

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/029250 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 417/12**, (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).
A61K 31/425, A61P 25/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10447 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 18. September 2002 (18.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 48 425.9 1. Oktober 2001 (01.10.2001) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SCHERLING, Dietrich** [DE/DE]; Erasmusstr. 18, 79098 Freiburg (DE). **KARL, Wolfgang** [DE/DE]; Gartenstr. 44, 51519 Oden-
thal (DE). **SEIDEL, Dietrich** [DE/DE]; Sterntalerweg
39, 42111 Wuppertal (DE). **WEINZ, Corinna** [DE/DE];
Mozartstr. 60, 42115 Wuppertal (DE). **SCHOHE-LOOP,**
Rudolf [DE/DE]; Arndtstr. 10 a, 42327 Wuppertal (DE).
MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Str. 8, 51491
Overath (DE).

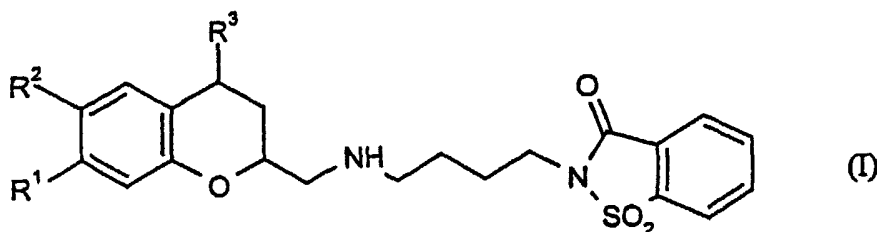
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUTED AMINOMETHYL CHROMANES FOR TREATING DISEASES OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUIERTE AMINOMETHYLCROMANE ZUR BEHANDLUNG VON ER-
KRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS



(57) Abstract: The invention relates to chromanes of formula (I), to a method for the production thereof and to their use in medica-
ments, particularly as agents for fighting diseases of the central nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Chromane der Formel (I) Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Ver-
wendung in Arzneimitteln, insbesondere als Mittel zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (I).

WO 03/029250 A1



ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUIERTE AMINOMETHYLCHROMANE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

Die vorliegende Erfindung betrifft Chromane, Verfahren zu ihrer Herstellung und
5 ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Mittel zur Bekämpfung von
Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

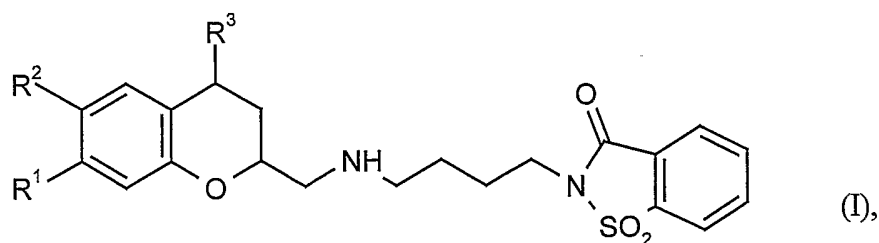
Aus der DE-A-195 43 476, der EP-A-0 352 613, der EP-A-0 749 970 und der WO
99/26621 sind Chromane mit Affinität bzw. agonistischer Wirkung am Serotonin-
10 Rezeptor vom Subtyp 5HT₁ bzw. 5HT_{1A} insbesondere zur Behandlung von Krank-
heiten des Zentralen Nervensystems bekannt.

BAY x3702, (-)-2-(4-{[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,2-
benzisothiazol-3(2*H*)-on 1,1-dioxid Hydrochlorid (generischer Name: Repinotan
15 Hydrochlorid), wird für die Indikationen Schädel-Hirn-Trauma und Schlaganfall
klinisch entwickelt (De Vry et al. *Drugs Fut.* 1997, 22, 341-349).

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Metaboliten des Repinotans ebenfalls an
den 5HT_{1A}-Rezeptor binden.

20

Die Erfindung betrifft daher neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

25

die Reste R¹, R² und R³ die folgende Bedeutung haben:

- 2 -

R ¹	R ²	R ³
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH oder
OH	OH	OH ,

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die

5 Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Hydrate und/oder Solvate vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure,

20 Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

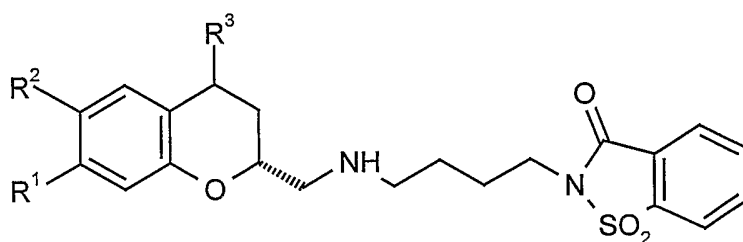
- 3 -

Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

- 5 Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.
gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche in der 2-Position des Chroman-Rests die R-Konfiguration haben.

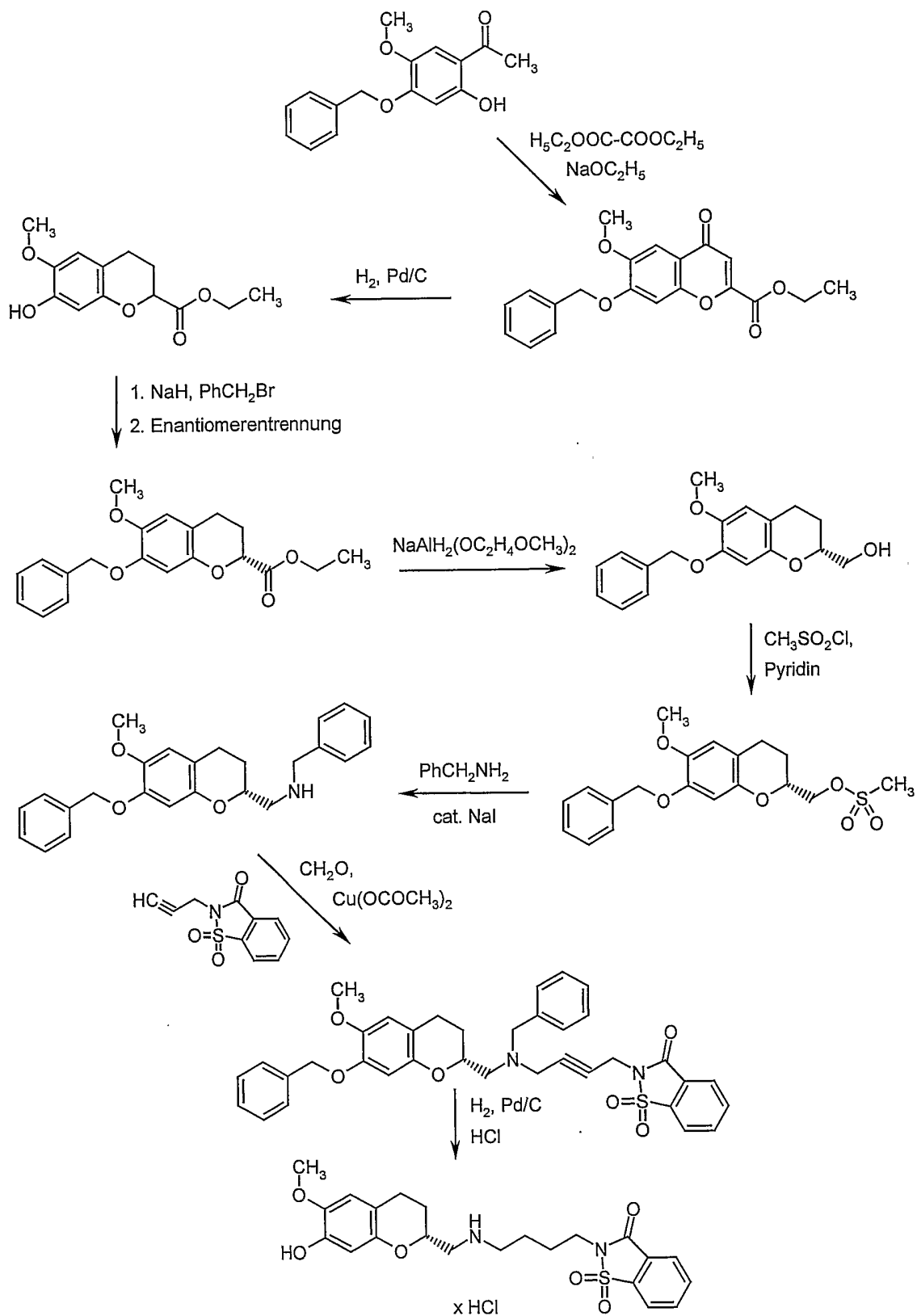
Die R-Konfiguration in der 2-Position des Chroman-Rests kann durch die folgende Formel verdeutlicht werden:



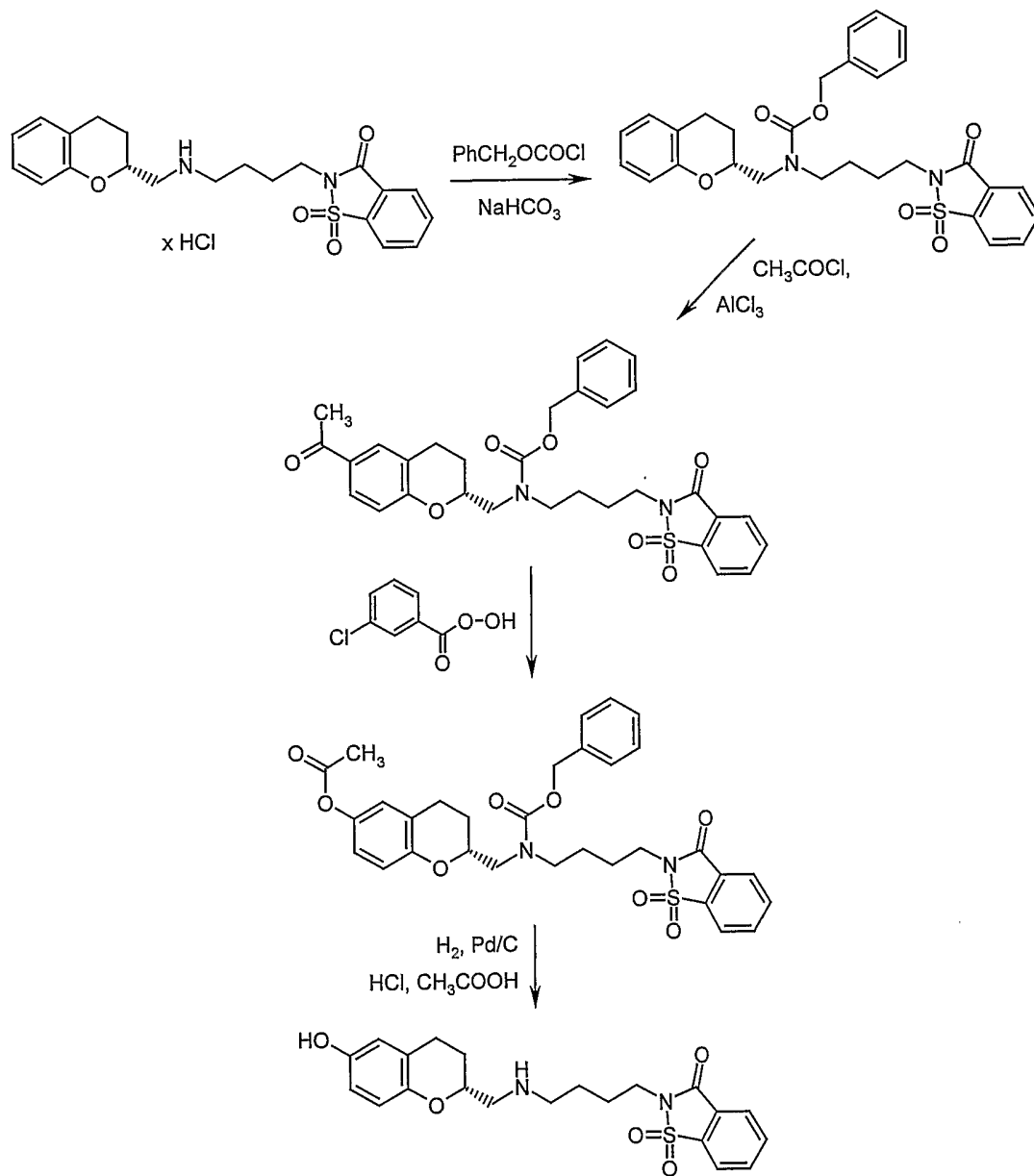
15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können wie in den folgenden Formelschemata veranschaulicht und wie in den Ausführungsbeispielen beschrieben hergestellt werden:

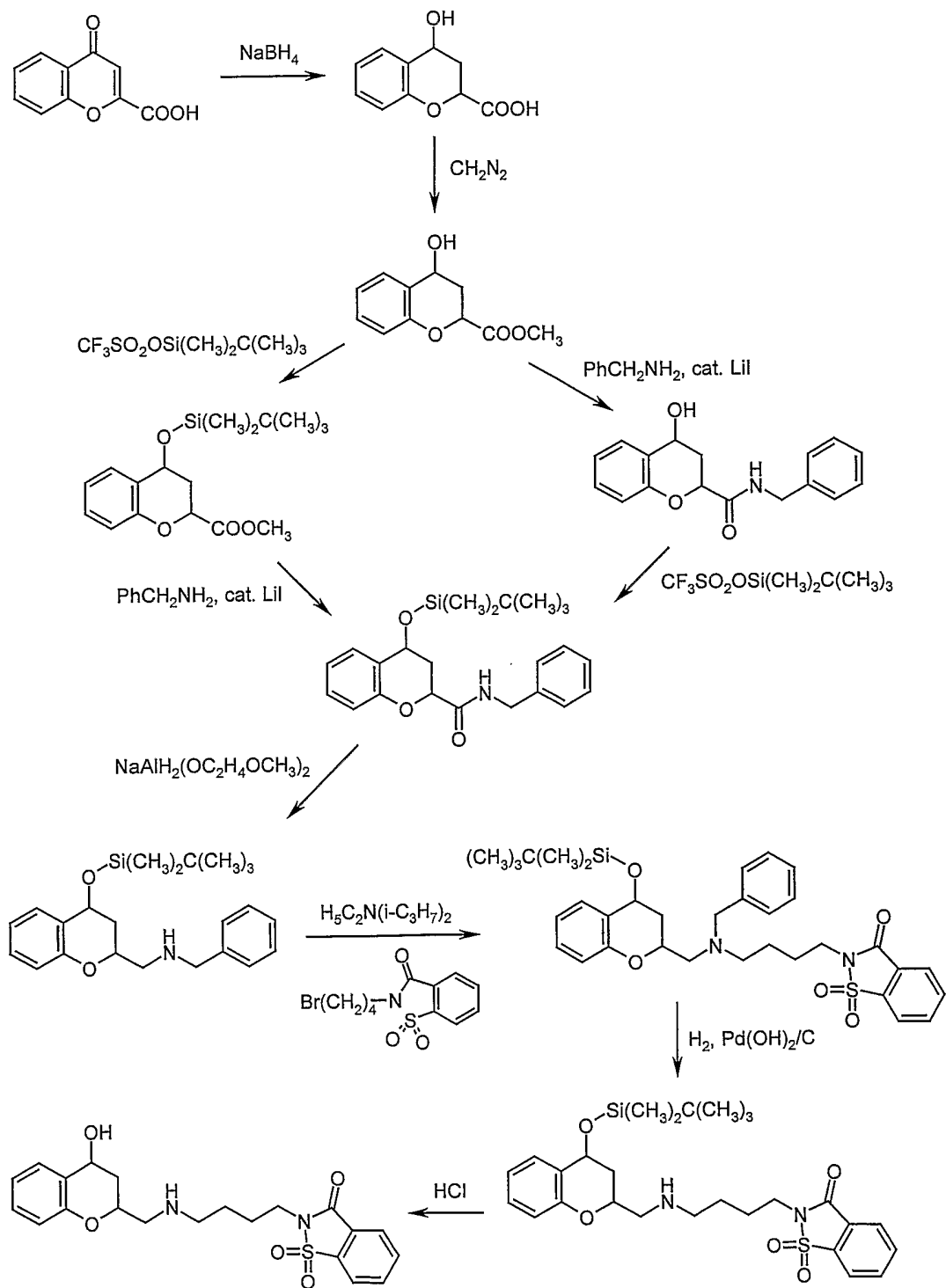
- 4 -

Schema 1

- 5 -

Schema 2

- 6 -

Schema 3

- 7 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Stoffe haben eine besonders hohe Affinität zu cerebralen 5-Hydroxy-tryptamin-Rezeptoren vom 5-HT_{1A}-Typ.

- 5 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten dar, die durch Störungen des serotoninergeren Systems, insbesondere bei Involvierung von Rezeptoren vom 5-HT_{1A}-Typ, gekennzeichnet sind. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen,
- 10 zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme. Weiterhin sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.
- 15 Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Modulierung des kardiovaskulären Systems. Sie greifen auch in die Regulation der cerebralen Durchblutung ein und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.
- 20 Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie die sich aus diesen Verbindungen ableitenden pharmazeutische Zusammensetzungen, wie für andere 5HT_{1A}-Liganden in der WO 99/26621 gezeigt, zur post-akuten therapeutischen Behandlung vielfältiger neurologischer Zustände angewendet werden, bei denen verschiedene Zelltypen des Nervensystems als Folge von neurodegenerativen
- 25 Erkrankungen oder Eingriffen oder Expositionen degeneriert sind und/oder beschädigt wurden. Insbesondere können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden zur Behandlung von Folgezuständen, in denen Schädigungen von Zellen des Nervensystems durch chirurgische Eingriffe, Infektionen, Exposition gegenüber toxischen Agenzien, Tumoren, Ernährungsdefizite oder metabolische
- 30 Erkrankungen aufgetreten sind. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen

- 8 -

Formel (I) verwendet werden zur Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinsonschen Erkrankung, der Multiplen Sklerose, der Amyotrophen Lateralsklerose, der Epilepsie, Drogenmissbrauch oder Drogensucht (Alkohol, Kokain, Heroin, Amphetamin oder ähnliche), Rückenmarkserkrankungen und/oder -verletzungen, Dystrophie oder Degeneration der neuralen Retina (Retinopathien) und peripheren Neuropathien, wie der diabetischen Neuropathie und/oder der durch Toxine induzierte peripheren Neuropathien. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Verbindung mit chirurgischen Implantationen von Geweben und/oder Prothesen zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung oder anderer neurologischer Erkrankungen und/oder Fehlfunktionen, bei denen eine Implantation angezeigt ist, verwendet werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Affinität zum 5-HT_{1A}-Rezeptor

(Dompert et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, 328, 467-470).

Bei diesem Test wird die Bindung von [³H]-8-OH-DPAT an 5-HT_{1A}-Rezeptoren in Ratten-Hippocampus-Membranen gemessen. Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit dem Radioliganden um die Bindung konkurrieren und diese hemmen.

Tabelle B

Verbindung des Beispiels	K _i (nmol/l)
1	3.15
2	1.93

Bei dem Bindungstest werden IC_{50} -Werte ermittelt, die angeben, bei welcher Konzentration an Testsubstanz 50 % der Bindung des Radioliganden verdrängt wird. Unter Berücksichtigung der Dissoziationskonstanten und der Konzentration an Radioliganden werden daraus die Inhibitionskonstanten K_i berechnet.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von beispielsweise Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

10

2. Permanente fokale cerebrale Ischämie

Tiermodell: permanente fokale cerebrale Ischämie ("middle cerebral artery occlusion" = MCA-O). Die MCA-Occlusion in Nagern ist ein breit akzeptiertes Tiermodell des Schlaganfalls. Literatur: Bederson et al., *Stroke*, **1986**, 17, 472-476.

15

Um eine permanente fokale cerebrale Ischämie hervorzurufen wird in Ratten die linke Arterie cerebri media durch Elektrokoagulation okkludiert. Das resultierende Infarktvolumen in kortikalen (subcorticalen) Regionen, die von der mittleren cerebralen Arterie versorgt werden, wird als Maß für die Größe der Schlaganfall-induzierten neuronalen Schäden herangezogen.

20

Substanzapplikation: Nach der Okklusion als kontinuierliche i.v. Infusion (4 Stunden) der Testsubstanz, direkt nach der Operation beginnend. Die Tiere werden 7 Tage nach der Operation zur Auswertung getötet.

25

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem

- 10 -

oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Wirkstoffen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

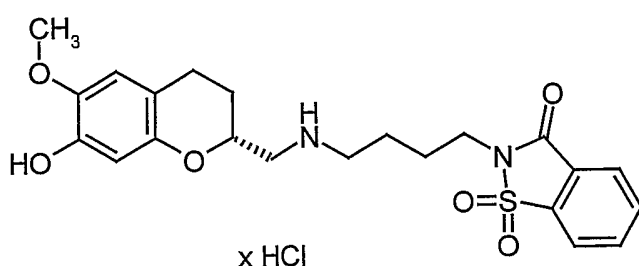
20

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem

25 Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

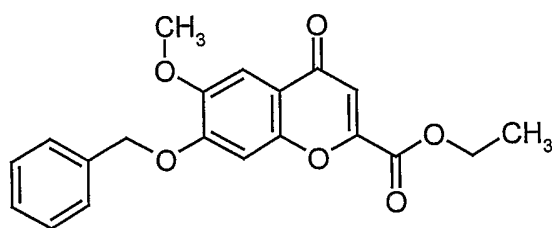
- 5 (R)-(-)-2-(4-{[(7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]-amino}butyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid



10

Stufe a):

Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat



15

- Zu 1.1 ml einer Natriumethylat-Lösung, hergestellt aus 0.5 g Natrium in 30 ml Ethanol, wird eine Mischung von 0.37 mmol 1-[2-Hydroxy-5-methoxy-4-(phenylmethoxy)phenyl]-ethanon [Beutler et al., J. Med. Chem. 41, 2333 (1998)] und 1.38 mmol Oxalsäurediethylester in 2 ml Ethanol innerhalb von 5 Minuten bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 3 Stunden Erhitzen auf Rückfluss werden 0.55 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und weitere 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnen mit Ethanol wird von Feststoff abgetrennt, welcher verworfen wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt, mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit
- 20

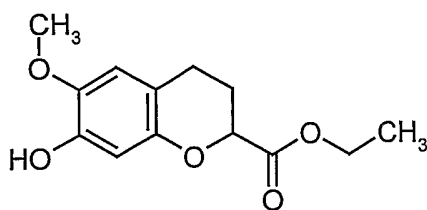
- 12 -

Wasser, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan / Essigsäureethylester, Gradient 10:1 bis 1:1) gereinigt. Man erhält so Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat in 58 % Ausbeute als farblosen Feststoff.

