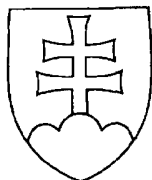


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **816-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **1. 12. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 9. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 58 341.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 8. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/09333**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/35901**

(11) Číslo dokumentu:

285837

(13) Druh dokumentu: **B6**

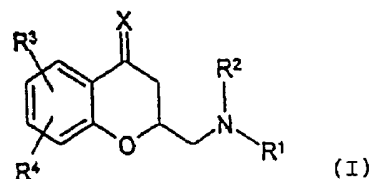
(51) Int. Cl. (2006):

C07D 311/00
C07D 405/00

- (73) Majiteľ: **MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;**
(72) Pôvodca: **Bokel Heinz-Hermann, Darmstadt, DE;**
Mackert Peter, Egelsbach, DE;
Mürmann Christoph, Reinheim, DE;
Schweickert Norbert, Seeheim-Jugenheim, DE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty chrómanu, spôsob ich prípravy a použitie**

- (57) Anotácia:
Opisujú sa deriváty chrómanu všeobecného vzorca (I), kde R^1 znamená acyl s 1 až 6 atómami uhlíka, -CO- R^5 , fenylacetyl, fenoxycetyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, 2-jódetoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 4-metoxybenzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmetoxykarbonyl alebo 4-metoxy-2,3,6-trimetylfenylsulfonyl; R^2 H alebo alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka; R^3 , R^4 vždy nezávisle od seba H, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, CN, Hal alebo COOR²; R^5 fenyl nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma alkylmi s 1 až 6 atómami uhlíka, OR² a/alebo Hal; X je H, H alebo O a Hal je F, Cl, Br alebo I, a ich soli, s vylúčením amidu kyseliny N-(chróman-2-ylmetyl)cyklopropánkarboxylovej, a spôsob ich prípravy. Opisuje sa tiež použitie týchto zlúčenín ako medziproduktov na syntézu liečiv najmä s účinnosťou na centrálny nervový systém.



Oblasť techniky

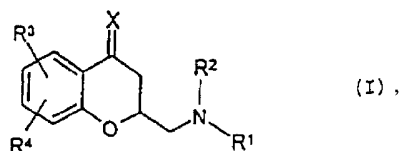
Vynález sa týka určitých derivátov chrómanu, spôsobu ich prípravy a použitia týchto zlúčenín ako medziproduktov na syntézu liečiv najmä s účinnosťou na centrálny nervový systém.

Doterajší stav techniky

Podobné zlúčeniny sú známe z európskeho patentového spisu číslo EP 0 707007. Úlohou vynálezu je nájsť nové zlúčeniny, ktoré by boli použiteľné najmä ako medziprodukty na prípravu liečiv.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú deriváty chrómanu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

R¹ acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -CO-R⁵ fenylacetylovú skupinu, fenoxycetylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, terc-butoxykarbonylovú skupinu, 2-jódetoxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, 4-metoxybenzyloxykarbonylovú skupinu, 9-fluórenylmetoxykarbonylovú skupinu alebo 4-metoxy-2,3,6-trimetylfenylsulfonylovú skupinu;

R² atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R³, R⁴ vždy od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu CN, Hal alebo COOR²;

R⁵ fenyllovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou alebo dvoma skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu OR² a Hal;

X H, H alebo atóm kyslíka; a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

a ich soli;

s vylúčením amidu kyseliny N-(chróman-2-ylmetyl)cyklopropánkarboxylovej.

Vynález zahŕňa tiež opticky aktívne formy, racemáty, enantioméry a hydráty a solváty napríklad alkoholáty týchto zlúčenín.

S prevapením sa zistilo, že uvedené zlúčeniny sú dôležité medziprodukty na výrobu liečiv, predovšetkým napríklad liečiv pôsobiace na centrálny nervový systém.

Jednotlivé symboly R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a X vo všeobecnom vzorci (I) a (II) majú vždy uvedený význam, pokiaľ to nie je výslovne uvedené inak.

