

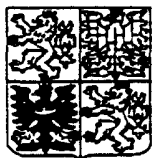
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 714

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3612-92**

(22) Přihlášeno: 09. 12. 92

(30) Právo přednosti:
09. 12. 91 DE 91/4140542

(40) Zveřejněno: 11. 08. 93

(47) Uděleno: 04. 11. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 12. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/06

C 07 D 493/10

A 61 K 31/35

A 61 K 31/445

// (C 07 D 405/06,

C 07 D 311:58, C 07 D 211:06)

(73) Majitel patentu:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce vynálezu:

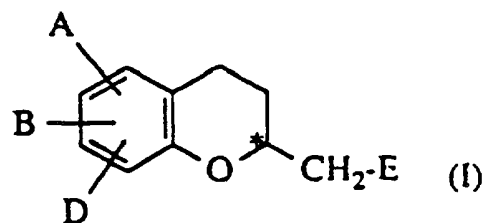
Heine Hans-Georg dr., Krefeld, DE;
Junge Bodo dr., Wuppertal, DE;
Seidel Peter-Rudolf dr., Koeln, DE;
Schohe-Loop Rudolf dr., Wuppertal, DE;
Glaser Thomas dr., Overath, DE;
De Vry Jean Marie Viktor dr., Roesrath, DE;
Dompert Wolfgang dr., Koeln, DE;
Sommermeyer Henning dr., Koeln, DE;

(54) Název vynálezu:

**Piperidylmethybsubstituované deriváty
chromanu, způsob jejich výroby a
farmaceutický prostředek tyto látky
obsahující**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových piperidylmethybsubstituovaných derivátů chromanu obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popise, které se mohou použít jako účinné látky v léčivech, obzvláště pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému. Uvedené látky se mohou vyrobit tak, že se nechají reagovat odpovídající deriváty kyseliny chromankarboxylové, popřípadě za předchozí aktivace, nejprve s cyklickými aminy a potom se karbonylová skupina redukuje, nebo se chromanmethylové sloučeniny přímo nechají reagovat s cyklickými aminy.



CZ 281 714 B6

Piperidylmethylsubstituované deriváty chromanu, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek tyto látky obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká piperidylmethylsubstituovaných derivátů chromanu, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště jako činidel pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému.

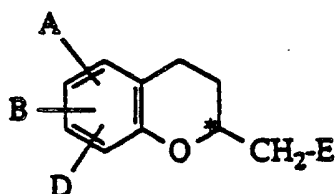
Dosavadní stav techniky

Je již známo, že 2-benzofuranylmethylderiváty vykazují aktivitu na centrální nervový systém (viz DE 2 165 276).

Kromě toho je v publikaci Eur. J. Med. Chem. 22 (6), 539 až 544 popsána sloučenina 1-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-methyl]piperidin ve formě svého hydrochloridu, která vykazuje α -adrenerg blokující účinek.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou piperidylmethylsubstituované deriváty chromanu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

A, B a D jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-NR^1R^2$ nebo $-OR^5$,

přičemž

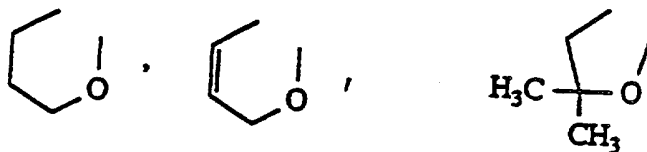
R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^5 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cyklopropylovou nebo fenylovou skupinou,

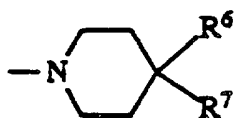
nebo

A má shora uvedený význam a

B a D společně tvoří zbytek vzorce



E značí heterocyklický zbytek vzorce



příčemž

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, atom chloru, fenylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu a

R^7 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná hydroxyskupinou nebo fenylovou skupinou, přičemž fenylový kruh může být sám substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo skupinu vzorce $-CO-NR^8R^9$, $-COR^{10}$ nebo $-OR^{11}$, přičemž

R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou,

a jejich soli,

s tím, že R^6 neznačí vodíkový atom nebo hydroxyskupinu, když R^7 značí nesubstituovanou fenylovou skupinu.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Jako fyziologicky neškodné soli sloučenin podle předloženého vynálezu je možno uvést soli těchto látek s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfono-

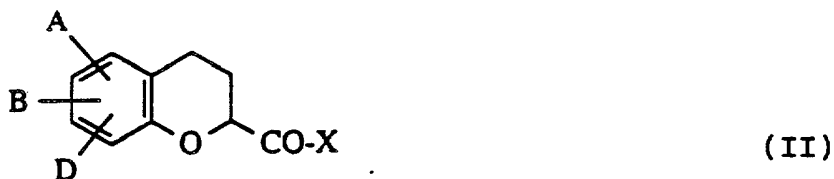
vou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu mléčnou, kyselinu vinnou, kyselinu citronovou, kyselinu fumarovou, kyselinu maleinovou nebo kyselinu benzoovou.

