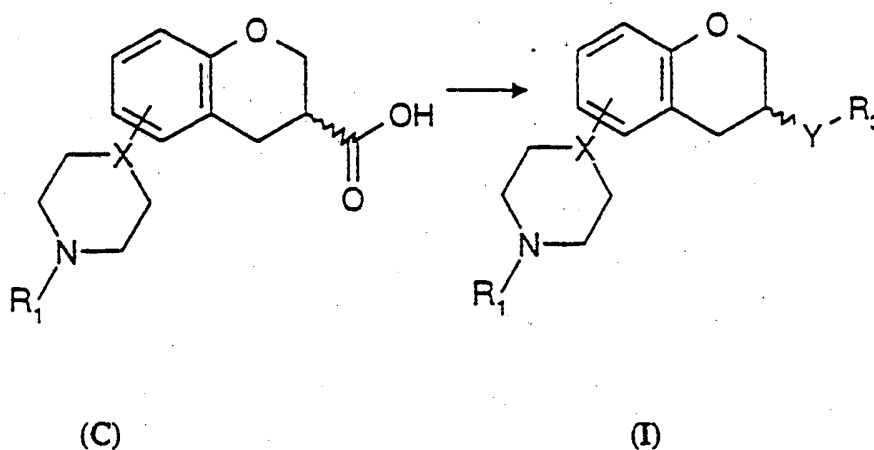
V případě, kdy R_9 je $(CH_2)_mOH$ a m je 2 až 6, je debenzylace následována alkylací c) zmíněnou výše za použití vhodného alkylačního činidla, jako je $BnO(CH_2)_mLg$, kde Lg je vhodná odstupující skupina, např. halogen, jako je chlor, brom nebo jod, nebo alkan- nebo arensulfonyloxyskupina, jako je p-toluensulfonyloxyskupina, a R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku. Reakce se může provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, aceton, acetonitril nebo tetrahydrofuran, s vhodnou bází, jako je K_2CO_3 , $NaHCO_3$, $NaOH$ nebo trialkylamin, jako je triethylamin a může se provádět při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a $+120\text{ }^{\circ}C$. Reakce je následována odstraněním chránicí skupiny, jako je benzylová skupina, hydrogenací za použití katalyzátoru, jako je palladium, platina, rhodium nebo nikl, ve vhodném rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo ethanol, při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a $+120\text{ }^{\circ}C$, nebo reakcí ve vhodném rozpouštědle, jak je methanol, za přítomnosti mravenčanu amonného a Pd/C při reakční teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}C$ a teplotou zpětného toku.

V případě, kdy R_9 je COR_8 , je debenzylace následována acylací d) zmíněnou výše za použití příhodné

aktivované karboxylové kyseliny, R_8COLg_1 , kde R_8 má význam definovaný výše a Lg_1 je odstupující skupina, jako je halogen, např. chlor, ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform nebo N,N-dimethylformamid, s vhodnou bází, např. trialkylaminem, jako je triethylamin, nebo za použití karboxylové kyseliny, R_6COOH , kde R_6 má význam definovaný výše, s aktivačním činidlem, např. N,N'-karbonyldiimidazolem, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem nebo chloridem kyseliny difenylfosfinové, s vhodnou bází, jako je N-methylmorfolin, ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, přičemž reakce se může provádět při teplotě mezi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$,

B(i)

reakcí, v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je $CONR_2$, X, R_2 a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, aktivované karboxylové kyseliny sloučeniny obecného vzorce C



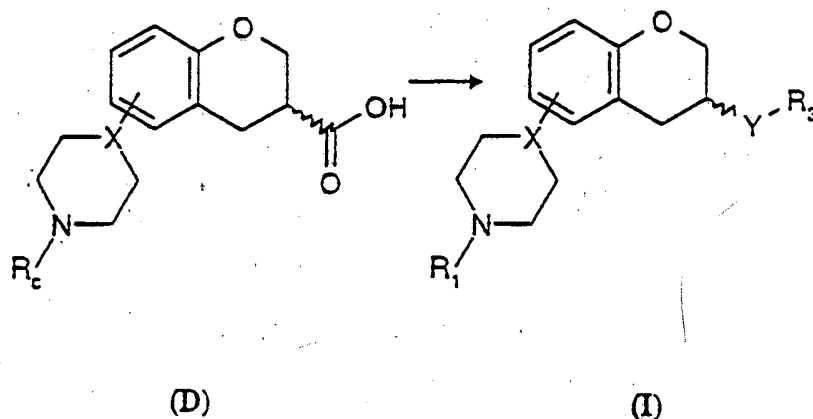
s anilinem nebo aminem NHR_2R_3 .

Konverze sloučeniny obecného vzorce C podle

způsobu B(i) se tedy může provádět aktivací kyselé funkce sloučeniny, jako halogenidu kyseliny, jako je chlorid kyseliny, nebo použitím aktivačního činidla, jako je N,N'-karbonyldiimidazol nebo N,N-dicyklohexylkarbodiimid, ve vhodném rozpouštědle, např. methylenchloridu, chloroformu, toluenu, N,N-dimethylformamidu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, což je následováno přidáním příhodného aminu nebo anilinu NHR_2R_3 , přičemž reakce může probíhat mezi 0 °C a +120 °C,

B(ii)

reakcí, v případě, kdy R_1 je vodík, Y je NR_2CO , R_c je chránicí skupina a X, R_2 a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, aktivované karboxylové kyseliny sloučeniny obecného vzorce D



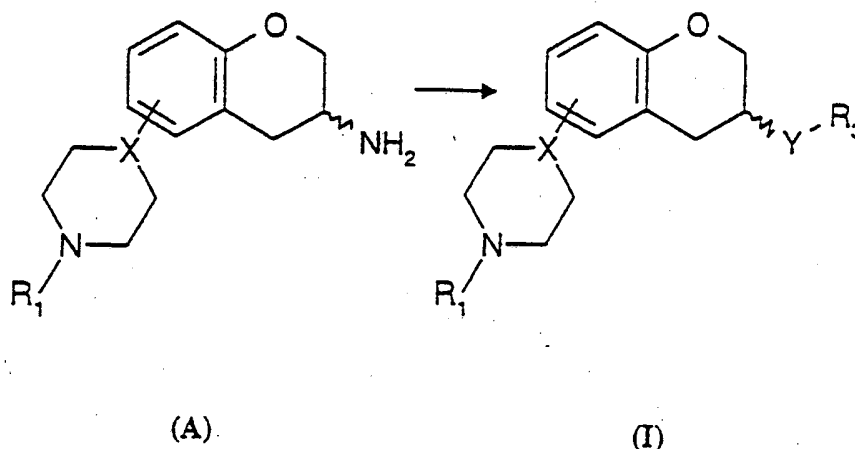
s anilinem nebo aminem NHR_2R_3 , načež následuje odstranění chránicí skupiny R_c .

Konverze sloučeniny obecného vzorce D podle způsobu B(ii) se tedy může provádět aktivací kyselé funkce sloučeniny, jako halogenidu kyseliny, jako je chlorid kyseliny, nebo použitím aktivačního činidla, jako je N,N'-karbonyldiimidazol nebo N,N-dicyklohexylkarbodiimid,

ve vhodném rozpouštědle, např. methylenchloridu, chloroformu, toluenu, N,N-dimethylformamidu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, což je následováno přidáním příhodného aminu nebo anilinu NHR_2R_3 , přičemž reakce může probíhat mezi 0°C a $+120^\circ\text{C}$, načež následuje odstranění chránicí skupiny R_c postupy známými odborníkovi v oboru, jako je hydrolýza ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo chloroform, pomocí vhodné kyseliny, např. kyseliny trifluoroctové, při teplotě mezi $+20^\circ\text{C}$ a $+60^\circ\text{C}$,

C

reakcí, v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je NR_2CONR_2 , R_2 je vodík a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, sloučeniny obecného vzorce A



s vhodným azidem za přítomnosti karboxylové kyseliny, R_3COOH .

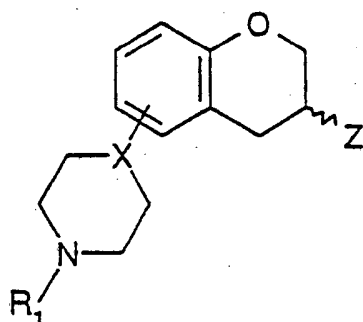
Reakce podle postupu C může tedy probíhat pomocí příhodného azidu, jako je difenylfosforylazid, za přítomnosti karboxylové kyseliny, R_3COOH , kde R_3 má význam definovaný výše, ve vhodném rozpouštědle, jako je

29.06.00

acetonitril, přičemž reakce se může provádět při teplotě mezi +20 °C a teplotou zpětného toku.

Meziprodukty

Dalším předmětem tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce



ve kterém

X je atom dusíku nebo CH,

Z je NH₂ nebo COOH,

R₁ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.