Alkylom sa rozumie alkylová skupina s 1 až 6, výhodne s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka. Alkylom sa výhodne rozumie skupina metylová, etylová, ďalej propylová, izopropylová, ďalej takisto butylová, izobutylová, sek-butylová alebo terc-butylová skupina. Acylová skupina má 1 až 6, výhodne 1, 2, 3 alebo 4 atómy uhlíka. Acyl výhodne znamená skupinu acetylovú, propionylovú alebo butyrylovú.

Symbol R² znamená výhodne atóm vodíka, ďalej tiež skupinu metylovú, etylovú a propylovú.

Symbol R³ a R⁴ znamená výhodne atóm vodíka.

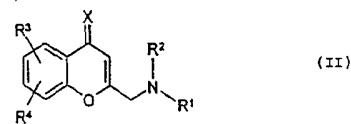
Symbol R⁵ znamená výhodne napríklad skupinu fenyllovú o-, m- alebo p-tolylovú, o-, m- alebo p-hydroxyfenyllovú, o-, m- alebo p-metoxyfenyllovú, o-, m- alebo p-fluór-fenyllovú.

Výraz R¹ znamená acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -CO-R⁵ alebo známu skupinu chrániacu aminoskupinu, najmä acetylovú skupinu.

Výraz „skupina chrániaca aminoskupinu“ je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) aminoskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiaduca reakcia na inom mieste molekuly uskutočnená. Typické pre také skupiny sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymetylové alebo aralkylové. Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiadanej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a predovšetkým s 1 až 8 atómami uhlíka. Výraz „acylová skupina“ sa tu vždy rozumie v najširšom zmysle slova. Zahŕňa acylové skupiny odvodené od alifatických, aralifatických, aromatických alebo heterocyklických karboxylových alebo sulfónových kyselín, ako najmä skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a predovšetkým aralkoxykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzoylová alebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxycetylová skupina; alkoxykarbonylové, ako skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová; terc-butoxykarbonylová (BOC), 2-jódetoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové ako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ označovaná tiež ako „Z“), 4-metoxybenzyloxykarbonylová a 9-fluórenylmetoxykarbonylová (Fmoc) skupina; arylsulfonylová ako skupina 4-metoxy-2,3,6-trimetylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chrániacimi aminoskupinu, sú skupiny BOC a Mtr, ďalej CBZ alebo Fmoc.

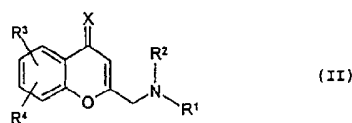
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu mať jedno alebo niekoľko chirálnych center a môžu byť preto v rôznych stereoisomérnych formách. Všeobecný vzorec (I) zahŕňa všetky tieto formy.

Spôsob prípravy chrómanových derivátov všeobecného vzorca (I), kde znamená X atóm kyslíka a ich soli spočíva podľa vynálezu v tom, že sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹, R², R³, R⁴ majú uvedený význam a X znamená atóm kyslíka, v prítomnosti enantioméne obohateného katalyzátora.

Spôsob prípravy chrómanových derivátov všeobecného vzorca (I), kde znamená X H, H a ich soli spočíva podľa vynálezu v tom, že sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹, R², R³, R⁴ majú uvedený význam a X znamená atóm kyslíka, v prítomnosti enantioméne obohateného ka-

talyzátora a produkt sa následne známym spôsobom redukuje.