Heterocyklus představuje všeobecně pětičlenný až sedmičlenný, výhodně pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasyčený kruh, který může obsahovat jako heteroatomy až dva atomy kyslíku, síry a/nebo dusíku. Výhodně jsou pětičlenné až šestičlenné kruhy s jedním atomem kyslíku, síry a/nebo až dvěma atomy dusíku. Jako výhodné je možno uvést thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyranýlovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo dioxanylovou skupinu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu existují ve stereoisomerních formách (*), které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak antipodů, tak také racemických forem, jakož i diastereomerních směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

(A) sloučeniny obecného vzorce II



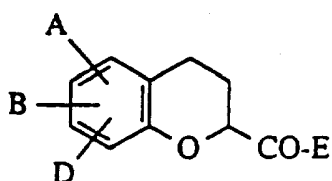
ve kterém mají A, B a D shora uvedený význam a

X značí atom halogenu nebo hydroxyskupinu, převedou za případné

předchozí aktivace pomocí karbonyldiimidazolu ($X = OH$) za použití cyklických aminů obecného vzorce III

H - E (III),

ve kterém má E shora uvedený význam, v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze, na sloučeniny obecného vzorce IV

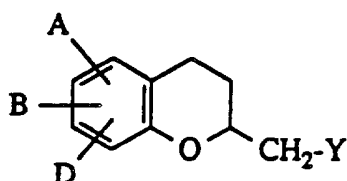


(IV)

ve kterém mají A, B, D a E shora uvedený význam, a potom se karbonylová skupina redukuje za pomoci běžných redukčních činidel za přítomnosti inertních rozpouštědel na methylenovou skupinu,

nebo se

(B) sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém mají A, B a D shora uvedený význam a

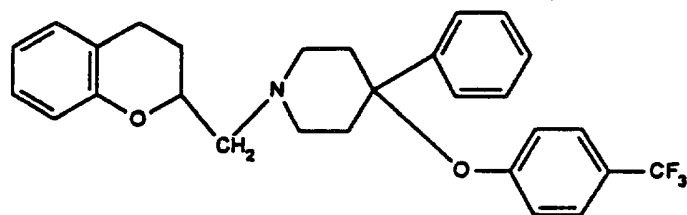
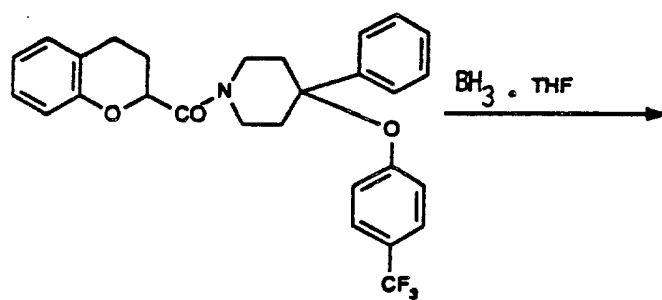
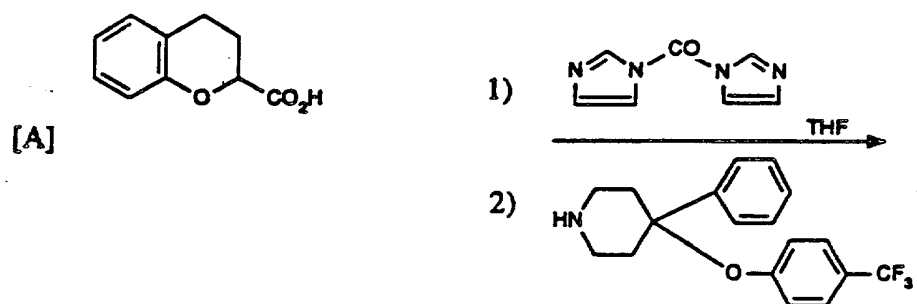
Y značí hydroxyskupinu nebo typickou odštěpitelnou skupinu, jako je například tosylát, chlorid nebo mesylát, výhodně tosylát,

nechají přímo reagovat se sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze a popřípadě pomocných látek, jako jsou například katalysátory a startovací látky,