Fp. 168°C.

Stufe b):

Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat

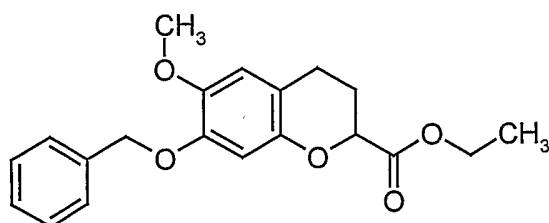


Eine Lösung von 7.5 mmol Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat in 60 ml Essigsäureethylester und 30 ml Eisessig wird in Gegenwart von 1.2 g 10 % Palladium auf Aktivkohle bei 3 bar und 50°C hydriert. Nach 4 Tagen wird die Hydrierung beendet und mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird über Kieselsäure filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält man Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat in 94 % Ausbeute als farbloses Öl, das direkt weiter umgesetzt wird.

- 13 -

Stufe c):

Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat



5

1.86 g Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat in 23 ml Dimethylformamid werden unter Argon in Portionen mit 8.9 mmol 60 %-iger Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl versetzt. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 8.1 mmol Benzylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden bei

10 Raumtemperatur gerührt. Zur wässrigen Aufarbeitung (dreimaliges Waschen mit Wasser, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung) wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan ergibt reines Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat; weitere Produktfraktionen erhält man aus den

15 Mutterlaugen der Umkristallisationen durch präparative HPLC-Reinigung (Säule: Chromsil, Laufmittel: Acetonitril/Wasser).

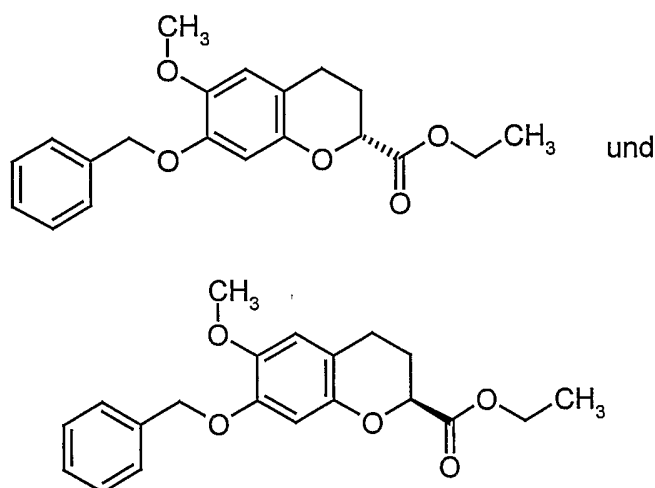
Gesamtausbeute: 72 % d.Th.

Fp. 100°C.

- 14 -

Stufe d):

(+) - und (-) - Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat



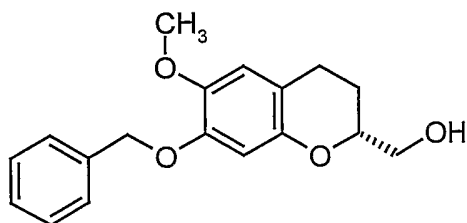
5

Durch präparative HPLC-Trennung des racemischen Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylats an chiraler Phase (Chiracel OD 500 x 20 mm; Isohexan / Isopropanol 6:4) erhält man das (S)-(-)-Enantiomer [Fp. 95°C, $\alpha_D^{20} = -12.2^\circ$ (c = 0.6, Dichlormethan)] und das (R)-(+)-Enantiomer [Fp. 94°C, $\alpha_D^{20} = +11.5^\circ$ (c = 0.5, Dichlormethan)] als farblose Feststoffe.

10

Stufe e):

(R)-(-)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol



15

2.6 mmol (R)-(+)-Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat werden in 9 ml Toluol gelöst und zu einer Lösung von 6.5 mmol Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid in 18 ml Toluol unter Argon bei Raumtemperatur zugetropft.

- 15 -

Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wird von Ungelöstem abfiltriert und das Filtrat nochmals mit Wasser, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum ergibt ein erstarrendes Öl, das durch
5 Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:1) gereinigt wird. Man erhält so in 89 % Ausbeute (R)-(-)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol.

Fp. 109-112°C

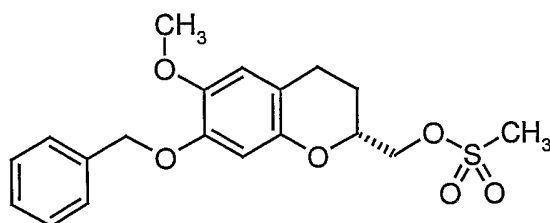
 $\alpha_D^{20} = -71^\circ$ (c = 0.5, Dichlormethan)

10 optische Reinheit >99.5 % (HPLC an chiraler Säule Chiral OD-H).

Stufe f):

(R)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl-methan-sulfo-
nat

15



Zur Lösung von 1.8 mmol (R)-(-)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol in 0.35 ml Pyridin und 5 ml Dichlormethan werden 245 mg
20 Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird mit Dichlormethan verdünnt. Wässrige Aufarbeitung (Waschen mit Wasser und Kochsalzlösung), Trocknen und Einengen ergibt ein Rohprodukt, das durch Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester, Gradient 10:1 bis 1:1) gereinigt wird. Die nach Eindampfen erhaltene Produktfraktion wird aus Dichlor-
25 methan / Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält so in 93 % Ausbeute

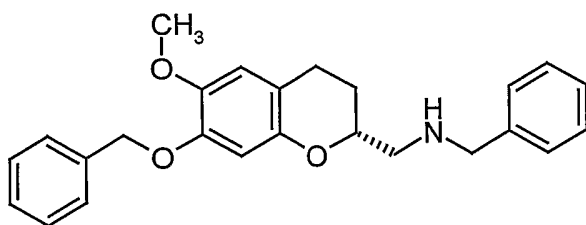
- 16 -

(R)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl-methan-sulfo-
nat.

Fp. 147°C.

5 **Stufe g):**

(R)-(-)-[N-Benzyl-N-{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-
methyl}amin



10

Eine Mischung aus 1.4 mmol (R)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-
chromen-2-yl]methyl-methansulfonat, 15 mg Natriumiodid und 1.6 ml Benzylamin
wird 14 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird 5 Stunden auf 100°C
erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Toluol verdünnt und von
15 ausfallendem Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird von flüchtigen Anteilen, zuletzt
bei 100°C und einem Vakuum von ca. 1 mbar, befreit. Die Lösung des Rückstandes
in Essigsäureethylester wird wässrig aufgearbeitet (Waschen mit Wasser und Koch-
salzlösung) und getrocknet. Den nach Einengen erhaltenen Rückstand reinigt man
durch Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethyl-ester,
20 Gradient 2:1 bis 1:1). Behandeln der eingedampften Produktfraktionen mit Cyclo-
hexan ergibt einen Feststoff, der aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Nach
Waschen mit Pentan erhält man in 83 % Ausbeute (R)-(-)-[N-Benzyl-N-{[7-(benzyl-
oxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amin als farblose Kristalle.