Vynález je ilustrován, nikoliv však omezen, následujícími pracovními příklady.

Příklady provedení vynálezu

Pracovní příklady

Příklad 1

(R)-3-N,N-Dibenzylamino-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

(R)-3-Amino-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran (2,6 g, 14 mmol), K_2CO_3 (7,0 g, 51 mmol), benzylbromid (6,0 g, 35 mmol) a katalytické množství jodidu draselného se pod atmosférou dusíku smíchají v acetonitrilu (100 ml). Reakční směs se udržuje při zpětném toku 72 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozdělí mezi diethylether a 2M roztok NH_3 . Vrstvy se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje diethyletherem. Etherové vrstvy se spojí a vysuší ($MgSO_4$). Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získal žlutý olejový odparek, který se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid), čímž se získá 3,2 g (64% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví: EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 359 (91, M^+). Hydrochloridová sůl se vysráží z diethyletheru při 0 °C a potom se rekrystaluje ze směsi ethanol/diethylether. Krystaly jsou hygroskopické a počínají tát při 100 °C a konečně roztají při teplotách mezi 118 a 120 °C, $[\alpha]_D^{21} -20^\circ$ ($c = 0,3$, methanol).

Příklad 2

(S)-3-N,N-Dibenzylamino-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle

29.05.00

postupu popsaného pro její odpovídající (R)-enantiomer:
 $[\alpha]^{21}_D$ (měřeno na volné bázi) $+116^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

Příklad 3

(R)-3-N,N-Dibenzylamino-5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

Hydrochlorid (R)-3-N,N-dibenzylamino-5-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (1,6 g, 4,0 mmol) se pod atmosférou dusíku rozpustí v methylenchloridu (40 ml) a roztok se ochladí na -70°C . Během 5 minut se po kapkách přidá roztok bromidu boritého (1,8 g, 7,3 mmol) v methylenchloridu (25 ml). Teplota se potom pomalu nechá dosáhnout 0°C a reakční směs se míchá přes noc. Reakční směs se opatrně za míchání vlije do nasyceného roztoku NaHCO_3 . Vrstvy se oddělí a vodná fáze se 3-krát extrahuje methylenchloridem. Organické vrstvy se spojí a vysuší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získal hnědavý olejový odparek, který se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent: methylenchlorid), čímž se získá 0,14 g (98% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví: $[\alpha]^{21}_D -94^\circ$ ($c = 0,1$, methanol), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 345 (100, M^+).

Příklad 4

(S)-3-N,N-Dibenzylamino-5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaného pro její odpovídající

(R)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D +109^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

Příklad 5

(R)-2-(3-N,N-Dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-5-yloxy)-2-methylpropanamid

(R)-3-N,N-Dibenzylamino-5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran (35,4 g, 100 mmol) se pod atmosférou dusíku rozpustí v bezvodém 1,4-dioxanu (350 ml). Po částech se přidá disperze hydridu sodného (60 až 65% v oleji, 5,33 g, 130 mmol). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. K tmavě zelenavému roztoku se přidá se 2-brom-2-methylpropanamid (17,9 g, 110 mmol, popsáný v Coutts, I. G. C., Southcott, M. R. J., Chem. Soc. Perkin Trans., I, 767-771 (1990)) a 3 hodiny se zahřívá ke zpětnému toku za míchání. Po ochlazení se přidá malé množství vody, roztok se slije a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozdělí mezi ethylacetat (350 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organická vrstva se vysuší ($MgSO_4$) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získal hnědavý odparek, který se chromatografuje na krátkém sloupci silikagelu (eluent: hexan/ethylacetat, 55:45), čímž se získá 27,6 g (64% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 132 až 134 °C, $[\alpha]^{22}_D -92^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 430 (6, M^+).

Příklad 6

(S)-2-(3-N,N-Dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-5-yloxy)-2-methylpropanamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaného pro její odpovídající

(R)-enantiomer: $[\alpha]_D^{21} + 99^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

Příklad 7

(R)-5-Amino-3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (31 ml) se pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku (R)-2-(3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-5-yloxy)-2-methylpropanamidu (31,0 g, 72,0 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (310 ml). Po částech se přidá hydrid sodný (60 až 65% v oleji, 5,76 g, 144 mmol). Reakční směs se zahřívá na 100 °C a 16 hodin se míchá. Směs se potom nechá ochladit a roztok se rozdělí mezi ethylacetat (500 ml) a 2N roztok NH_3 (300 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (150 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (MgSO_4) a odpaří ve vakuu, aby se získal hnědavý olej. Získaný materiál se rozpustí v ethanolu (400 ml). Přidá se 6M kyselina chlorovodíková (500 ml) a reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku při 85 °C. Po celonočním míchání se směs nechá ochladit na 35 °C, ethanolické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a do zbytkového vodného roztoku se přidá toluen. Směs se ochladí na ledu a za míchání se pomalu přidá roztok koncentrovaného NH_3 . Vytvoří se téměř nerozpustný materiál. Bázický dvoufázový systém se přenesse do dělicí nálevky a nerozpustný materiál se vystaví působení 2M roztoku NH_3 a ethylacetatu. Eventuálně se veškerý materiál rozpustí a spojí se s již získanou dvoufázovou směsí.

29.05.00

Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším dílem ethylacetatu. Spojené organické vrstvy se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získal hnědavý olej, který se vyčistí na krátkém sloupci silikagelu (eluent: hexan/ethylacetat, 80:20), čímž se získá 19,0 g (72% výtěžek) požadované sloučeniny jako světle žlutého oleje. Během stání v chladničce produkt pomalu krystaluje: t.t. 99 až 101 °C, $[\alpha]_D^{21} -131^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 344 (38, M^+).

Příklad 8

(S)-5-Amino-3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaneho pro její odpovídající (R)-enantiomer, $[\alpha]_D^{21} +123^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform). Analytický vzorek rekrystaluje ze směsi diethylether/petrolether: t.t. 101 až 103 °C.

Příklad 9

(R)-3-N,N-Dibenzylamino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

K roztoku (R)-5-amino-3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (2,86 g, 8,30 mmol) ve směsi 15% vody v acetonitrilu (120 ml) se za míchání přidá jodid sodný (69 mg, 0,42 mmol) a hydrochlorid N-methyl-bis(2-chlorethyl)aminu (3,20 g, 16,6 mmol). Čirý roztok se zahřívá ke zpětnému toku. Po 7 hodinách míchání se přidá NaHCO_3 (700 mg, 8,30 mmol) a reakční směs se míchá

29.06.00

dalších 11 hodin. Přidá se další díl NaHCO_3 (700 mg, 8,30 mmol), poté následuje kontinuální zahřívání ke zpětnému toku. Po 6 hodinách se přidá malý díl NaHCO_3 (350 mg, 4,15 mmol) a reakční směs se míchá dalších 6 hodin (30 hodin dohromady). Směs se ochladí na ledové lázni a za míchání se přidá 2M roztok NaOH (20 ml). Dvoufázový systém se 10 minut míchá, načež se rozpouštědla odpařují za sníženého tlaku dokud se neobjeví sraženina. Vodný odparek se extrahuje diethyletherem (150 ml), vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem (2 x 50 ml). Spojené etherové vrstvy se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 95,5:4,5 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 2,39 g (67% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvého oleje: $[\alpha]_D^{21}$ -45° ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 427 (0,3, M^+).

Příklad 10

(S)-1-(3-N,N-Dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-5-yl)-4-methylpiperazin-2,6-dion

K disperzi kyseliny N-methyliminodioctové (6,90 g, 46,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (575 ml) se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol (15,2 g, 93,9 mmol) a směs se pod atmosférou dusíku 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Během 0,5 hodiny se za míchání přidá roztok (S)-5-amino-3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (15,0 g, 42,7 mmol) v tetrahydrofuranu (120 ml). Reakční směs se 28 hodin zahřívá ke zpětnému toku, potom se nechá ochladit a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí na krátkém sloupci silikagelu (eluent:

29.05.00

methylenchlorid a ethylacetat), čímž se získá 14,1 g (71% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žluté tuhé látky: t.t. $>60^{\circ}\text{C}$ (slinutí), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +89^{\circ}$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 455 (8, M^+).

Příklad 11

(S)-3-N,N-Dibenzylamino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

K míchanému roztoku (S)-1-(3-N,N-dibenzylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-5-yl)-4-methylpiperazin-2,6-dionu (25,4 g, 55,8 mmol) v bezvodém diethyletheru (800 ml se po částech přidá lithiualuminumhydrid (9,30 g, 246 mmol). Reakční směs se pod atmosférou dusíku 6,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Směs se ochladí (ledová lázeň) a přidá se voda (10 ml), načež následuje přidání 15% vodného roztoku NaOH (10 ml) a dalšího dílu vody (30 ml). Sraženina se odfiltruje a promyje se několika díly teplého tetrahydrofuranu. Organické vrstvy se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 95:5 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 13,6 g (57% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žlutého oleje: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +63^{\circ}$ ($c = 1,0$, methanol), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 427 (5, M^+).