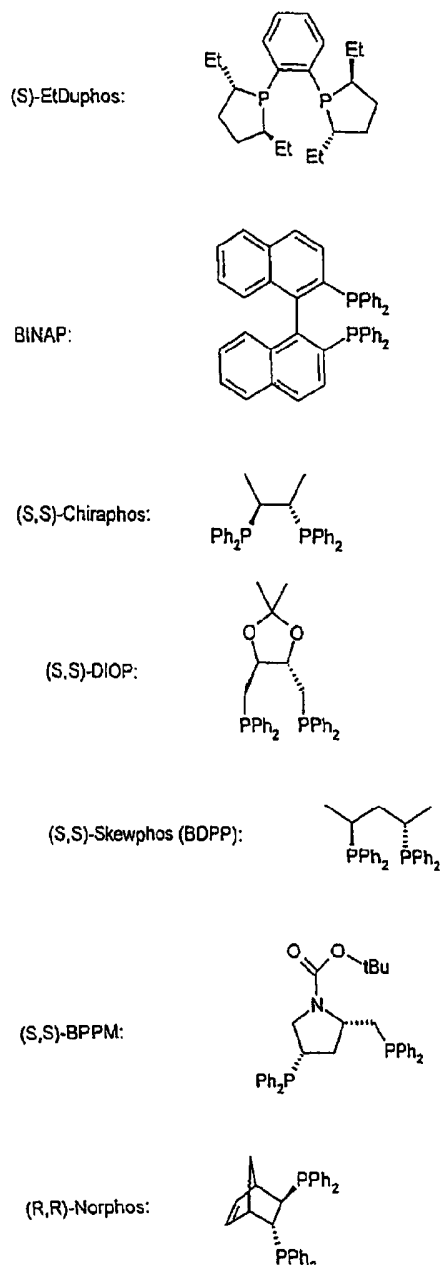
Predovšetkým sa zistilo, že (2-acetylaminometyl)chromen-4-on s rôznymi enantiomérmie čistými komplexmi ródium-difosfán sa môže hydrogenovať na enantiomérmie obohatený (2-acetylaminometyl)chroman-4-ón.

Spôsob prípravy chrómanových derivátov všeobecného vzorca (I) spočíva podľa vynálezu takisto v tom, že v prípade enantiomérmie obohateného katalyzátora ide o komplexy prechodových kovov.

Výhodne ide o katalyzátor na báze komplexu prechodového kovu, obsahujúceho kov volený zo súboru zahŕňajúceho ródium, irídium, ruténium a paládium.

Spôsob prípravy chrómanových derivátov všeobecného vzorca (I) spočíva podľa vynálezu tiež v tom, že katalyzátorom je komplex prechodových kovov, pričom prechodový kov tvorí komplex s chirálnym difosfánligandom.

Príkladne sa uvádzajú nasledujúce ligandy:



Podľa voľby (R)- alebo (S)-enantiomérov ligandov v katalyzátore sa v nadbytku získajú (R)- alebo (S)-enantioméry.

Ako prekurzory chirálnych ligandov sa príkladne uvádzajú nasledujúce zlúčeniny: Rh(COD)₂OTf (ródium-cyklooktadiéntriflát), [Rh(COD)Cl]₂, Rh(COD)₂BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, Ir(COD)₂BF₄ alebo [Ru(COD)Cl]₂.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopisované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sú sčasti známe a pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať obdobne ako známe zlúčeniny.

Premena zlúčenín všeobecného vzorca (II), kde znamená X atóm kyslíka, na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde znamená X atóm kyslíka, sa podľa vynálezu vykonáva plynným vodíkom v prítomnosti enantiomérmie obohateného katalyzátora v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol alebo etanol.

Ako inertné rozpúšťadlá sú ďalej vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroleter, benzén, toluén alebo xylén; chlоровané uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetrachlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyleter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykoldimetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; organické karboxylové kyseliny ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlučeniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo vzájomné zmesi týchto rozpúšťadiel alebo zmesi týchto rozpúšťadiel s vodou.

Reakčný čas enantiomérmie selektívnej hydrogenácie je podľa zvolených podmienok niekoľko minút až 14 dní. Reakčná teplota je 0 až 150 °C, výhodne 20 až 130 °C.

Zvyčajne je pomer katalyzátor/substrát 1 : 2000 až 1 : 50, predovšetkým 1 : 1000 až 1 : 100. Reakčný čas je v takom prípade 3 až 20 hodín. Hydrogenácia sa vykonáva za tlaku 0,1 až 20 MPa, výhodne 0,3 až 10 MPa.