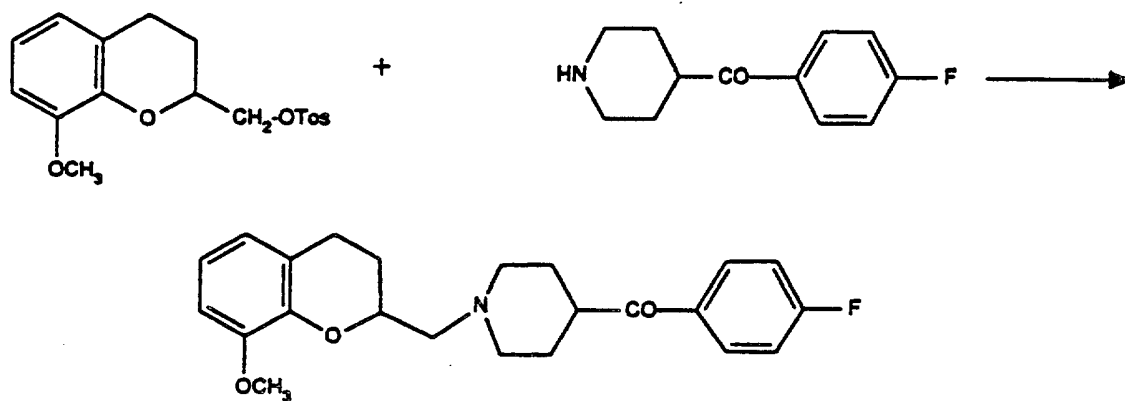
a v případě, že je cyklický amin (E) substituovaný, zavedou se odpovídající zbytky pomocí obvyklých metod, například redukcí nebo nukleofilní substitucí, výhodně pomocí Mitsunobuovy reakce,

a popřípadě se substituenty A, B a D také pomocí obvyklých metod přemění.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno objasnit například pomocí následujícího reakčního schéma.



[B]



Jako rozpouštědla pro reakci s aminy obecného vzorce III jsou vhodná běžná rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo butylmethylether, ketony, jako je například aceton nebo butanon, amidy, jako je například dimethylformamid nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné, dále dimethylsulfoxid, acetonitril, ethylester kyseliny octové, halogenované uhlovodíky, jako je například methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, nebo pyridin, pikolin a N-methylpiperidin. Také tak je možno použít směsí uvedených rozpouštědel. Výhodný je methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo dimethylformamid.

Jako báze jsou vhodné běžné anorganické nebo organické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako je například ethanolát sodný, ethanolát draselný, methanolát sodný nebo methanolát draselný, organické aminy, jako je například triethylamin, pikolin, pyridin nebo N-methylpiperidin, nebo amidy, jako je například amid sodný nebo diisopropylamid lithný. Výhodný je uhličitán sodný, uhličitán draselný a pyridin.

Báze se používají v množství 0,5 mol až 10 mol, výhodně 0,3 mol až 3 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II a V. V případě pyridinu se může báze použít také jako rozpouštědlo.

Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 20 °C až 110 °C.

Reakce se může provádět za normálního tlaku nebo za tlaku sníženého nebo zvýšeného, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Obvykle se pracuje za normálního tlaku.

Redukce cyklických amidů kyselin se provádí pomocí hydridů v inertních rozpouštědlech, nebo borany, diborany nebo jejich komplexními sloučeninami.

Reakce se výhodně provádějí s hydridy, jako jsou komplexní borhydridy nebo aluminiumhydridy, jakož i s borany. Obzvláště výhodně se zde používá natriumborhydrid, lithiumaluminiumhydrid, natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy) aluminiumhydrid nebo boran-tetrahydrofuran.

Reakce se může provádět za normálního tlaku, nebo za tlaku sníženého nebo zvýšeného, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Obvykle se pracuje za normálního tlaku.

Redukce probíhá všeobecně při teplotě v rozmezí -50 °C až teplota varu použitého rozpouštědla, výhodně -20 °C až 90 °C.

Redukce se může všeobecně provádět pomocí vodíku ve vodě nebo v inertních organických rozpouštědlech, jako jsou například alkoholy, ethery nebo halogenované uhlovodíky, nebo v jejich smě-

sích, za použití katalysátoru, jako je například Raneyův nikl, palladium, palladium na živočišném uhlí nebo platina, nebo pomocí hydridů nebo boranů v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti katalysátorů.

Výhodně se reakce provádí pomocí hydridů, jako jsou komplexní borhydridy nebo aluminiumhydridy. Obzvláště výhodně se zde používá natriumborhydrid, lithiualuminiumhydrid nebo natriumkyanoborhydrid.

Jako rozpouštědla jsou zde vhodná všechna inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo diethylenglykoldimethylether, amidy, jako je například triamid kyseliny hexamethylfosforečné a dimethylformamid, nebo kyselina octová. Také tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel.

Jako katalysátory se při redukci natriumkyanoborhydridem používají všeobecně protonové kyseliny. K těmto patří výhodně anorganické kyseliny, jako je například kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková, organické karboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě substituované fluorem, chlorem a/nebo bromem, jako je například kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina trichloroctová nebo kyselina propionová, nebo sulfonové kyseliny s alkylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo s arylovými zbytky, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová nebo kyselina toluensulfonová.

Mitsunobuova reakce probíhá všeobecně v jednom ze shora uvedených aprotických rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu, za přítomnosti fosfanů, výhodně trifenylyfosfanu a esterových derivátů azodikarboxylové kyseliny, výhodně diethylesteru kyseliny azodikarboxylové, při teplotě v rozmezí 0 °C až 50 °C, výhodně při teplotě místnosti, a za normálního tlaku (viz například Synthesis 1981).