Příklad 12

(R)-3-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

29.05.00

K roztoku (R)-3-N,N-dibenzylamino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (2,34 g, 5,47 mmol) v bezvodém methanol (100 ml) se pod atmosférou dusíku přidá palladium (10%) na aktivním uhlí (0,86 g) a mravenčan amonný (2,76 g, 43,8 mmol). Reakční směs se za míchání přes noc zahřívá na 50 °C. Roztok s zfiltruje přes Celite^(R) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozdělí mezi 2M roztok NH₃ (20 ml) a ethylacetat (100 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (3 x 50 ml). Spojené organické fáze se vysuší (Na₂SO₄) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získalo 1,21 g (90% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žlutého oleje: $[\alpha]^{21}_D +15^\circ$ (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 247 (6, M⁺).

Příklad 13

(S)-3-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaného pro její odpovídající

(R)-enantiomer: $[\alpha]^{21}_D -15^\circ$ (c = 1,0, chloroform).

Příklad 14

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-morfolinobenzamid

Roztok kyseliny 4-morfolinobenzoové (380 mg, 1,83 mmol, popsaná v Degutis, J., Rasteikiene, L.,

29.05.00

Degutiene, A. Zh. Org. Khim., 14(10), 2060-2064 (1978)) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (310 mg, 1,92 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (12 ml) se 30 minut míchá při 75 °C. Směs se nechá ochladit, načež se přidá roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (430 mg, 1,74 mmol) v N,N-dimethylformamidu (8 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 dny. Přidá se další díl 1,1'-karbonyldiimidazolu (57 mg, 0,35 mmol) a směs se míchá další 3,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 93:7 + 0,5 % NH₃), čímž se získá 513 mg (68% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 210 až 212 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -145° (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 436 (65, M⁺).

Příklad 15

(R)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-morfolinobenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaného pro její odpovídající

(S)-enantiomer: $[\alpha]_D^{21}$ +145° (c = 1,0, chloroform).

Příklad 16

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-piperidinobenzamid

Suspenze kyseliny 4-piperidinobenzoové (276 mg, 1,35 mmol, popsaná v Weringa, W. D., Janssen, M. J., Recl.

29.05.00

Trav. Chim. Pays-Bas, 87(12), 1372-1380 (1968)) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (229 mg, 1,41 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (11 ml) se umístí na olejovou lázeň při 75 °C. Po 45 minutách míchání se směs nechá vychladnout. Přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (317 mg, 1,28 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a při teplotě místnosti se 40 hodin míchá. Přidá se další díl 1,1'-karbonyldiimidazolu (83 mg, 0,51 mmol) a reakční směs se míchá 3 dny. V tomto čase není reakce ukončena a přidá se konečné množství 1,1'-karbonyldiimidazolu (42 mg, 0,25 mmol). Reakční směs se zahřívá 3 hodiny na 50 °C, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % NH₃), čímž se získá 202 mg (36% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 178 až 180 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -159° (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 434 (35, M⁺).

Příklad 17

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-butoxybenzamid

Roztok kyseliny 4-butoxybenzoové (650 mg, 3,35 mmol) v thionylchloridu (13 ml) se 15 minut zahřívá na 50 °C, načež se směs nechá dosáhnout teploty místnosti. Přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se získá jako hnědavý olej. Díl chloridu kyseliny (150 mg, 0,705 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (5 ml) a přidá se k roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-

-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (159 mg, 0,643 mmol) a triethylaminu (134 μ l, 0,960 mmol) v bezvodém methylenchloridu (20 ml) chlazeném na ledu. Ledová lázeň se odstraní a teplota se nechá dosáhnout teploty místnosti. Reakční směs se promyje nasyceným roztokem NaHCO_3 (10 ml), vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 200 mg (74% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 192-193,6 °C, $[\alpha]_D^{22} -114^\circ$ (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 423 (52, M^+).

Příklad 18

(R)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-butoxybenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje postupem popsaného pro její odpovídající (S)-enantiomer: $[\alpha]_D^{21} +104^\circ$ (c = 1,0, chloroform).

Příklad 19

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethylbenzamid

Směs kyseliny 4-trifluormethylbenzoové (195 mg, 1,02 mmol) v thionylchloridu (5 ml) se 20 minut zahřívá na 50 °C a potom 10 minut na teplotu zpětného toku. Směs se nechá vychladnout, načež se přebytek thionylchloridu odpaří ve vakuu a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se potom rozpustí v bezvodém methylen-

chloridu (5 ml) a za míchání se přidá k roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (230 mg, 0,930 mmol) a triethylaminu (194 μ l, 1,39 mmol) v bezvodém methylenchloridu (20 ml) chlazeném na ledové lázni. Reakční směs se nechá dosáhnout teploty místnosti a promyje se nasyceným roztokem NaHCO_3 . Po vysušení (MgSO_4) a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá surový produkt, který se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % konc. NH_3). Tento postup poskytne 214 mg (55% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 212 až 214 °C, $[\alpha]_D^{22} -73^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 419 (100, M^+).

Příklad 20

(R)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje postupem popsaného pro její odpovídající (S)-enantiomer:

$[\alpha]_D^{21} +74^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

Příklad 21

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,4-dimethoxybenzamid

Roztok kyseliny 2,4-dimethoxybenzoové (185 mg, 1,01 mmol) v thionylchloridu (5 ml) se 15 minut zahřívá na 55 °C. Přebytek thionylchloridu se odpaří ve vakuu a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se potom rozpustí v bezvodém methylenchloridu (5 ml) a za

29.05.00

míchání se přidá k roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (228 mg, 0,920 mmol) v bezvodém methylenchloridu (20 ml) chlazenému na ledu. Sražený produkt se rozpustí přidáním triethylaminu (193 μ l, 1,38 mmol), aby se získal čirý, světle žlutý roztok. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Směs se promyje nasyceným roztokem NaHCO_3 , vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5% konc. NH_3), čímž se získá 268 mg (71% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako oleje: $[\alpha]_D^{21} -91^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform): EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 411 (4, M^+). Báze (238 mg, 0,578 mmol) se pod atmosférou dusíku rozpustí v bezvodém diethyletheru (10 ml) a ochladí se na ledové lázni. Po kapkách se za míchání přidá roztok HCl v diethyletheru (3M, 0,5 ml) a naředí se diethyletherem (5 ml). Hydrochloridová sůl se zfiltruje, promyje diethylether a vysuší ve vakuu, čímž se získá 187 mg (69% výtěžek) produktu jako bílého prášku: t.t. větší než 44°C (slinutí).

Příklad 22

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-N,N-diethylaminobenzamid

Roztok kyseliny 4-diethylaminobenzoové (189 mg, 0,978 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (166 mg, 1,02 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 45 minut míchá při 75°C . Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (230 mg, 0,930 mmol) v N,N-dimethylformamidu

29.08.00

(8 ml). Reakční směs se při teplotě místnosti míchá 7 dní. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % NH_3), čímž se získá 234 mg (60% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 218 až 219,6 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -178^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 422 (29, M^+).

Příklad 23

(R)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-N,N-diethylaminobenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se syntetizuje podle postupu popsaného pro její odpovídající

(S)-enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +172^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

Příklad 24

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-furan-2-karboxamid

K míchanému roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (230 mg, 0,930 mmol) a triethylaminu (194 μl , 1,39 mmol) v bezvodém methylenchloridu (10 ml) chlazenému na ledu se pod atmosférou dusíku přidá 2-furoylchlorid (101 μl , 1,02 mmol). Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se nechá dosáhnout teploty místnosti. Směs se promyje 2M roztokem NH_3 , vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí na chromatotronu (zrychlená chromatografie na tenké vrstvě, eluent: chloroform/ethanol, 92:8+

0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 249 mg (79% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. větší než $50\text{ }^\circ\text{C}$ (slinutí), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -83^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 341 (52, M^+).

Příklad 25

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-N,N-dimethylaminobenzamid

Roztok kyseliny 4-dimethylaminobenzoové (190 mg, 1,15 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (205 mg, 1,26 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 35 minut míchá při $75\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (271 mg, 1,10 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 dny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % NH_3), čímž se získá 292 mg (67% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 248 až $250\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -175^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 394 (46, M^+).