Premena zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde znamená X atóm kyslíka na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde znamená X H, sa vykonáva podľa vynálezu tak, že sa mení plynným vodíkom pri pomoci enantiomérmie obohateného katalyzátora v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol, ako je opísané, 4-oxoskupina na metylénovú skupinu za známych podmienok. Redukcia sa vykonáva výhodne plynným vodíkom za katalýzy prechodovým kovom (napríklad hydrogenáciou na Raney-nikle alebo v prítomnosti paládia na uhlí v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol).

Premena zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde znamená R³, R⁴ COOalkylovú skupinu na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde znamená R³, R⁴ skupinu COOH, sa vykonáva napríklad roztokom hydroxidu sodného alebo draselného vo vode, v systéme voda-tetrahydrofurán alebo voda-dioxán pri teplote 0 až 100 °C.

Odstepovanie skupiny R^1 zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa vykonáva - podľa použitej chrániacej skupiny - napríklad silnými kyselinami, účelne kyselinou trifluóroctovou alebo chloristou, ale tiež inými silnými anorganickými kyselinami, ako kyselinou chlorovodíkovou alebo sírovou, silnými organickými karboxylovými kyselinami ako kyselinou trichlór-octovou alebo sulfónovými kyselinami ako kyselinou benzén-sulfónovou alebo p-toluénsulfónovou. Prítomnosť prídavného inertného rozpúšťadla je možná, nie však vždy nutná.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné organické, napríklad karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová, étery, ako je tetrahydrofurán alebo dioxán, amidy, ako je dimetylformamid (DMF), halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, ďalej tiež alkoholy, ako je metanol, etanol alebo izopropanol ako tiež voda. Do úvahy môžu prichádzať tiež zmesi týchto rozpúšťadiel. Kyselina trifluóroctová sa výhodne používa v nadbytku bez prísady ďalších rozpúšťadiel, kyselina chloristá vo forme zmesi kyseliny octovej a 70 % kyseliny chloristej v pomere 9 : 1. Reakčná teplota na odstúpenie je účelne približne 0 až približne 50 °C, výhodne 15 až 30 °C (teplota miestnosti).

Skupina BOC sa môže napríklad výhodne odstúpevať 40 % kyselinou trifluóroctovou v dichlórmetáne alebo približne 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxáne pri teplote 15 až 30 °C. Skupina acetylová sa odstúpeje známymi spôsobmi (P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).

Hydrogenolyticky odstrániteľné chrániace skupiny (napríklad skupina CBZ alebo skupina benzylová) sa môžu odstúpevať napríklad spracovaním vodíkom v prítomnosti katalyzátora (napríklad katalyzátora na báze ušľachtileho kovu, ako je paládium, účelne na nosiči, ako na uhlí). Ako rozpúšťadlá sú vhodné uvedené rozpúšťadlá, najmä napríklad alkoholy, ako metanol alebo etanol alebo amidy ako dimetylformamid. Hydrogenolýza sa spravidla vykonáva pri teplote približne 0 až 100 °C, za tlaku približne 0,1 až 20 MPa, výhodne pri teplote 20 až 30 °C, za tlaku približne 0,1 až 1 MPa.

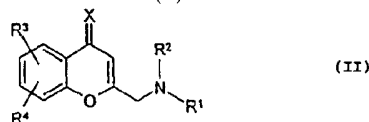
Zásada všeobecného vzorca (I) sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová, naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca (I). Na druhej strane sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) reakciou so zásadou ako sú napríklad hydroxid sodný alebo draselný, uhličitán sodný alebo draselný, môžu meniť na zodpovedajúce soli kovové, predovšetkým na soli s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín alebo na zodpovedajúce amóniové soli.

Vynález sa takisto týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) ako medziproduktov na prípravu liečiv. Zodpo-

vedajúce sú napríklad liečivá opísané v európskom patentovom spise číslo EP 0 707007.