Sloučeniny obecného vzorce II a V jsou o sobě známé nebo se dají pomocí běžných metod vyrobit (viz DE 3 620 408 A, US 4 957 928, Farmaco, Ed. Sci 42 (11), 805 až 813).

Cyklické aminy obecného vzorce III jsou známé, je možno je vyrobit pomocí běžných metod, nebo je možno je získat na trhu (viz MSD Book 2, 2846; Beilstein 21 /2/ 8).

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou částečně známé nebo nové a mohou se potom vyrobit pomocí shora uvedených způsobů.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou použít jako účinné látky v léčivech. Tyto látky podle předloženého vynálezu mají obzvláště vysokou afinitu k cerebrálním 5-hydroxy-tryptaminovým receptorům typu 5-HT₁. Také mají vysokou afinitu na dopaminové receptory typu D₂.

Látky podle předloženého vynálezu vykazují překvapivě výhodné účinky na centrální nervový systém a mohou se použít pro terapeutické ošetření lidí a zvířat.

Sloučeniny popisované v předloženém vynálezu představují tedy účinné látky pro aplikaci při nemocech, které se vyznačují poruchami serotoninového a dopaminového systému, obzvláště při involvaci receptorů, které mají vysokou afinitu k 5-hydroxytryptaminu (typ 5-HT₁) a/nebo k dopaminu (typ D₂). Jsou tedy vhodné pro aplikaci při onemocněních centrálního nervového systému, jako jsou stavy strachu, napětí a depresí, při poruchách spánku a sexuálních dysfunkcích, způsobených centrálním nervovým systémem, jakož i pro regulaci poruch přijímání živin, poživatin a návykových látek. Dále jsou vhodné k odstraňování kongnitivního deficitu, pro zlepšování schopnosti učení a kapacity paměti a pro ošetření Alzheimerovy choroby. Také jsou vhodné pro potírání psychos (například schizofrenie, manie). Oproti známým neuroleptikům vykazují tyto látky nepatrný potenciál vedlejších účinků.

Dále jsou uvedené účinné látky také vhodné k modulování kardiovaskulárního systému. Zasahují také do regulace cerebrálního prokrvení a představují tedy účinné prostředky pro ošetření migren.

Také jsou vhodné pro profylaxi a ošetření následků cerebrálních infarktových příhod (apoplexia cerebri), jako je mrtvice a cerebrální ischemie. Kromě toho se mohou tyto sloučeniny použít pro ošetření akutního poranění lebky a mozku. Také je možno sloučeniny podle předloženého vynálezu aplikovat při bolestivých stavech.

Afinita k 5-HT₁-receptoru

V tabulce (A) je znázorněna vysoká afinita sloučenin podle předloženého vynálezu k 5-hydroxytryptaminovým receptorům subtypu 1. U uvedených hodnot se jedná o data, která byla zjištěna ze studie vazby receptoru s membránovými preparáty telecího hippocampu. Jako radioaktivně značený ligand se zde používá ³H-serotonin.

Tabulka (A)

Sloučenina z příkladu	K _i (nmol/l)
1	22
4	76

Afinita k 5-HT_{1A}-receptoru

(W. U. Dompert a kol., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. /1985/, 328, 467 až 470)

Při tomto testu se měří vazba ³H-ipsapironu na 5-HT_{1A}-receptory v membránách telecího hippocampu. Bylo zjištěno, že slouče-

niny podle předloženého vynálezu konkurují s radioligandy o vazbu a tuto potlačují.

Tabulka (B)

Sloučenina z příkladu	K_i (nmol/l)
5	9,9
9	6

Test dopamin- D_2 -receptorů

Tento test se provádí podle publikace: Imafuku J. (1987), Brain Research 402; 331 až 338.

Měří se vazba selektivního antagonisty D_2 -receptoru, 3H -sulpiridu na membrány ze striata krys. Sloučeniny, které se váží na dopamin- D_2 -receptory, potlačují v závislosti na koncentraci vazbu 3H -sulpiridu. Z vytěšňovacích křivek se zjistí hodnoty IC_{50} a z nich se vypočtou inhibiční konstanty K_i .

Tabulka (C)

Sloučenina z příkladu	K_i (nmol/l)
4	2,5
8	0,9
10	2,3

Předmětem předloženého vynálezu jsou také farmaceutické přípravky, které vedle inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných pomocných a nosných látek obsahují jednu nebo několik sloučenin obecného vzorce I, nebo z jedné nebo několika účinných látek vzorce I sestávají, jakož i způsob výroby uvedených přípravků.