Příklad 26

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-pyrrol-2-karboxamid

Směs 1,1'-karbonyldiimidazolu (360 mg, 1,85 mmol) a kyseliny pyrrol-2-karboxylové (225 mg, 2,03 mmol)

29.08.00

v bezvodém N,N-dimethylformamidu (8 ml) se 45 minut míchá při 75 °C. Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (457 mg, 1,85 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml). Reakční směs se pod atmosférou dusíku 7 dní míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se extrahuje diethyletherem (50 ml) a vodou (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje dalším dílem diethyletheru (50 ml). Spojené etherové vrstvy se vysuší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 90:10 + 0,5 % konc. NH₃), čímž se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako olej. Odpařením s diethyletherem se získá 300 mg (48% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jaké bílého prášku: t.t. větší než 96 °C (slinutí), $[\alpha]_D^{21} -82,8^\circ$ (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 340 (10, M⁺).

Příklad 27

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-5-methylpyridin-3-karboxamid

Roztok kyseliny 5-methylnikotinové (141 mg, 1,03 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (183 mg, 1,13 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 55 minut míchá při teplotě 75 °C. Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (232 mg, 0,94 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 28 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 87:13 + 0,5 % NH₃). Produkt je

29.05.00

kontaminován velkým množstvím imidazolu, který se může odstranit následujícím postupem: Směs se rozpustí v diethyletheru (100 ml), promyje se vodou (2 x 20 ml) a vystaví se působení roztoku chloridu sodného (10 ml). Etherová vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získalo 119 mg (35% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. větší než 68°C (slinutí), $[\alpha]_D^{21} -82^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 366 (21, M^+).

Příklad 28

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,4-bis(trifluormethyl)benzamid

Roztok kyseliny 2,4-bis(trifluormethyl)benzoové (195 mg, 0,755 mmol) v thionylchloridu (4 ml) se 45 minut zahřívá na 55°C . Přebytek thionylchloridu se odpaří ve vakuu a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se potom rozpustí v bezvodém methylenchloridu (5 ml) a za míchání se přidá k roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (170 ml, 0,687 mmol) a triethylaminu (144 μl , 1,03 mmol) v bezvodém methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se nechá přes noc při teplotě místnosti a promyje se 2M roztokem NH_3 (10 ml), načež následuje díl roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 100 mg (30% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku: t.t. 202 až 203°C , $[\alpha]_D^{21} -51^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 487 (16, M^+).

Příklad 29

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-hydroxy-4-methoxybenzamid

Roztok kyseliny 4-methoxy-2-acetoxybenzoové (232 mg, 1,10 mmol, popsané v Schonhofer, F., Ber. Deutsch. Chem. Ges. 84, 13 (1954)) v thionylchloridu (5 ml) se 30 minut zahřívá na 55 °C. Přebytek thionylchloridu se odpaří ve vakuu a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se potom rozpustí v bezvodém methylenchloridu (5 ml) a přidá se k míchanému roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (248 mg, 1,00 mmol) a triethylaminu (210 μ l, 1,50 mmol) v bezvodém methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2,5 hodiny, načež se promyje nasyceným roztokem NaHCO₃, vysuší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v absolutním ethanolu (20 ml) a přidá se koncentrovaný roztok NH₃ (5 ml). Směs se přes noc míchá. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % konc. NH₃), čímž se získá 120 mg (33% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. větší než 80 °C (slinutí), $[\alpha]_D^{21}$ -92° (c = 1,0, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 397 (27 M⁺).

Příklad 30

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethoxybenzamid

Směs kyseliny 4-trifluormethoxybenzoové (254 mg, 1,23 mmol) v thionylchloridu (5 ml) se 25 minut zahřívá na 60 °C. Přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a odparek se odpaří se dvěma díly toluenu. Chlorid kyseliny se potom rozpustí v bezvodém methylenchloridu (5 ml) a přidá se k míchanému roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (277 mg, 1,12 mmol) a triethylaminu (234 μ l, 1,68 mmol) v methylenchloridu (10 ml). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a promyje se nasyceným roztokem NaHCO_3 , organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 92:8 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 248 mg (51% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 192 až 193 °C, $[\alpha]_D^{21} -75^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 435 (6, M^+).

Příklad 31

Kyselina 4-(4-piperidon-1-yl)benzoová

Roztok 2M NaOH (10 ml), 4-(8-aza-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)benzonitrilu (820 mg, 3,36 mmol, popsáno v Taylor E. C., Skotnicki J. S., *Synthesis*, **8**, 606-608 (1981)) a ethanolu (7,5 ml) se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Externí zahřívání se přerušuje a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Ethanolické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se okyselí na hodnotu pH 4 pomocí 2M HCl, načež následuje extrakce ethylacetatem (50 ml). Vrstvy se oddělí a hodnota pH se upraví na 6 pomocí 2M roztoku NaOH, načež následuje další extrakce ethylacetatem (50 ml). Spojené organické vrstvy

29.05.00

se odpaří ve vakuu a tuhý odparek se rozpustí v 6M HCl (10 ml). Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá na 75 °C a potom přes noc na 55 °C. Teplota se na 2 hodiny zvýší na 75 °C a reakční směs se potom nechá ochladit. Hodnota pH se upraví na 4 a roztok se extrahuje ethylacetatem (50 ml). Vrstvy se oddělí a při hodnotě pH 5 se provede další extrakce, spojené organické vrstvy se vysuší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt se rekrystaluje z ethylacetatu, čímž se získá 300 mg (41% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví as žlutavých krystalů: t.t. větší než 215 °C (slinutí), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 219 (100, M⁺).

Příklad 32

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-piperidon-1-yl)benzamid

Roztok 1,1'-karbonyldiimidazolu (116 mg, 0,716 mmol) a kyseliny 4-(4-piperidon-1-yl)benzoové (150 mg, 0,683 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 50 minut míchá při 75 °C. Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (161 mg, 0,651 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 8 dní. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 90:10 + 0,5 % konc. NH₃), čímž se získá 54 mg (19% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 222 až 225 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{22}$ -136° (c = 0,30, chloroform), TSPMS (70 eV) m/z 4,49 (M+1).

Příklad 33

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-morfolinobenzen-sulfonamid

K roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (120 mg, 0,485 mmol) v bezvodém methylenchloridu (10 ml) se přidá triethylamin (81 μ l, 0,582 mmol) a 4-(4-morfolinyl)benzen-sulfonyl-chlorid (140 mg, 0,534 mmol, popsáno v Galliani, G., evropská patentová přihláška EP 335 758 (1989), Chem. Abstr., 112, 98374d [125393-22-8] (1990)). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny, promyje se 2M roztokem NH_3 , vysuší (MgSO_4) a odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 90:10 + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 141 mg (61% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. větší než 100 °C (slinutí), $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 472 (56, M^+).

Příklad 34

Kyselina 4-(hexahydro-1,4-diazepin-5-on-1-yl)benzoová

Roztok kyseliny 4-(piperidon-1-yl)benzoové (281 mg, 1,28 mmol), koncentrované kyseliny octové (2 ml) a koncentrované H_2SO_4 (1 ml) se ochladí na 5 °C. Přidá se azid sodný (92 mg, 1,41 mmol) a reakční směs se 42 hodin míchá při 7 °C. Přidá se 2M roztok NaOH , aby se hodnota pH upravila na 5, a výsledná sraženina se zfiltruje a promyje několika díly ledově studené vody. Sušením ve vakuu se získá 272 mg (91% výtěžek) sloučeniny pojmenované v

29.05.00

záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 285 až 286 °C, EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 234 (66, M⁺).

Příklad 35

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(hexahydro-1,4-diazepin-5-on-1-yl)benzamid

Roztok 1,1'-karbonyldiimidazolu (151 mg, 0,934 mmol) a kyseliny 4-(hexahydro-1,4-diazepin-5-on-1-yl)benzoové (219 mg, 0,934 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (7 ml) se 55 minut míchá při 75 °C. Směs se nechá ochladit a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (210 mg, 0,85 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3,5 ml). Reakční směs se 14 dní míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 90:10 + 1 % konc. NH₃). Produkt se krystaluje ze směsi chloroform, ethanol a ethylacetat, čímž se získá 84 mg (21% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílých krystalů: t.t. 244 až 247 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{21}$ -148° (c = 0,50, chloroform), TSPMS (70 eV) m/z 464 (M+1).

Příklad 36

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-N'-(4-morfolino)fenylmočovina

K míchanému roztoku kyseliny 4-morfolinobenzoové (126 mg, 0,606 mmol) a (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (150 mg, 0,606

mmol) v acetonitrilu (5 ml) se přidá difenylfosforylazid (131 μ l, 0,606 mmol). Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a potom se přes noc nechá ochladit na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozdělí mezi ethylacetat a 2M roztok NH_3 . Organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 90:10+ 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 100 mg (36% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. větší než 118 °C (slinutí), $[\alpha]_D^{21}$ -71° (c = 0,5, chloroform): MSTSP 452 (M+1).