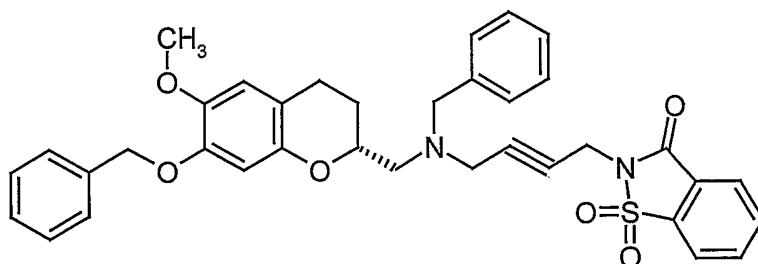
Fp. 94°C

25 $\alpha_D^{20} = -76.5^\circ$ (c = 0.5, Methanol).

- 17 -

Stufe h):

(R)-(-)-[2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-methyl}amino)-2-butynyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid



5

Eine Lösung von 1.1 mmol (R)-(-)-[N-Benzyl-N-{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amin in 3 ml Dioxan wird nacheinander bei Raumtemperatur unter Argon mit 42 mg Paraformaldehyd, 14 mg Kupfer(II)acetat und 308 mg 2-(2-Propynyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (erhalten aus dem Natriumsalz des Saccharins und Propargylbromid) versetzt und dann 90 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach Verdünnen mit Essigsäureethylester wird wässrig aufgearbeitet (Waschen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1) liefert ein Rohprodukt, das nochmals chromatographiert wird (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan, dann Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:2). Auf diese Weise erhält man in 90 % Ausbeute (R)-(-)-[2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-methyl}amino)-2-butynyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid als Öl.

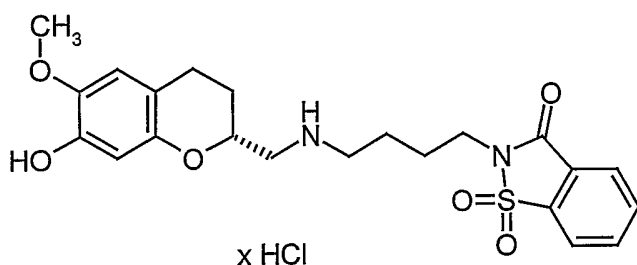
20 $\alpha_D^{20} = -35,2^\circ$ (c = 0.5, Methanol).

Stufe i):

(R)-(-)-2-(4-{[(7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]-amino}butyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

25

- 18 -



Eine Mischung aus 0.88 mmol (R)-(-)-2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amino)-2-butynyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-
 5 1,1-dioxid und 0.1 g 10 % Palladium auf Aktivkohle in 7 ml Methanol und 2 ml konzentrierter Salzsäure wird ohne äußere Kühlung bei Normaldruck hydriert. Nach 2 Stunden wird nochmals die gleiche Menge Katalysator nachgegeben und weitere 4 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und
 10 über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Einengen erhaltene Öl wird mit wenig Dichlormethan in der Hitze aufgenommen und mit Cyclohexan versetzt. Abdestillation des Dichlormethans unter vermindertem Druck führt zur Kristallbildung. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so in 64 % Ausbeute (R)-(-)-[2-(4-{[(7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]amino}butyl)-1,2-benz-isothiazol-
 15 3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid.

Fp. 195-198°C (unter Zersetzung)

$\alpha_D^{20} = -65.7^\circ$ (c = 0.5, Methanol)

MS (ESI pos): m/z = 447 [M+H]⁺

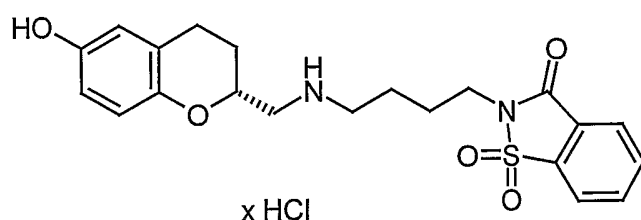
20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5–2.2 (m, 6H), 2.6–3.2 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.9–8.15 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.6–9.0 (breit, 2H).

- 19 -

Beispiel 2

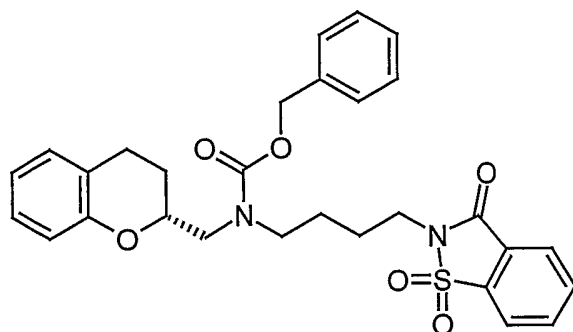
2-[4-({[(2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

5

**Stufe a):**

Benzyl (2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamate

10



Eine Suspension von 1.2 g (5 mmol) (-)-(R)-2-[4-[[3,4-Dihydro-2H-1-chromen-2-yl]methyl]amino]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid (EP 352 613 B1) in 40 ml Diethylether wird mit 40 ml Wasser und 2.5 g (30 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Mischung wird auf 0°C gekühlt. Bei maximal 5°C Innentemperatur wird eine Lösung von 1.0 g (6 mmol) Benzyloxy-carbonylchlorid in 5 ml Diethylether zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol /

15

20

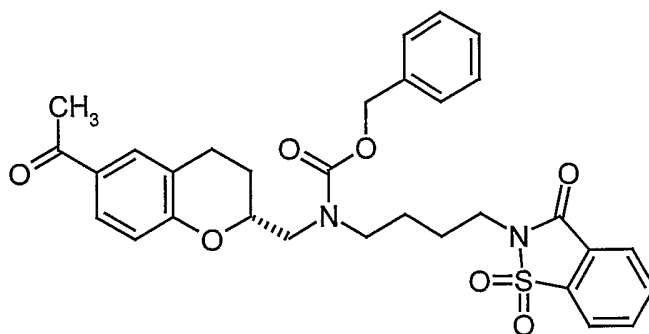
- 20 -

Essigsäureethylester, Gradient 1:0 bis 5:1) erhält man 2.6 g (90 % d.Th.) Benzyl [(2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbammat als Öl, das direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.
 R_f (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.70

5

Stufe b):

Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbammat



10

12.7 g (95 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 10 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert. Bei 0°C werden zunächst 5.9 ml (82 mmol) Acetylchlorid zugegeben. Hierzu wird bei 0°C eine Lösung von 34 g (63 mmol) Benzyl [(2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbammat in 100 ml 1,2-Dichlorethan langsam zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Gießen auf Eiswasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Man erhält 9.6 g (26.5 % d.Th.) Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbammat.

15

20

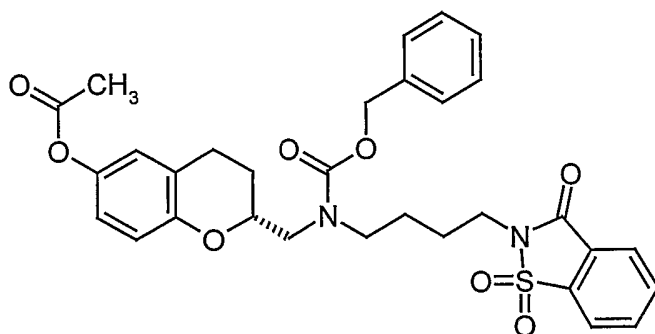
R_f (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.32

25

- 21 -

Stufe c):

(2R)-2-({[(Benzyloxy)carbonyl][4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)-butyl]amino}methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat



5

2.9 g (5 mmol) Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamate in 30 ml Dichlormethan werden bei 0°C und unter Lichtausschluss mit 2.2 g (13 mmol) m-Chlorperoxybenzoesäure versetzt. Bei dieser Temperatur werden dann 570 mg (5 mmol) Trifluoressigsäure langsam zutropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester, Gradient 1:0 bis 3:1) erhält man 2.8 g (94 % d.Th.) (2R)-2-({[(Benzyloxy)carbonyl][4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]-amino}methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat als Öl.