Účinné látky obecného vzorce I mají být v těchto přípravcích přítomny v koncentracích 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Vedle účinných látek obecného vzorce I mohou farmaceutické přípravky obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se mohou vyrobit běžnými způsoby pomocí známých metod, například s pomocnou nebo nosnou látkou, nebo s pomocnými nebo nosnými látkami.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné pro dosažení požadovaného účinku aplikovat účinnou látku nebo účinné látky obecného vzorce I v celkovém množství asi 0,01 až asi 100 mg/kg, výhodně v celkovém množství asi 1 mg/kg až 50 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, popřípadě ve formě většího počtu jednotlivých dávek.

Může být ale popřípadě výhodné od uvedených množství upustit, a sice v závislosti na druhu a tělesné hmotnosti ošetřovaného objektu, na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, na typu a tíži onemocnění, na typu přípravku a aplikace, jakož i na okamžiku, popřípadě intervalu podávání.

Uváděné hodnoty R_f byly zjištěny, pokud není uvedeno jinak, pomocí chromatografie na tenké vrstvě na silikagelu (hliníková fólie, Kiesegel 60 F 254, Fa. E. Merck). Zviditelnění skvrn substance se provádí pozorováním pod UV-světlem a/nebo postříkáním 1% roztokem manganistanu draselného.

Mžiková chromatografie se provádí na silikagelu 60, 0,040 až 0,064 mm, Fa. E. Merck (viz Still a kol., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; pro jednodušší dělení viz Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). Eluce gradientem rozpouštědla značí: počínaje čistou, nepolární komponentou směsi rozpouštědel se ve vzrůstající míře přidává polární komponenta pohyblivé fáze, dokud se neeluuje požadovaný produkt (DC-kontrola).

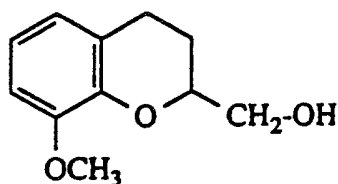
U všech produktů se rozpouštědlo oddestiluje při konečném tlaku asi 13,33 Pa. Soli se při uvedeném tlaku ponechají přes noc nad hydroxidem draselným a/nebo oxidem fosforečným.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

Příklad I

2-hydroxymethyl-8-methoxy-chroman

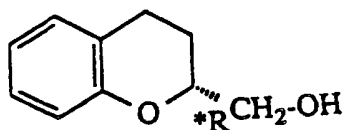


59,0 g (0,25 mol) ethylesteru kyseliny 8-methoxy-chroman-2-karboxylové ve 525 ml bezvodého tetrahydrofuranu přikape v průběhu jedné hodiny za míchání a při teplotě 20 °C k suspensi 9,5 g (0,25 mol) lithiualuminiumhydridu ve 525 ml bezvodého diethyletheru. Vsázka se míchá přes noc a potom se za chlazení postupně přikape 9,5 ml vody, 9,5 ml 15% hydroxidu sodného a 28,4 ml vody. Organická fáze se dekantuje a odpaří a získaný zbytek se dvakrát krystalizuje ze směsi dichlormethan/petrolether.

Výtěžek: 38,0 g 87 %)
teplota tání: 57 až 58 °C.

Příklad II

(2R)-2-hydroxymethyl-chroman

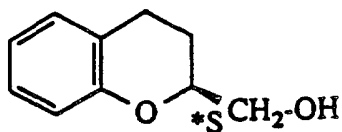


K roztoku 22,1 g (0,124 mol) kyseliny (2R)-chroman-2-karboxylové (ee = 98,3 %) ve 210 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod argonovou atmosférou přikape v průběhu 30 minut při vnitřní teplotě reakční směsi 0 °C 164 ml 1 M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Chlazení se odstraní a vsázka se dále míchá po dobu 4 hodin, přičemž během toho stoupne teplota reakční směsi na 34 °C. Potom se přikape 46 ml směsi tetrahydrofuranu a vody (1 : 1) za chlazení ledem. Po přidavku 40,7 g bezvodého uhličitanu draselného a silném promíchání se tetrahydrofuranový roztok dekantuje a zahuší se za vakua vodní vývěvy. Krátkocestnou destilací se získá 18,8 g bezbarvého 2R-hydroxymethylchromanu o teplotě varu 77 až 78 °C/15 Pa.

ee > 99 %.

Příklad III

(2S)-2-hydroxymethyl-chroman



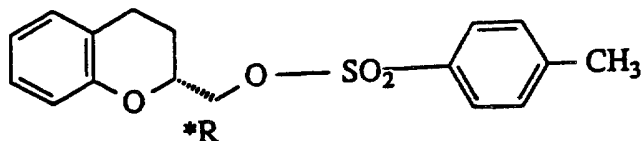
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě I z kyseliny (2S)-2-chroman-2-karboxylové.

ee > 99 %

teplota varu: 79 až 81 °C/15 Pa.