Příklad 37

4-Brom-3-methoxymorfolinobenzen

K míchané suspenzi 4-(3-methoxyfenyl)morfolinu (1,54 g, 7,97 mmol, popsané v Skowronska-Ptasinska M., Verboon W., Reinhoudt D. N., J. Org. Chem., 50(15), 2690-2698 (1958)) a octanu sodného (0,784 g, 9,56 mmol) v 1,4-dioxanu (100 ml) se během 45 minut přidá a 0,25M roztok bromu v 1,4-dioxanu (35,0 ml, 8,77 mmol). Přidá se další díl roztoku bromu (15,0 ml, 4,00 mmol) a octanu sodného (0,523 g, 6,38 mmol) a reakční směs se přes noc zahřívá na 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek rozdělí mezi diethylether (100 ml) a 2M roztok NH_3 . Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem (50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se zfiltruje přes sloupec silikagelu (eluent: chloroform/ethanol, 1:1 + 1,5 % konc. NH_3) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a 2M roztok NH_3 . Po vysu-

29.05.00

šení (MgSO_4) organické vrstvy a odstranění rozpouštědla ve vakuu se získá oranžový olej, který se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: methylenchlorid + 0,5 % konc. NH_3), čímž se získá 450 mg (21% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 103,5 až 104,5 °C, EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 273/271 (56/56, M^+).

Příklad 38

Kyselina 2-methoxy-4-morfolinobenzoová

K míchanému roztoku 4-brom-3-methoxy-1-morfolinobenzenu (104 mg, 0,382 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (3 ml) o teplotě -78 °C se pod atmosférou dusíku pomalu přidá n-butyllithium (1,3M roztok v hexanech, 325 μl , 0,420 mmol). Chladicí prostředí se nahradí ledovou lázní a směs se 5 minut míchá. Po ochlazení znovu na -78 °C se roztokem probublává oxid uhličitý, vznikající odpařováním suchého ledu. Vytvoří se sraženina a reakční směs se nechá dosáhnout teploty místnosti. Přidá se diethylether a voda. Směs se extrahuje, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se okyselí na hodnotu pH 4. Tmavě modrý vodný roztok se několikrát extrahuje diethyletherem a ethylacetatem při hodnotách pH 4 až 6. Spojené organické vrstvy se vysuší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 60 mg (66% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 158 až 160 °C, EIMS m/z (relativní intenzita) 237 (100, M^+).

Příklad 39

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzo-

pyran-3-yl]-2-methoxy-4-morfolinobenzamid

K míchanému roztoku 1,1'-karbonyldiimidazolu (222 mg, 1,37 mmol) a kyseliny 2-methoxy-4-morfolinobenzoové (176 mg, 0,740 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml) se 2 hodiny zahřívá na 75 °C a potom se nechá ochladit. Přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (183 mg, 0,740 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (4 ml). Reakční směs se 5 dní míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozdělí mezi ethylacetat (50 ml) a 2M roztok NH₃ (15 ml). Organická vrstva se vysuší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém (eluent: chloroform/ethanol, 93:7 + 0,5 % konc. NH₃), čímž se získá 113 mg (30% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé pěny: $[\alpha]_D^{21}$ -141° (c = 0,5, chloroform), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 466 (20, M⁺).

Příklad 40

4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzonitril

K roztoku 4-fluorbenzonitrilu (3,0 g, 25 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidá 1-benzylpiperazin (4,3 ml, 25 mmol) a uhličitan draselný (3,4 g, 25 mmol). Reakční směs se 13 hodiny míchá při 120 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozdělí mezi ethylacetat (100 ml) a vodu (15 ml). Vodná fáze se extrahuje ethylacetatem (30 ml) a spojené organické fáze se 2-krát promyje roztokem chloridu sodného (10 ml) a vysuší (MgSO₄). Odpařením rozpouštědla se získá 7,6 g surového produktu. Vyčištěním odparku na sloupci silikagelu z použití směsi

ethylacetat/methylenchlorid (1:9) jako eluentu se získá 4,0 g (59% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 104 až 105 °C, EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 277 (20, M⁺).

Příklad 41

Kyselina 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzoová

4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)benzonitril (4,0 g, 15 mmol) se rozpustí v ledové kyselině octové (40 ml), a přidá se 6M kyselina chlorovodíková (50 ml) a reakční směs se 17 hodin míchá při teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se suspenduje ve vodě (10 ml) a hodnota pH se upraví na 3 přidáním 2M roztoku hydroxidu sodného (35 ml). Suspenze se 2 hodiny míchá při teplotě 50 °C, ochladí a sraženina se zfiltruje a vysuší ve vakuu, aby se získalo 4,1 g surového produktu. Tuhá látka se rozdělí mezi methylenchlorid (40 ml) a vodu (220 ml) s 2M hydroxidem sodným (8 ml). Vodná fáze se promyje methylenchloridem (40 ml) a hodnota pH se upraví na 5 pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se ochladí, sraženina se zfiltruje a vysuší ve vakuu, aby se získalo 1,6 g (38% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví: t.t. 226 °C (rozklad), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 296 (44, M⁺).

Příklad 42

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzamid

Suspenze kyseliny 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-

benzoové (1,3 g, 4,2 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (740 mg, 4,2 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se 1,5 hodiny zahřívá na 75 °C. Reakční směs se ochladí na 50 °C a přidá se roztok (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (1,0 g, 4,0 mmol). Roztok se 20 hodin míchá při teplotě 50 °C a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 3,5 g surového produktu. Vyčištěním chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroform/methanol/koncentrovaný amoniak 95:5:0,5 jako eluentu se získá 1,7 g (80% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žluté tuhé látky: t.t. větší než 85 °C (slinutí), TSPMS m/z (relativní intenzita) 526 (100, M+1), $[\alpha]^{22}_D$ -130° (c = 1,0, chloroform).

Příklad 43

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(piperazin-1-yl)benzamid

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzamid (1,7 g, 3,2 mmol) se rozpustí v methanolu (100 ml). Přidá se palladium (10%) na aktivním uhlí (510 mg) a mravenčan amonný (1,6 g, 26 mmol) a reakční směs se 19 hodin míchá při 50 °C. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, aby se získalo 1,3 g (92% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako světle žluté tuhé látky: t.t. větší než 102 °C (slinutí), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 435 (8, M⁺), $[\alpha]^{22}_D$ -102° (c = 0,15, chloroform).

Příklad 44

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzamid

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(piperazin-1-yl)benzamid (460 mg, 1,0 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a přidá se acetylchlorid (82 μ l, 1,2 mmol). Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozdělí mezi methylenchlorid (80 ml) a 2M roztok NaOH (10 ml). Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného (5 ml) a vysuší (MgSO_4). Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá 660 mg surového produktu. Vyčištěním sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi chloroform/ethanol (nasycen amoniakem) 15:1 jako eluentu se získá 330 mg (66% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví bílé tuhé látky: t.t. 88 °C (rozklad), EIMS(70 eV) m/z (relativní intenzita) 477 (3, M^+), $[\alpha]^{25}_D$ -138° (c = 1,05, chloroform).

Příklad 45

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(morfolinokarbonyl)benzamid

Kyselina 4-(morfolinokarbonyl)benzoová (100 mg, 0,43 mmol, popsaná v J. Med. Chem., 37(26), 4538-4554 (1994)) a 1,1'-karbonyldiimidazol (76 mg, 0,47 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (3 ml) a 3,5 hodiny se zahřívá na 75 °C. Přidá se další 1,1'-karbonyldiimidazol (36 mg, 0,22 mol) a roztok se míchá 30 minut. Přidá se (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihdropyran-2H-1-benzopyran (100 mg, 0,40 mmol) rozpuštěný v N,N-dimethylformamidu (2 ml) a reakční směs se 18 hodin

míchá při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí mezi ethylacetat (30 ml) a vodu (5 ml). Organická vrstva se promyje vodou (5 ml) a roztokem chloridu sodného (5 ml) a vysuší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 180 mg surového produktu. Dvojitým vyčištěním preparativní TLC za použití směsí chloroform/methanol/koncentrovaný amoniak 95:5:0,5 a chloroform/ethanol (nasycen amoniakem) 12:1 jako eluentů se získá 98 mg (53% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 222 °C (rozklad), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 464 (68, M^+), $[\alpha]_D^{22} -12^\circ$ (c = 0,44, chloroform).

Příklad 46

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]-4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)benzamid

Ke kyselině 4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-benzoové (110 mg, 0,56 mmol, popsané v US patentu č. 3 607 918 (1971)) se po kapkách přidá thionylchlorid (500 μl , 6,9 mmol). Reakční směs se 1 minutu míchá při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu. Přebytek thionylchloridu se odpaří spolu s toluenem ve vakuu. Surový chlorid kyseliny se rozpustí v methylenchloridu (8 ml) a po kapkách se přidá k roztoku (S)-3-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu (130 mg, 0,53 mmol) a triethylaminu (110 μl , 0,80 mmol) v methylenchloridu (5 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C a při teplotě místnosti další 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 300 mg surového produktu. Vyčištěním preparativní TLC na oxidu křemičitém za použití směsí chloroform/ethanol (nasycen

29.08.00

amoniakem) 10:1 jako eluentu se získá 120 mg (54% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 219 °C (rozklad), EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 422 (47, M⁺), $[\alpha]_D^{22}$ -12° (c = 0,42, chloroform).