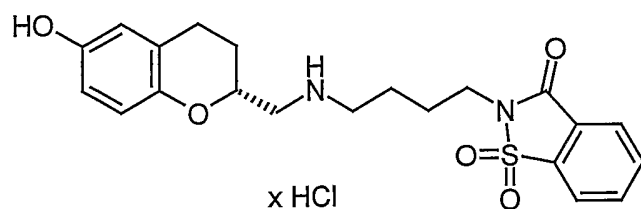
15

R_f (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.44

20 **Stufe d):**

2-[4-({[(2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

- 22 -



11.2 g (19 mmol) (2R)-2-({[(Benzyloxy)carbonyl][4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]amino}methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat in 200 ml Eisessig und 67 ml konzentrierter Salzsäure werden mit 2 g 10 % Palladium auf Aktivkohle versetzt und 4 Stunden bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators werden 5 ml 25 %-iges Ammoniakwasser zugegeben und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan / Ethanol, Gradient 1:0 bis 5:1) gereinigt. Die so erhaltenen Produktfraktionen werden durch Einengen vom Lösemittel befreit, in Ethanol aufgenommen und vorsichtig mit 10 ml einer 4 N Lösung von HCl-Gas in Ethanol versetzt. Nach Abkühlen in Eis wird der erhaltene Feststoff abgesaugt, in 550 ml Ethanol in der Hitze gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtration wird auf ca. 100 ml eingengt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.15 g (37 % d.Th.) 2-[4-({[(2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}-amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid als farblose Kristalle.

Fp. 220 bis 222°C

MS (FAB): $m/z = 417 [M+H]^+$

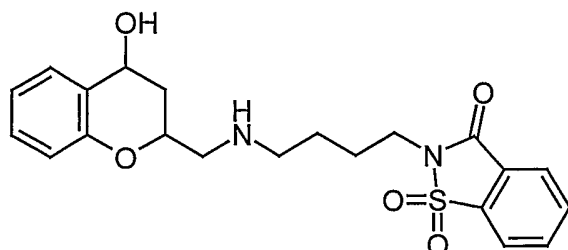
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.5\text{--}2.1$ (m, 6H), 2.6–3.2 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.45–6.65 (m, 3H), 7.9–8.15 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.6–9.0 (breit, 2H)

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$

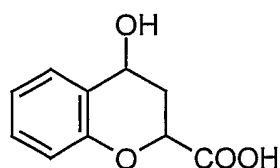
C: ber. 55.7, gef. 56.0; H: ber. 5.6, gef. 5.7

N: ber. 6.2, gef. 6.2; S: ber. 7.1, gef. 7.1

- 23 -

Beispiel 3**5 Stufe a):**

4-Hydroxychroman-2-carbonsäure



- 10 1 g (5.2 mmol) Chromon-2-carbonsäure wird in 25 ml 1,4-Dioxan und 5 ml trockenem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g (26.3 mmol) Natriumborhydrid wird 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 ml 1 M Salzsäure und anschließend mit 4.5 ml 6 M Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittelgemisch von 1.5 % Essigsäure und 5 % Methanol (v/v) in Dichlormethan gelöst und das Produkt chromatographisch unter folgenden Bedingungen isoliert: Säule Lobar® LiChroprep® Si 60 Größe B, Säulen-temperatur Raumtemperatur, Laufmittel 1.5 % Essigsäure und 5 % Methanol (v/v) in Dichlormethan, Fluss 15 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produkt-
- 15 haltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingengt.
- 20

Ausbeute: 420 mg (37 % d.Th.)

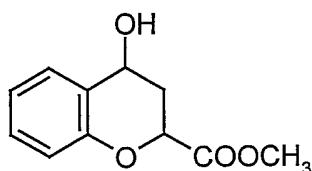
GC/MS (nach Methylierung): $m/z = 208 [M]^+$ (Methylester)GC/MS (nach Silylierung): $m/z = 338 [M]^+$ (Bis(trimethylsilyl)-Derivat)

- 24 -

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD , mit CD_2HOD eingestellt auf $\delta = 3.30$): $\delta = 2.16$ (H-3a, 1H, ddd); 2.48 (H-3e, 1H, ddd); 4.79 (H-2a, 1H, dd); 4.88 (H-4a, 1H, dd); 6.86 (H-8, 1H, d); 6.92 (H-6, 1H, dt); 7.16 (H-7, 1H, dt); 7.37 (H-5, 1H, d).

5 **Stufe b):**

4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester



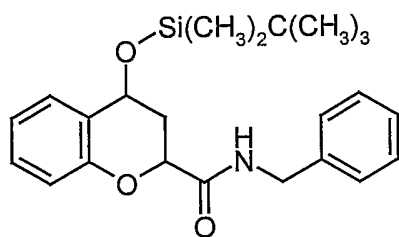
- 10 250 mg 4-Hydroxychroman-2-carbonsäure werden in 4.5 ml Diethylether suspendiert, eine Lösung von ca. 4.5 mmol Diazomethan in 4.5 ml Diethylether zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird das Produkt als öliges Rückstand erhalten.

Ausbeute: 268 mg (quant.)

- 15 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD , mit CD_2HOD eingestellt auf $\delta = 3.30$): $\delta = 2.26$ (H-3a, 1H, ddd); 2.66 (H-3e, 1H, ddd); 3.67 (CH_3O , 3H, s); 4.79 (H-2a, 1H, dd); 4.92 (H-4a, 1H, dd); 6.9 (H-8 / H-6, 2H, m); 7.2 (H-7 / H-5, 2H, m).

Stufe c):

- 20 4-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-chroman-2-carbonsäurebenzylamid



- 25 -

Methode 1

55 mg (0.24 mmol) 4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester werden in 0.25 ml Ethylenglycoldimethylether gelöst. Nach Zugabe von 0.15 ml (1.37 mmol) Benzylamin und 5 mg (0.04 mmol) Lithiumiodid wird das Gemisch 3 Stunden bei 60°C gerührt. Das Produkt wird mit 1 ml 0.1 M Salzsäure gefällt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Exsikkator über Blaugel getrocknet.

80 mg (0.28 mmol) des auf diese Weise erhaltenen 4-Hydroxychroman-2-carbonsäurebenzylamids werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 150 µl (1.29 mmol) 2,6-Lutidin versetzt. Dann werden 150 µl (0.65 mmol) Trifluormethan-sulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester zugegeben und die Lösung 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsabbruch durch Zugabe von 0.53 ml 10 %-ige Ammoniumchlorid-Lösung werden noch 0.5 ml Dichlormethan zugegeben. Die produktthaltige organische Phase wird 7-mal mit je 0.73 ml 0.1 M Salzsäure und anschließend mit 0.29 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird durch HPLC gereinigt (s.u.).

Methode 2

268 mg (1.2 mmol) 4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester werden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.6 ml (5.15 mmol) 2,6-Lutidin und 0.6 ml (2.61 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester wird die Lösung 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsabbruch durch Zugabe von 2 ml einer 10 %-igen Ammoniumchlorid-Lösung wird die produktthaltige organische Phase 7-mal mit je 3 ml 0.1 M Salzsäure und anschließend mit 1 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann zur Trockne eingengt.