Příklad IV

(2R)-2-tosyloxymethyl-chroman



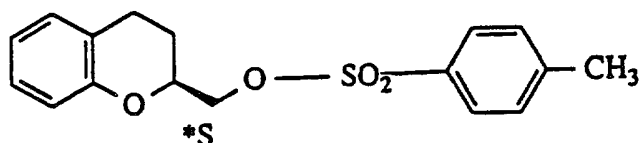
Ke 12,8 g (0,078 mol) (2R)-2-hydroxymethylchromanu (příklad II) v 50 ml bezvodého pyridinu se za míchání a chlazení ledem po částech přidá 15,63 g (0,082 mol) 4-toluensulfochloridu. Po stání přes noc se vsázka přenese do ledové vody a extrahuje se diethyletherem, potom se etherová fáze promyje dvakrát 5% ledovou kyselinou chlorovodíkovou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Dále se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a odpaří se za vakuu vodní vývěvy. Získá se takto 22,4 g jednotného esteru kyseliny toluensulfonové 2R-2-hydroxymethylchromanu, $R_f = 0,6$ (toluen/ethylacetát 3 : 1), olejovitá kapalina

teplota tání: 62 až 65 °C (PE/dichlormethan)

$[\alpha]_D = -51^\circ$ (C = 1, chloroform).

Příklad V

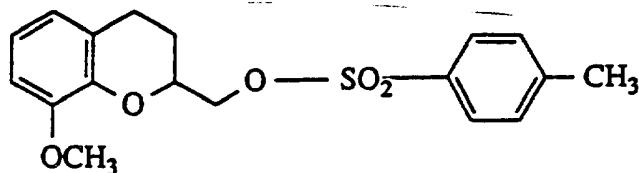
(2S)-2-tosyloxymethyl-chroman



Analogicky jako je uvedeno v příkladě I se vyrobí v názvu uvedená sloučenina ze sloučeniny z příkladu III. $R_f = 0,6$ (toluen/ethylacetát), olejovitá kapalina.

Příklad VI

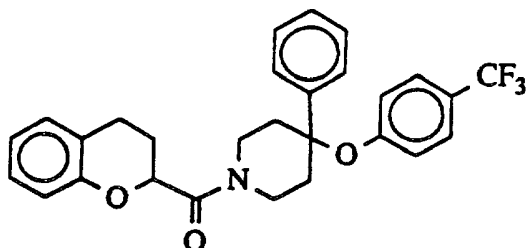
8-methoxy-2-tosylmethyl-chroman



Teplota tání: 115 až 117 °C (z dichlormethanu).

Příklad VII

N-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karbonyl-4-fenyl-4-(4-trifluoromethylfenoxy)piperidin



K roztoku 0,89 g (5,0 mmol) kyseliny 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboxylové a 5,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v průběhu jedné hodiny přikape při teplotě v rozmezí 20 až 25 °C roztok 0,89 g (5,5 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu a 11 ml bezvodého tetrahydrofuranu, potom se reakční roztok míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se při teplotě 25 °C v průběhu jedné hodiny přikape roztok 1,93 g (6,0 mmol) 4-fenyl-4-(4-trifluoromethylfenoxy)piperidinu. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se pro zpracování reakční roztok vmísí do směsi 220 ml 5% roztoku chloridu sodného, 13 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 110 ml toluenu. Vodná fáze se se ještě jednou extrahuje 55 ml toluenu. Spojené organické fáze se potom promyjí vždy 55 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové, potom 1% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakonec vody. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a úplně se odpaří. Takto získaný zbytek se rozpustí v 9 ml toluenu a přivede se ke krystalisaci přikapáním 45 ml petrolejového benzínu. Po ochlazení na teplotu v rozmezí 10 až 15 °C se krystalisát odsaje a vysuší se za vakua při teplotě 50 °C.

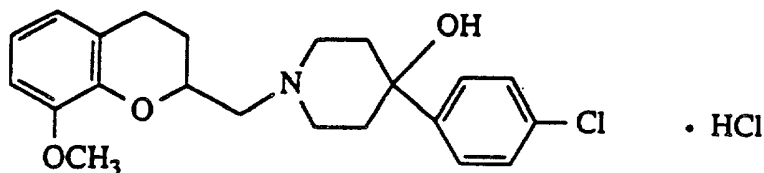
Výtěžek: 2,0 g = 83 % teorie

Teplota tání: 148 až 149 °C.

Výrobní příklady

Příklad 1

Hydrochlorid 2-[4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]methyl-8-methoxy-chromanu



Směs 2,4 g (6,9 mmol) sloučeniny z příkladu VI, 0,5 g (4,8 mmol) bezvodého uhličitanu sodného a 1,5 g (6,9 mmol) 4-hydroxy-4-

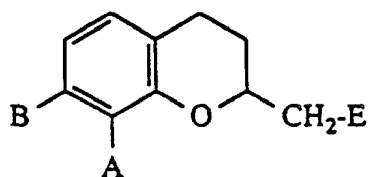
-(4-chlorfenyl)piperidinu v 15 ml dimethylformamidu se míchá po dobu 6 hodin při teplotě 110 °C a potom se vlije na led. Následuje extrakce ethylesterem kyseliny octové, promytí organické fáze a vysušení a odpaření organické fáze za vakua vodní vývěvy, přičemž se získá surový produkt (3,2 g), který se čistí pomocí chromatografie (200 g silikagelu, toluen/ethylacetát 1 : 1).