Příklad 47

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-[4-(2-benzyloxyethyl)piperazin-1-yl]benzamid

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-(piperazin-1-yl)benzamid (500 mg, 1,2 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a přidá se uhličitan draselný (170 mg, 1,3 mmol). Ke směsi se přidá roztok 2-benzyloxyethylmesylatu (290 mg, 1,3 mmol) (popsán v Beard, C., Edwards, J., Fried, J., US patent č. 3 929 824 (1972)) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs se 24 hodin míchá při 40 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 950 mg surového produktu. Vyčištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroform/methanol/koncentrovaný amoniak 95:5:0,5 jako eluentu se získá 154 mg (24% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako oleje: EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 569 (3, M⁺).

Příklad 48

(S)-N-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]benzamid

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-[4-(2-benzyloxyethyl)piperazin-1-yl]benzamid (150 mg, 0,27 mmol) se rozpustí v kyselině

octové (10 ml) a přidá se palladium (10%) na uhlí (12 mg). Hydrogenací při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku po dobu 14 hodin, následovanou filtrací a odpařením rozpouštědla ve vakuu, se získá 180 mg surového produktu. Odparek se rozdělí mezi methylenchlorid (60 ml) a 2M roztok NH_3 (5 ml) a promyje se roztokem chloridu sodného (5 ml). Vysušením (MgSO_4) roztoku a odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá 120 mg surového materiálu. Vyčištěním preparativní TLC na oxidu křemičitém za použití směsi chloroform/methanol/koncentrovaný amoniak 95:5:0,5 jako eluentu se získá 37 mg (29% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky: t.t. 211 až 212 °C, EIMS (70 eV) m/z (relativní intenzita) 479 (8, M^+), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -26^\circ$ (c = 0,26, chloroform).

Farmakologie

Stimulace uvolňování [^3H]-5-HT z okcipitální části mozkové kůry morčat elektrickým polem

[^3H]-5-HT se uvolňuje stimulací elektrickým polem z řezů okcipitální mozkové kůry morčat, která byla preinkubována [^3H]-5-HT. Toto uvolňování se podobá uvolňování zapříčiněnému nervovou stimulací, např. exocytálnímu uvolňování ze serotoninergních nervových zakončení, závisajícímu na přítomnosti Ca^{2+} v inkubačním mediu. Uvolňování 5-HT je regulováno na úrovni nervových zakončení autoreceptory, které u morčat (podobně jako u lidí) patří k podtypu $\text{h5-HT}_{1\text{B}}$ receptoru. Agonisté $\text{h5-HT}_{1\text{B}}$ receptorů tedy snižují množství [^3H]-5-HT uvolněného stimulací elektrickým polem, zatímco uvolňování je zvýšeno antagonisty tohoto typu receptoru. Testování sloučenin touto metodou je tudíž příhodnou screeningovou technikou

pro stanovování účinnosti a funkčních účinků nových agonistů a antagonistů receptoru $h5-HT_{1B}$.

Postupy a materiály

Složení pufru (mM): $NaHCO_3$ (25), $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (1,2), $NaCl$ (117), KCl (6), $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (1,2), $CaCl_2$ (1,3), $EDTA Na_2$ (0,03). Pufr se přinejmenším 30 minut před použitím probublává plynem. Hodnota pH pufru je asi 7,2 při teplotě místnosti, ale při 37 °C stoupá asi na 7,4.

Příprava řezů okcipitální části mozkové kůry

Morčata (200 až 250 g) se dekapitují a celé mozky se vyjmou. Odřízne se okcipitální část mozkové kůry a pomocí McIlwainova kráječe se nakrájí na řezy $0,4 \times 4$ mm. Bílá část tkáně se před krájením musí opatrně odstranit pinzetou. Řezy se inkubují v 5 ml pufru za přítomnosti 5 mM pargylinchloridu. Po inkubaci 0,1 mM $[^3H]$ -5-HT po dalších 30 minut se řezy přenesou do zkumavky a 3-krát se promyjí stejným objemem pufru. Řezy se přenesou pomocí plastické pipety do promývacích komůrek a 40 minut se promývají pufrem za přítomnosti inhibitoru zpětného příjmu citalopramu o koncentraci 2,5 μM s průtokem 0,5 ml za minutu.

Elektrická stimulace uvolňování 5-HT

Promývací pufr se shromáždí do 2ml frakcí. Řezy se stimulují elektrinou řadou pulsů o frekvenci 3 Hz, trvání 2 ms a proudem 30 mA po dobu 3 minut na 4. a 13. frakci. Testovaná léčiva se přidávají od 8. frakce až do konce experimentu.

29.06.00

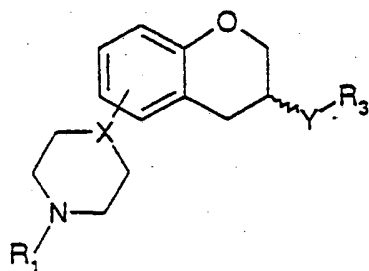
Výsledky

První stimulace elektřinou (nebo K^+) vede k uvolnění standardního množství $[^3H]$ -5-HT (S_1). Před první a druhou stimulací se do media přidá antagonist $h5-HT_{1B}$, což po druhé stimulaci vede ke zvýšenému uvolňování (S_2) závislému na dávce, viz obr. 1.

Poměr S_1/S_2 , který je procentem uvolněného $[^3H]$ -5-HT při druhé stimulaci (S_2) děleným procentem první stimulace (S_1), se použije ke stanovení účinků léčiva na uvolňování transmiteru.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



(I)

ve kterém

X je atom dusíku nebo CH,

Y je NR_2CH_2 , CH_2NR_2 , NR_2CO , CONR_2 , NR_2SO_2 nebo NR_2CONR_2

kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_1 je atom vodíku, alkylová skupina a 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

R_3 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku nebo $(\text{CH}_2)_n$ -arylová skupina,

kde aryl je fenyl nebo a heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, a který může být mono- nebo disubstituován R_4 a/nebo R_5 ,

kde R_4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6

atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, halogen, CN, CF₃, OH, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, NR₆R₇, OCF₃, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR₆R₇, fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxyskupina, alkylfenyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, případně substituovaný heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku, síry, skupiny SO a SO₂, kde substituent (substituenty) je (jsou) zvolen (zvoleny) z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a fenylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny (CH₂)_mOR₉,

kde m je 2 až 6 a

R₉ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a COR₈, případně substituovaný heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, kde substituent (substituenty) je (jsou) zvolen (zvoleny) z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a fenylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo COR₈, kde

R₆ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

29.06.00

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku a

R_8 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, CF_3 , NR_6R_7 , fenyl, heteroaromatický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry nebo heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku, síry, skupiny SO a SO_2 ,

kde R_5 je atom vodíku, OH, CF_3 , OCF_3 , halogen, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkokyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, a

n je 0 až 4,

jako (R)-enantiomery, (S)-enantiomery nebo racemát ve formě volné báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Y je NR_2CO nebo $CONR_2$.

3. Sloučenina podle některého z nároků 1 a 2, kde X je atom dusíku.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, kde R_1 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, kde R_3 je $(CH_2)_n$ -aryl.

29.05.00

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, kde R_3 je $(CH_2)_n$ -aryl, který je substituován substituentem R_4 , který je případně substituovaným heterocyklickým nebo heteroaromatickým kruhem obsahujícím 1 nebo 2 atomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry, nebo COR_8 .
7. Sloučenina podle některého z nároků 5 a 6, kde n je 0.
8. Sloučenina podle nároku 6, kde R_8 je NR_6R_7 nebo heterocyklický kruh obsahující 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku a kyslíku.
9. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 8, kde X je atom dusíku; Y je NR_2CO .
10. Sloučenina podle nároku 9, kde X je atom dusíku, Y je NR_2CO a R_4 je morfolinoskupina nebo COR_8 .
11. Sloučenina, kterou je

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-morfolinobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-piperidinobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-butoxybenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethylbenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-

29.06.00

-1-benzopyran-3-yl]-4-N,N-diethylaminobenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-trifluormethoxybenzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-piperidon-1-yl)benzamid,

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-(hexahydro-1,4-diazepin-5-on-
-1-yl)benzamid nebo

(S)-N-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-
-1-benzopyran-3-yl]-4-(4-benzylpiperazin-1-yl)benzamid

ve formě volné báze nebo její farmaceuticky přijatelné
soli nebo solvátu.

12. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje jako aktivní složku terapeuticky účinné
množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 11 jako
enantiomer nebo racemát ve formě volné báze nebo její
farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, případně ve
spojení s ředidly, pomocnými látkami nebo inertními
nosiči.

13. Farmaceutický přípravek podle nároku 12, pro použití
při léčení poruch zprostředkovaných 5-hydroxytryptaminem.

14. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 12
nebo 13, pro použití při léčení poruch nálady, úzkostných
poruch, poruch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie,
premenstruálního syndromu, sexuálních poruch, alkoholismu,

29.05.00

zneužívání tabáku, autismu, nedostatku pozornosti, hyperaktivní poruchy, migrény, poruch paměti, patologické agrese, schizofrenie, endokrinní poruchy, mrtvice, dyskinezie, Parkinsonovy nemoci, poruch termoregulace, bolesti, hypertenze, močové inkontinence, vasospasmu nebo pro růstovou kontrolu tumorů.

15. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 11, pro použití při léčení.

16. Sloučenina podle nároku 15, pro použití při léčení poruch centrální nervové soustavy.

17. Sloučenina podle nároku 16, pro použití při léčení poruch nálady, úzkostných poruch, poruch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, premenstruálního syndromu, sexuálních poruch, alkoholismu, zneužívání tabáku, autismu, nedostatku pozornosti, hyperaktivní poruchy, migrény, poruch paměti, patologické agrese, schizofrenie, endokrinní poruchy, mrtvice, dyskinezie, Parkinsonovy nemoci, poruch termoregulace, bolesti nebo hypertenze.

18. Sloučenina podle nároku 15, pro použití při léčení močové inkontinence, vasospasmu nebo růstové kontroly tumorů.

19. Sloučenina podle nároku 15, pro použití při léčení poruch zprostředkovaných 5-hydroxytryptaminem.

20. Sloučenina podle nároku 19, pro použití jako antagonisty $h5-HT_{1B}$.

21. Použití podle některého z nároků 1 až 11 k přípravě

léčiva pro léčení poruch centrální nervové soustavy a/nebo močové inkontinence, vasospasmu nebo růstové kontroly tumorů.

22. Použití podle nároku 21 k přípravě léčiva pro léčení poruch nálady, úzkostných poruch, poruch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, premenstruálního syndromu, sexuálních poruch, alkoholismu, zneužívání tabáku, autismu, nedostatku pozornosti, hyperaktivní poruchy, migrény, poruch paměti, patologické agrese, schizofrenie, endokrinní poruchy, mrtvice, dyskinezie, Parkinsonovy nemoci, poruch termoregulace, bolesti nebo hypertenze.

23. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 11 k přípravě léčiva pro léčení poruch zprostředkovaných 5-hydroxytryptaminem.

24. Použití podle nároku 23, kde sloučenina podle některého z nároků 1 až 11 je použita jako antagonist 5-HT_{1B} .

25. Způsob léčení poruch centrální nervové soustavy a/nebo močové inkontinence, vasospasmu a růstové kontroly tumorů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že savci, včetně člověka, který takové léčení potřebuje, se podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 11.

26. Způsob podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro léčení poruch nálady, úzkostných poruch, poruch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, premenstruálního syndromu, sexuálních poruch, alkoholismu, zneužívání tabáku, autismu, nedostatku pozornosti, hyperaktivní

poruchy, migrény, poruch paměti, patologické agrese, schizofrenie, endokrinní poruchy, mrtvice, dyskinezie, Parkinsonovy nemoci, poruch termoregulace, bolesti nebo hypertenze.

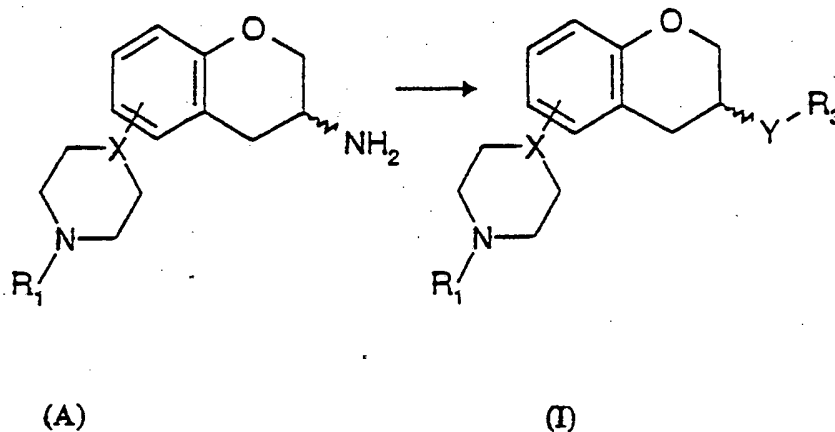
27. Způsob léčení poruch zprostředkovaných 5-hydroxy-tryptaminem v y z n a č u j í c í s e t í m, že spočívá v podávání savci, včetně člověka, který takové léčení potřebuje, terapeuticky účinného množství sloučeniny definované v některém z nároků 1 až 11.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina podle některého z nároků 1 až 11 se použije jako antagonist a 5-HT_{1B} .

29. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

A(i)

acyluje, v případě kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je NR_2CO , R_2 je vodík a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I v nároku 1, sloučenina obecného vzorce A,

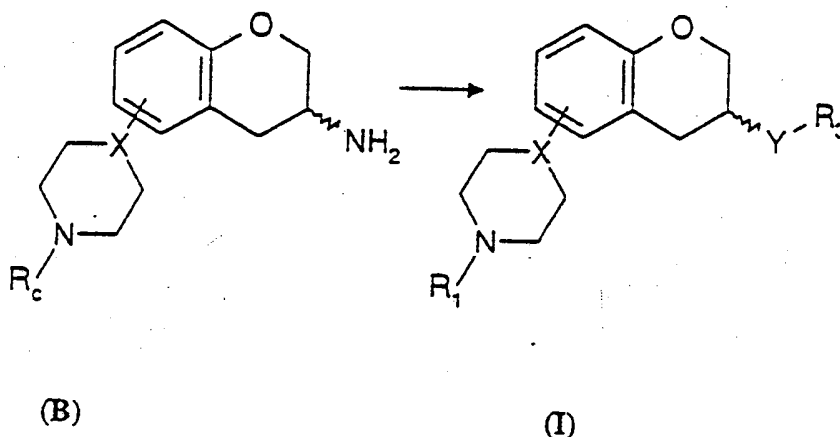


29.05.00

aktivovanou karboxylovou kyselinou $R_3\text{-COLg}_1$, kde Lg_1 je odstupující skupina, nebo za použití karboxylové kyseliny $R_3\text{-COOH}$ s aktivačním činidlem,

A (ii)

acyluje, v případě, kdy R_1 je vodík, Y je NR_2CO , R_2 je vodík, R_c je chránicí skupina a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I v nároku 1, sloučenina obecného vzorce B,

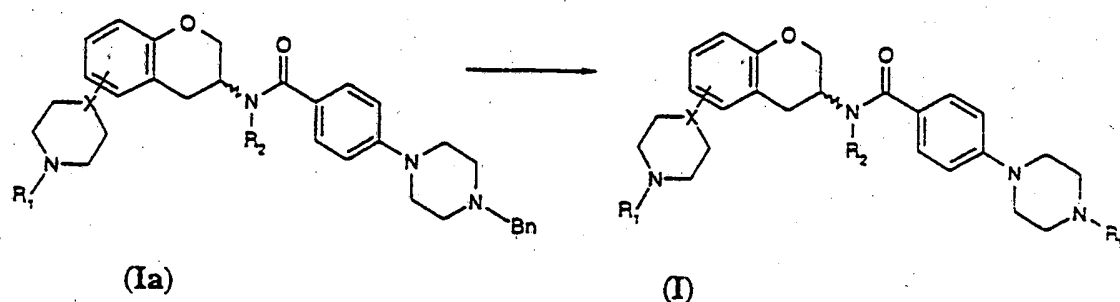


aktivovanou karboxylovou kyselinou $R_3\text{-COLg}_1$, kde Lg_1 je odstupující skupina, nebo za použití karboxylové kyseliny $R_3\text{-COOH}$ s aktivačním činidlem, následovanou odstraněním chránicí skupiny R_c ,

A(iii)