430 mg (1.33 mmol) des auf diese Weise erhaltenen 4-(tert.-Butyldimethyl-silanyloxy)-chroman-2-carbonsäuremethylesters werden in 1.25 ml Ethylenglycol-dimethylether gelöst und mit 0.765 ml (7 mmol) Benzylamin versetzt. Nach Zugabe von 25.5 mg (0.19 mmol) Lithiumiodid wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 70°C

- 26 -

gerührt. Das Produkt wird durch Zugabe von 5 ml 0.1 M Salzsäure gefällt. Der Überstand wird abdekantiert und der Rückstand mit 2 ml Wasser gewaschen. Dann wird der Rückstand in 1 ml Dichlormethan gelöst und die produkthaltige organische Phase zur Trockne eingeeengt.

5

Die nach Methode 1 und Methode 2 erhaltenen Rohprodukte werden vereinigt und durch präparative HPLC-Chromatographie unter folgenden Bedingungen gereinigt: Säule Nucleosil® 100 C-18, 125 x 16 mm (Korngröße 7 µm), Säulentemperatur Raumtemperatur, Laufmittel 75 % Acetonitril / 25 % Wasser (v/v), Fluss 6 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt.

10

Ausbeute: 265 mg (46 % d.Th.)

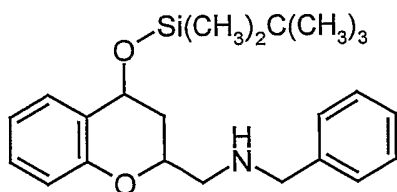
15

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, mit CD₂HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 0.20 / 0.23 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.96 (t-Butyl, 9H, s); 1.97 (H-3a, 1H, m); 2.54 (H-3e, 1H, ddd); 4.41 / 4.50 (CH₂-Phenyl, 2H, AB); 4.72 (H-2a, 1H, dd); 5.09 (H-4a, 1H, dd); 6.91 (H-8, 1H, d); 6.94 (H-6, 1H, t); 7.15 (H-7, 1H, t); 7.20-7.35 (H-5 und Phenyl, 6H, m).

Stufe d):

20

Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amin



25

Eine Lösung von 265 mg (0.66 mmol) 4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-carbonsäurebenzylamid in 2 ml Toluol wird im Eisbad gekühlt und mit 2 ml Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid (70 %-ige Lösung in Toluol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 60°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden portionsweise 10 ml 1 M Natron-lauge

- 27 -

zugemischt und das Gemisch mit 20 ml Dichlormethan und nochmals mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen und zur Trockne eingedunstet. Das Produkt wird als öliges Rückstand erhalten.

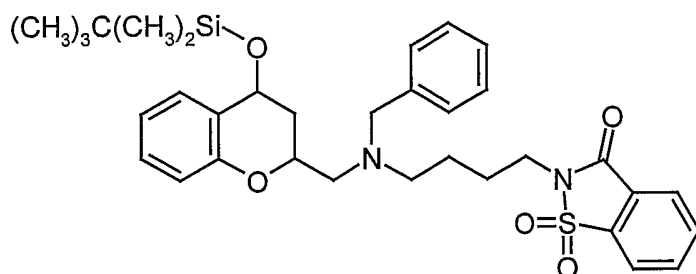
5 Ausbeute: 226 mg (89 % d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, mit CD₂HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 0.17 / 0.21 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.96 (t-Butyl, 9H, s); 1.75 (H-3a, 1H, m); 2.18 (H-3e, 1H, ddd); 2.77 (H-9, 1H, dd); 2.90 (H-9', 1H, dd); 3.84 (CH₂-Phenyl, 2H, s); 4.30 (H-2a, 1H, m); 5.01 (H-4a, 1H, dd); 6.76 (H-8, 1H, d); 6.86 (H-6, 1H, t); 7.10 (H-7, 1H, t); 7.20-7.45 (H-5 und Phenyl, 6H, m).

Stufe e):

2-(4-{Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on

15



Eine Lösung von 224 mg (0,58 mmol) Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amin in 1.25 ml trockenem N-Methylpyrrolidinon wird mit 380 mg (1.19 mmol) 2-(4-Brombutyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on und 263 µl (1.51 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 2 ml Wasser zugegeben, wobei ein dunkelfarbiges dickflüssiges Produkt ausfällt. Der Überstand wird abdekantiert und der Rückstand zweimal mit je 1.5 ml Wasser gewaschen. Dann wird das Produkt in 3 ml Dichlormethan gelöst, die Wasserreste durch Trocknung entfernt und die Lösung zur Trockne eingedunstet. Das Rohprodukt wird

- 28 -

durch HPLC-Chromatographie unter folgenden Bedingungen gereinigt: Säule Nucleosil® 100 C-18, 125 x 16 mm (Korngröße 7 µm), Säulentemperatur Raumtemperatur, Laufmittel 85 % Acetonitril / 15 % Wasser (v/v), Fluss 6 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 2.5 ml Ethanol und 6 ml Aceton gelöst und erneut zur Trockne eingengt. Das Produkt wird in einem Exsikkator über Blaugel getrocknet.

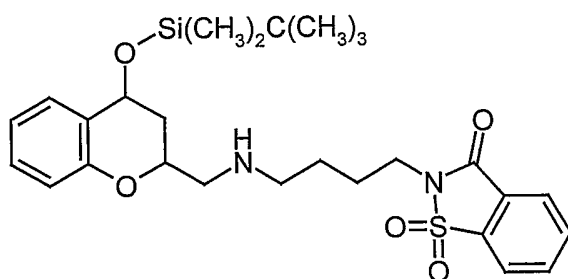
Ausbeute: 121 mg (33 % d.Th.)

MS (EI): $m/z = 621 [M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, mit CD₂HOD eingestellt auf $\delta = 3.30$): $\delta = 0.11$ / 0.16 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.92 (t-Butyl, 9H, s); 1.51 (H-3a, 1H, m); 1.63 (H-11, 2H, m); 1.88 (H-12, 2H, m); 2.26 (H-3e, 1H, ddd); 2.6 (H-9 und H-10 / H-10', 3H, m); 2.76 (H-9', 1H, dd); 3.58 / 3.73 (CH₂-Phenyl, 2H, AB); 3.74 (H-13, 2H, t); 4.17 (H-2a, 1H, m); 4.91 (H-4a, 1H, dd); 6.67 (H-8, 1H, d); 6.82 (H-6, 1H, t); 7.04 (H-7, 1H, t); 7.15-7.40 (H-5 und Phenyl, 6H, m); 7.90 (H-16, 1H, dt); 7.95 (H-15, 1H, dt); 8.03 (H-14 / H-17, 2H, d).

Stufe f):

2-(4-{[4-tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on



120 mg (0.19 mmol) 2-(4-{Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilanyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on werden in 2 ml Methanol und 1 ml Essigsäure gelöst und mit 100 mg Pearlman-Katalysator

- 29 -

(20 % Pd(OH)₂ auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 4 Stunden lang Wasserstoff bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach Filtration wird die Mutterlauge zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

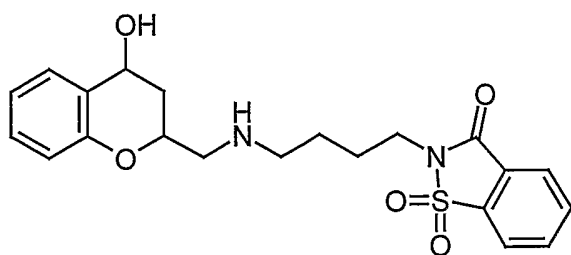
Ausbeute: 107 mg

5 MS (EI): m/z = 531 [M+H]⁺

Stufe g):

2-{4-[(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)amino]butyl}-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on

10



81 mg 2-(4-{[4-tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on werden in 4 ml 1 M Salzsäure und 4 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit Natriumbicarbonat wird ein pH-Wert von 8 eingestellt und das Gemisch anschließend dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Lösung von 16 mg Produkt aus einem Vorversuch vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt.