Teplota tání: 86 až 88 °C (dichlormethan/diethylether).

Z této sloučeniny se dá získat z dichlormethanu s etherickou kyselinou chlorovodíkovou hydrochlorid, který má teplotu tání 193 až 198 °C (kapilára).

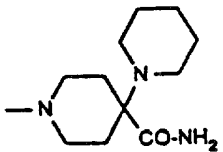
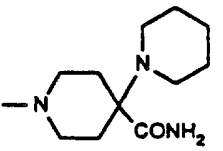
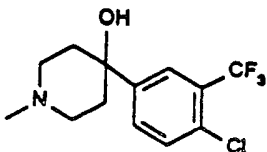
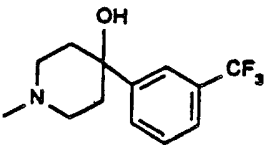
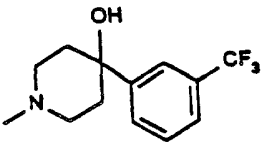
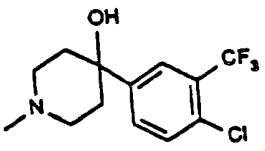
Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se vyrobí sloučeniny uvedené v následující tabulce 1.

Tabulka 1



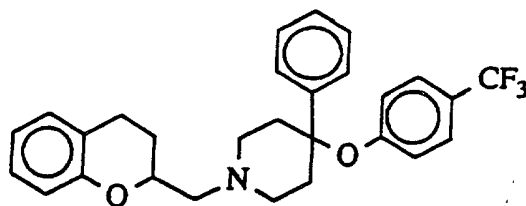
Př. č.	A	B	E	teplota tání (°C)
2	-OCH ₃	H		107 (Báze)
3	H	H		186-188 (Hydrochlorid)
4	H	H		204-211 (Hydrochlorid)
5	-OCH ₃	H		243 (Hydrochlorid)

Tabulka 1 (pokračování)

Př. č.	A	B	E	teplota tání (°C)
6	H	H		125-127 (Báze)
7	-OCH ₃	H		140-141 (Báze)
8	H	H		232-235 (Hydrochlorid)
9	-OCH ₃	H		218-221 (Hydrochlorid)
10	H	H		202-205 (Hydrochlorid)
11	-OCH ₃	H		231-233 (Hydrochlorid)

Příklad 12

Hydrochlorid 2-{-4-(trifluorfenoxy)-4-fenyl}piperidin-1-yl}-methyl-chromanu



Pod argonovou atmosférou se rozpustí 1,90 g (3,9 mmol) sloučeniny z příkladu VII ve 29 ml bezvodého tetrahydrofuranu a v průběhu 30 minut se při teplotě 30 °C přikape 19,5 ml 1 M roztoku komplexu boran-tetrahydrofuran. Potom se reakční roztok zahřívá po dobu 90 minut na teplotu 50 °C, při této teplotě se v průběhu 15 minut přikape 7,8 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a vsázka se ponechá další hodinu při teplotě 50 °C. Po ochlazení se reakční roztok vmíchá do směsi 250 ml 5% roztoku chloridu sodného a 125 ml toluenu. Vodná fáze se potom ještě jednou extrahuje 60 ml toluenu, spojené organické fáze se zahustí na objem 50 ml, aby se odstranil tetrahydrofuran, a znovu se doplní toluenem. Organická fáze se potom promývá vždy 50 ml 5% roztoku hydrogenuhlitanu sodného a vody až do neutrální reakce, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a úplně se zahustí. Jako zbytek se získá báze ve formě olejovitého surového produktu. Tento surový produkt se čistí pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové 30 : 70.

Výtěžek: 1,46 g = 80 % teorie.

1,43 g uvedeným způsobem získané báze (3,0 mmol) se rozpustí v 70 ml diethyletheru a přikapáním 15 ml etherického roztoku chlorovodíku (3,3 mmol) se vysráží hydrochlorid. Potom se suspenze míchá ještě po dobu jedné hodiny, potom se krystalisát odsaje a při teplotě 50 °C se ve vakuu vysuší (1,45 g).

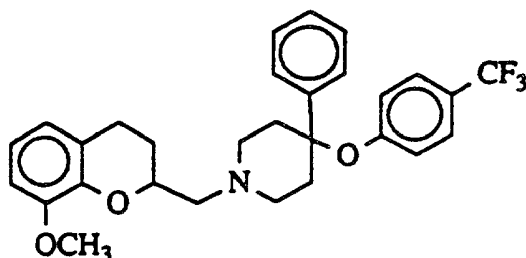
Výtěžek: 1,37 g = 86 % teorie (hydrochlorid)

DC : $R_f = 0,58$

teplota tání: 172 až 173 °C.