Vynález sa tiež týka predovšetkým použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) na prípravu (R)-2-[5-(4-fluórfenyl)-3-pyridylmetylaminometyl]chrómanu a jeho solí, ktorý spočíva podľa vynálezu v tom, že

a) zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde má R^1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atóm vodíka a X atóm kyslíka,

sa hydrogenuje v prítomnosti enantioméne obohateného katalyzátora,

b) z takto získanej enantioméromi obohatenej zmesi (R) a (S)-zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde má R^1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atóm vodíka a X atóm kyslíka, sa enantioméne čistá (R)-zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde má R^1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atóm vodíka a X atóm kyslíka, získa kryštalizáciou,

c) enantioméne čistá (R)-zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde má R^1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atóm vodíka a X atóm kyslíka, sa následne známym spôsobom redukuje,

d) z takto získanej (R)-zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde má R^1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atóm vodíka a X H, H, sa odstúpeje skupina R^1 ,

e) takto získaný (R)-(chroman-2-ylmetyl)amín sa mení na adičnú soľ s kyselinou, ktorá sa známym spôsobom necháva reagovať za získania (R)-2-[5-(4-fluórfenyl)-3-pyridylmetylaminometyl]chrómanu, ktorý sa prípadne mení na adičnú soľ s kyselinou,

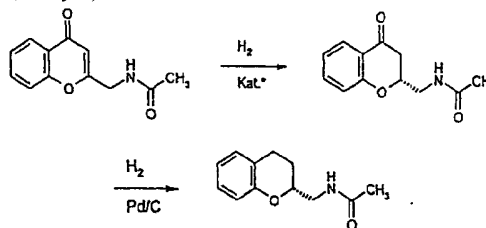
príčom sa (R)-enantiomér získa kryštalizáciou z enantioméromi obohatenej (R/S)-zmesi po stupni c) alebo po stupni d).

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) ako medziproduktov na syntézu liečiv, ktoré majú pôsobenie na centrálny nervový systém.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celzia. Výraz „spracovanie obvyklým spôsobom“ v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená: Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykoná sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou. Hodnoty R_f na silikagéli.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Experimentálne hodnoty (príprava komplexu, hydrogenácia, analýza)



Všetky reakcie sa vykonávajú za inertných podmienok (to znamená v neprítomnosti vody a v neprítomnosti kyslíka).

1. Príprava roztoku katalyzátor-substrát:

Príklad 1.1

Rozpustí sa v 5 ml metanolu 11,2 mg Rh(COD)₂OTf (ródiu-cykloooktadiéntriflát) a roztok sa ochladí na teplotu 0 °C. Pridá sa chladený roztok 1,1 ekvivalentu bisfosfánu (napríklad 12,6 mg (R,R)Skewphos) v 5 ml metanolu. Mieša sa počas 10 minút pri teplote miestnosti a zmieša sa roztok komplexu s roztokom substrátu, skladajúcim sa zo 110 mg (2-acetylaminometyl)-chromen-4-onu v 10 ml metanolu.

Príklad 1.2

V 4 ml rozpúšťadlovej zmesi toluol/metanol 5 : 1 sa rozpustí 51,4 mg [Rh(COD)Cl]₂ a roztok sa zmieša s roztokom skladajúcim sa z 5 ml toluolu, 1 ml metanolu a 1,1 ekvivalentu bisfosfánu (napríklad 130,6 mg (R)-BINAP). Pridá sa 1 ml tohto roztoku katalyzátorového komplexu do 510,8 mg (2-acetylaminometyl)chromen-4-onu rozpusteného v 15 ml toluolu a 3 ml metanolu.

2. Enantioselektívna hydrogenácia

Na hydrogenáciu určený roztok katalyzátora a substrátu sa v protiprúde inertného plynu plní do autoklávu. Chrániace prostredie sa nahradí niekoľkonásobným vypláchnutím vodíkom (vodík s tlakom 0,1 až 0,5 MPa). Násada podľa príkladu 1.1 reaguje už pri teplote miestnosti a za tlaku vodíka 0,5 MPa. Katalyzátory podľa príkladu 1.2 poskytujú najlepšie výsledky pri teplote 50 °C a za tlaku vodíka 8 MPa. Spravidla sa hydrogenácia prerušuje po 15 hodinách.