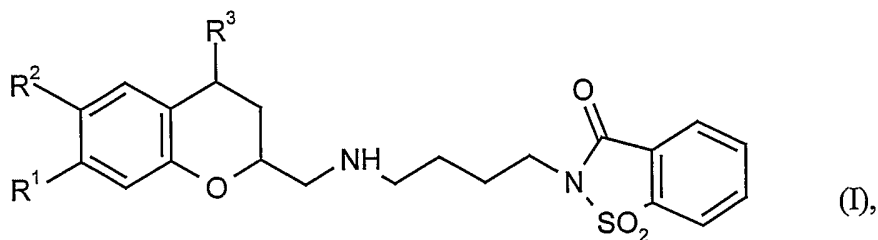
20 Ausbeute: 74 mg

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, mit CD₂HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 1.68 (H-11, 2H, m); 1.74 (H-3a, 1H, ddd); 1.89 (H-12, 2H, m); 2.24 (H-3e, 1H, ddd); 2.85 (H-9, 1H, dd); 2.75 (H-10 / H-10', 3H, t); 2.93 (H-9', 1H, dd); 3.81 (H-13, 2H, t); 4.29 (H-2a, 1H, m); 4.87* (H-4a, 1H, dd); 6.77 (H-8, 1H, d); 6.88 (H-6, 1H, t); 7.10 (H-7, 1H, t); 7.41 (H-5, 1H, dd); 7.93 (H-16, 1H, dt); 7.98 (H-15, 1H, dt); 8.05 (H-14, 1H, m); 8.07 (H-17, 1H, m). *Dieser Wert wurde bei 50°C gemessen.

25

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

die Reste R¹, R² und R³ die folgende Bedeutung haben:

10

R ¹	R ²	R ³
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH oder
OH	OH	OH ,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die Verbindungen in der 2-Position des Chroman-Rings die R-Konfiguration haben.
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur therapeutischen Anwendung.

- 31 -

4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe.
5
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.
6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach einem der Ansprüche 4
10 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe in eine geeignete Applikationsform überführt.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.
15
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/10447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61K31/425 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28 May 1997 (1997-05-28) cited in the application the whole document ---	1-8
A	US 5 942 529 A (SCHUHMACHER JOACHIM ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24) the whole document ---	1-8
A	US 5 137 901 A (JUNGE BODO ET AL) 11 August 1992 (1992-08-11) the whole document -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2002

Date of mailing of the international search report

10/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/10447

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19543476	A	28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997
US 5942529	A	24-08-1999	DE 19522088 A1	02-01-1997
			AT 198749 T	15-02-2001
			AU 706755 B2	24-06-1999
			AU 5593896 A	09-01-1997
			CA 2179205 A1	20-12-1996
			CN 1143079 A ,B	19-02-1997
			DE 59606332 D1	22-02-2001
			DK 749970 T3	05-02-2001
			EP 0749970 A1	27-12-1996
			ES 2155152 T3	01-05-2001
			GR 3035577 T3	29-06-2001
			HK 1003299 A1	13-07-2001
			HU 9601680 A2	28-07-1998
			IL 118672 A	31-10-2000
			JP 9003068 A	07-01-1997
			NO 962579 A	20-12-1996
			NZ 286824 A	26-08-1998
			PT 749970 T	30-04-2001
			SG 47153 A1	20-03-1998
			ZA 9605144 A	23-01-1997
US 5137901	A	11-08-1992	DE 3901814 A1	01-02-1990
			AT 104668 T	15-05-1994
			AU 627478 B2	27-08-1992
			AU 3898989 A	01-02-1990
			CN 1039809 A ,B	21-02-1990
			DD 287500 A5	28-02-1991
			DE 58907493 D1	26-05-1994
			DK 371389 A	29-01-1990
			EP 0352613 A2	31-01-1990
			ES 2052829 T3	16-07-1994
			FI 893571 A ,B,	29-01-1990
			HK 38695 A	24-03-1995
			HU 58036 A2	28-01-1992
			HU 211160 B3	30-10-1995
			IE 62704 B1	22-02-1995
			IL 91126 A	30-03-1995
			JP 2096552 A	09-04-1990
			JP 2963107 B2	12-10-1999
			KR 183006 B1	01-05-1999
			NO 892892 A ,B,	29-01-1990
			NZ 230071 A	26-03-1992
			PT 91299 A ,B	08-02-1990
			SG 12595 G	16-06-1995
			US 5506246 A	09-04-1996
			US 5585392 A	17-12-1996
			US 5300523 A	05-04-1994
			ZA 8905713 A	25-04-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10447

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D417/12 A61K31/425 A61P25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28. Mai 1997 (1997-05-28) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-8
A	US 5 942 529 A (SCHUHMACHER JOACHIM ET AL) 24. August 1999 (1999-08-24) das ganze Dokument ----	1-8
A	US 5 137 901 A (JUNGE BODO ET AL) 11. August 1992 (1992-08-11) das ganze Dokument -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/10447

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19543476 A	28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997
US 5942529 A	24-08-1999	DE 19522088 A1	02-01-1997
		AT 198749 T	15-02-2001
		AU 706755 B2	24-06-1999
		AU 5593896 A	09-01-1997
		CA 2179205 A1	20-12-1996
		CN 1143079 A ,B	19-02-1997
		DE 59606332 D1	22-02-2001
		DK 749970 T3	05-02-2001
		EP 0749970 A1	27-12-1996
		ES 2155152 T3	01-05-2001
		GR 3035577 T3	29-06-2001
		HK 1003299 A1	13-07-2001
		HU 9601680 A2	28-07-1998
		IL 118672 A	31-10-2000
		JP 9003068 A	07-01-1997
		NO 962579 A	20-12-1996
		NZ 286824 A	26-08-1998
		PT 749970 T	30-04-2001
		SG 47153 A1	20-03-1998
		ZA 9605144 A	23-01-1997
US 5137901 A	11-08-1992	DE 3901814 A1	01-02-1990
		AT 104668 T	15-05-1994
		AU 627478 B2	27-08-1992
		AU 3898989 A	01-02-1990
		CN 1039809 A ,B	21-02-1990
		DD 287500 A5	28-02-1991
		DE 58907493 D1	26-05-1994
		DK 371389 A	29-01-1990
		EP 0352613 A2	31-01-1990
		ES 2052829 T3	16-07-1994
		FI 893571 A ,B,	29-01-1990
		HK 38695 A	24-03-1995
		HU 58036 A2	28-01-1992
		HU 211160 B3	30-10-1995
		IE 62704 B1	22-02-1995
		IL 91126 A	30-03-1995
		JP 2096552 A	09-04-1990
		JP 2963107 B2	12-10-1999
		KR 183006 B1	01-05-1999
		NO 892892 A ,B,	29-01-1990
		NZ 230071 A	26-03-1992
		PT 91299 A ,B	08-02-1990
		SG 12595 G	16-06-1995
		US 5506246 A	09-04-1996
		US 5585392 A	17-12-1996
		US 5300523 A	05-04-1994
		ZA 8905713 A	25-04-1990