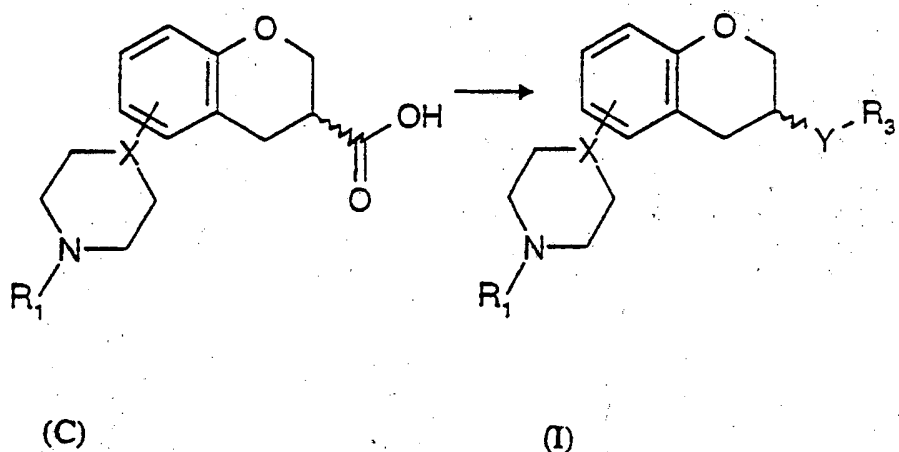
debenzyluje, v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, X a R_2 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, a R_3 uvedený níže je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, kde m je 2 až 6, nebo COR_8 , sloučenina obecného vzorce Ia, načež následuje a) hydrogenace, b) alkylace, c) alkylace a odstranění

chránicí skupiny nebo d) acylace,



B(i)

reaguje, v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je CONR_2 , X, R_2 a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, aktivovaná karboxylová kyselina sloučeniny obecného vzorce C

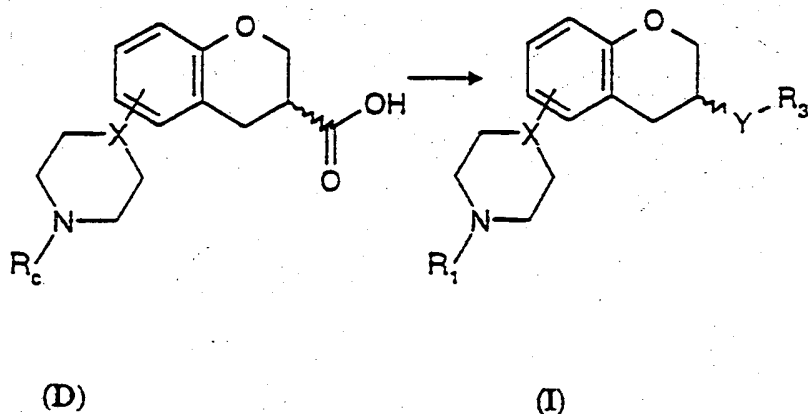


s anilinem nebo aminem NHR_2R_3 ,

B(ii)

reaguje, v případě, kdy R_1 je vodík, Y je CONR_2 , R_c je chránicí skupina a X, R_2 a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, aktivovaná karboxylová kyselina

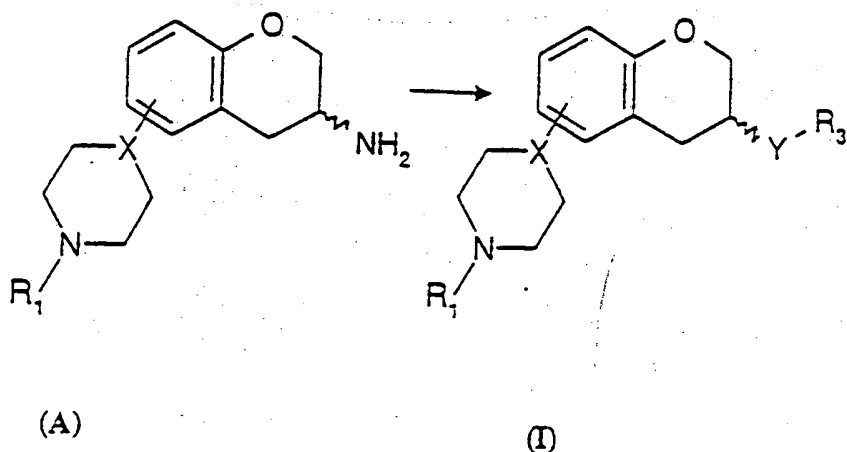
sloučeniny obecného vzorce D



s anilinem nebo aminem NHR_2R_3 , načež následuje odstranění chránicí skupiny R_c ,

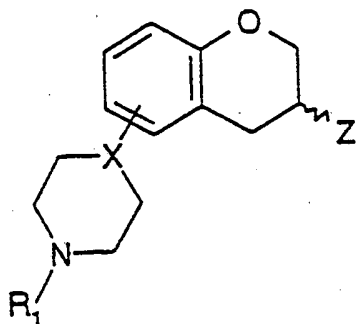
C

reaguje v případě, kdy R_1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, Y je NR_2CONR_2 , R_2 je vodík a X a R_3 mají význam definovaný u obecného vzorce I výše, sloučenina obecného vzorce A,



s vhodným azidem za přítomnosti karboxylové kyseliny, R_3COOH .

30. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

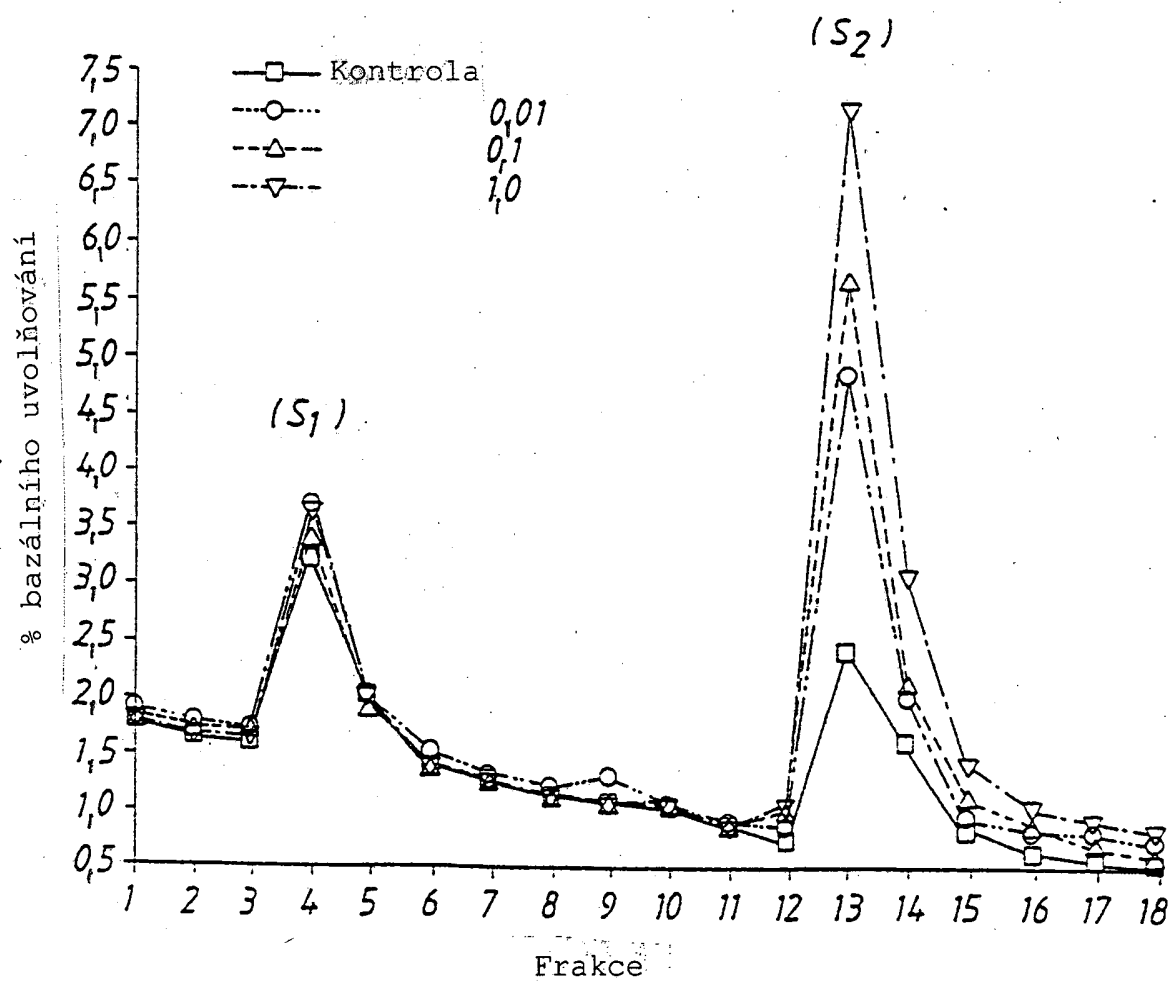
X je atom dusíku nebo CH,

Z je NH₂ nebo COOH,

R₁ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.

29.08.00

Obr. 1

Uvolňování $[^3\text{H}]\text{-5-HT}$ 

Ror