3. Odoberanie vzorky na analýzu

Vzorka sa odoberá v prúde chrániaceho plynu. Komplex sa pred stanovením nadbytkov enantiomérov oddeľuje stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo: etylacetát). Nadbytok enantioméru hydrogenačného produktu sa stanovuje na chirálnej chromatografickej fáze HPLC.

Stĺpec: Daicel Chiralcel OJ (vnútorný priemer [= i. d.] x dĺžka/mm: 4,6 x 250).

Elučné činidlo: systém n-hexán/propanol = 9 : 1.

Tok: 0,8 ml/min. (1,8 MPa, 28 °C).

Detekcia: UV 250 nm.

Retencia: R_f(R) = 27 min.; R_f(S) = 29 min.

Pri skoncentrovaní hydrogenačného roztoku vypadne produkt. Frakcionovanou kryštalizáciou sa zvýši nadbytok enantioméru.

4. Ďalšia redukcia

Po zistení dokonalého zreagovania sa vykoná redukcia ketoskupiny spôsobom v jednej nádobe v prítomnosti paládia na uhlí. Zmieša sa surový, z homogénnej hydrogenácie získaný roztok ketónu, s 10 % paládiom na uhlí zvlhčenom vodou (napríklad na 1 g (2-acetylaminometyl)chromen-4-onu 100 mg vodou zvlhčeného paládia na uhlí) a 1 ml ľadovej kyseliny octovej. Za tlaku vodíka 0,7 MPa a pri teplote 50 °C sa uskutoční hydrogenácia počas 14 hodín.

5. Spracovanie a analýza

Paládium na uhlí sa odfiltruje. Nadbytok enantioméru hydrogenačného produktu sa stanovuje na chirálnej chromatografickej fáze HPLC:

Stĺpec: Daicel Chiralcel OJ (i. d. x dĺžka/mm: 4,6 x 250).

Elučné činidlo: systém n-hexán/propanol = 9 : 1.

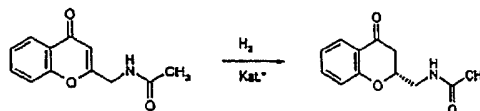
Tok: 0,8 ml/min. (1,8 MPa, 28 °C).

Detekcia: UV 250 nm.

Retencia: R_f(R) = 25 min.; R_f(S) = 27 min.

Pri redukcii v prítomnosti paládia na uhlí zostáva nadbytok enantioméru nezmenený. Zahustenie surového hydrogenačného roztoku vedie k získaniu produktu. Frakcionovanou kryštalizáciou sa zvýši nadbytok enantioméru.

Enantioselektivity homogénnej hydrogenácie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. V stĺpci II sú čísla elaborátu, v stĺpci III je charakteristika komplexu: kov-anión-Lig (prísada), v stĺpci IV je použité rozpúšťadlo, v stĺpci V tlak v MPa x 10 a stĺpci VI je % enantioméru.