Příklad 13

N-methyl-(3,4-dihydro-2H-8-methoxy-1-benzopyran-2-yl)-4-fenyl-4-(4-trifluormethoxyfenoxypiperidin



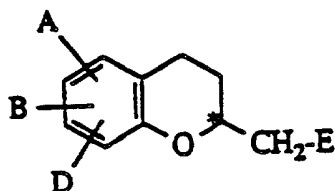
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 12 ze 2,14 g (4,2 mmol) N-karbonyl-(3,4-dihydro-2H-8-methoxy-1-benzopyran-2-yl)-4-fenyl-4-(4-trifluormethylfenoxypiperidinu.

Výtěžek: 1,53 g = 73 % teorie (báze)

DC : $R_f = 0,35$.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Piperidylmethylsubstituované deriváty chromanu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

A, B a D jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými ato-

my, nebo skupinu vzorce $-NR^1R^2$ nebo $-OR^5$,

příčemž

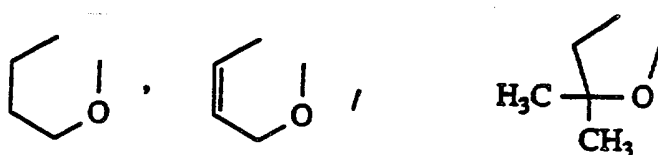
R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^5 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cyklopropylovou nebo fenylovou skupinou,

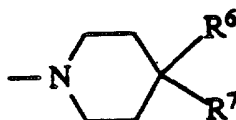
nebo

A má shora uvedený význam a

B a D společně tvoří zbytek vzorce



E značí heterocyklický zbytek vzorce



příčemž

R^6 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, atom chloru, fenylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu a

R^7 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná hydroxyskupinou nebo fenylovou skupinou, přičemž fenylový kruh může být sám substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo skupinu vzorce $-CO-NR^8R^9$, $-COR^{10}$ nebo $-OR^{11}$, přičemž

R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a

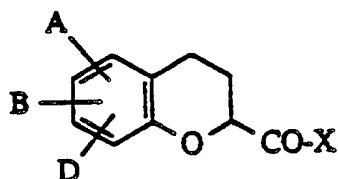
R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylou skupinou,

a jejich soli,

s tím, že R^6 neznačí vodíkový atom nebo hydroxyskupinu, když R^7 značí nesubstituovanou fenylovou skupinu.

2. Piperidylsubstituované deriváty chromanu podle nároku 1 obecného vzorce I pro terapeutickou aplikaci.
3. Způsob výroby piperidylmethylsubstituovaných derivátů chromanu podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

(A) sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém mají A, B a D shora uvedený význam a

X značí atom halogenu nebo hydroxyskupinu,

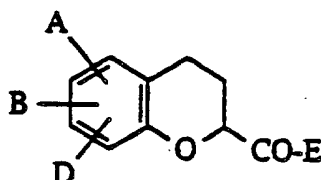
převědou za použití cyklických aminů obecného vzorce III

H - E

(III)

ve kterém má E shora uvedený význam,

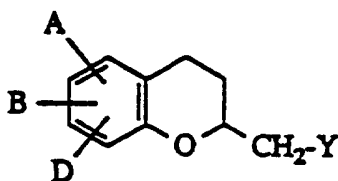
v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze, na sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém mají A, B, D a E shora uvedený význam, a potom se karbonylová skupina redukuje pomocí redukčních činidel ze skupiny zahrnující hydridy, borany, diborany a jejich komplexní sloučeniny, za přítomnosti inertních rozpouštědel na methylenovou skupinu, nebo se

(B) sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém mají A, B a D shora uvedený význam a

Y značí hydroxyskupinu nebo typickou odštěpitelnou skupinu ze skupiny zahrnující tosylát, chlorid nebo mesylát,

nechají přímo reagovat se sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze,

a popřípadě se substituenty A, B, D a E zavedou a/nebo obmění v rámci významů, definovaných v nároku 1.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny vzorce II převedou na sloučeniny vzorce IV za předchozí aktivace pomocí karbonyldiimidazolu.
5. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny vzorce V nechají reagovat se sloučeninami vzorce III za přítomnosti pomocných látek, jako jsou například katalyzátory a startovací látky.
6. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce s cyklickými aminy provádí při teplotě v rozmezí 20 °C až 110 °C.
7. Farmaceutický prostředek pro aplikaci při onemocněních centrálního nervového systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje piperidylmethybsubstituované deriváty chromanu obecného vzorce I podle nároku 1.
8. Piperidylsubstituované deriváty chromanu podle nároku 1 obecného vzorce I pro výrobu léčiv.

Konec dokumentu