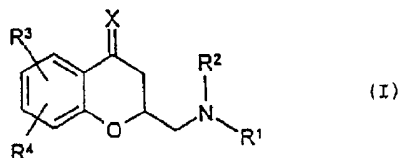
	II	III	IV	V	VI
1.	18	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	CH ₂ Cl ₂	1	55 S
2.	13	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	THF	1	44S
3.	14	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	64 S
4.	15	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	EE	1	33 S
3.	6	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	iPrOH	1	20 S
6.	23a	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	34 S
7.	23b	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	MeOH	1	36 S
3.	23c	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	MeOH	5	45 S
9.	23d	Rh-OTf(R,R)-EtDuphos	MeOH	5	31 S
10.	12	Ru-Cl ₂ (R)-BINAP (AgOCCF ₃)	iPrOH	5	50 S
11.	19	Rh-ClO ₄ (S,S)-Chiraphos	iPrOH	1	-
12.	20	Rh-OTf-(S,S)-DIOP	THF	1	rac.
13.	20	Rh-OTf-(S,S)-DIOP	THF	3	8R
14.	21	Rh-OTf-(R,R)-Skewphos	THF	1	-
15.	22b	Rh-OTf-(S,S)-BPPM	MeOH	1	7S
16.	24a	Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
17.	24b	Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
18.	24c	Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	5	63 R
19.	25a	Rh-OTf-(R)-BINAP	MeOH	1	1R
20.	25b	Rh-OTf-(R)-BINAP	MeOH	5	rac.
21.	26a	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	1	42 R
22.	26b	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	5	60 R
23.	26c	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	iPrOH	5	12 R
24.	26d	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	THF	5	3R
25.	27a	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	8	64 R
26.	27b	Rh-Cl-(S,S)-Norphos	MeOH	8	40 R
27.	27c	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	30	65 R
28.	27d	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	60	64 R
29.	28a	Rh-OTf-(R,R)-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
30.	28b	Rh-OTf-(R,R)-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
31.	29a	Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	10	55 R
32.	29b	Rh-OTf-(R,S)-BPPFOH	MeOH	30	56 R
33.	37	Rh-ClO ₄ -(S,S)-Chiraphos	MeOH	10	30 R
34.	38	Rh-OTf-(S,S)-DIOP	MeOH	10	rac.
35.	39	Rh-OTf-(R,R)-Skewphos	MeOH	10	46 S
36.	40	Rh-OTf-(S,S)-BPPM	MeOH	10	9 S
37.	41	Ir-Cl-(S,S)-DIOP	MeOH	10	8 R
38.	42	Ir-Cl-(S,S)-DIOP	CH ₂ Cl ₂	10	7 S
0.	43	Ir-Cl-(S,S)-DIOP(+I)	MeOH	10	-
1.	44	Ir-Cl-(S,S)-DIOP(+I)	MeOH	30	-
2.	45	Ir-Cl-(S,S)-DIOP (+I + CH ₃ COOH)	MeOH	10	-
3.	46	Ir-OTf-(S,S)-DIOP	MeOH	10	11 R
4.	47	Ir-OTf-(S,S)-DIOP(+I)	MeOH	10	39 R
5.	49	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	10, RT	57 R
6.	50	Rh-OTf-(S,S)-Norphos	MeOH	10,50 °C	60 R
7.	52	Rh-BF ₄ -(R,S)-PFctB	MeOH	10,50 °C	33 S
8.	54	Rh-Cl-(R)-BINAP	Tol : MeOH 5 : 1	80,50 °C	91 S
9.	59	Rh-Cl-(S,S)-Norphos	Tol : MeOH 5 : 1	80,30 °C	19 R
10.	62	roh 59//Pd/C	Tol : MeOH 5 : 1	7,50 °C	18 R

Priemyselná využiteľnosť

Deriváty chrómanu použiteľné predovšetkým ako medzi produkty na výrobu liečiv najmä napríklad pôsobiacich na centrálny nervový systém.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty chrómanu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

R¹ acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -CO-R⁵ fenylacetylovú skupinu, fenoxycetylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, terc-butoxykarbonylovú skupinu, 2-jódetoxykarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, 4-metoxybenzyloxykarbonylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonylovú skupinu alebo 4-metoxy-2,3,6-trimetylphenylsulfonylovú skupinu;

R² atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R³, R⁴ vždy od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu CN, Hal alebo COOR²;

R⁵ fenylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou alebo dvoma skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu OR² a Hal;

X H,H alebo atóm kyslíka; a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

a ich soli;

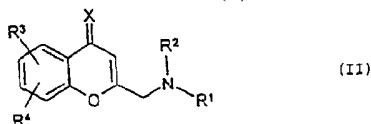
s vylúčením amidu kyseliny N-(chróman-2-ylmetyl)cyclopropánkarboxylovej.

2. Deriváty chrómanu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) ako enantioméry.

3. Deriváty chrómanu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I) zo súboru pozostávajúceho z

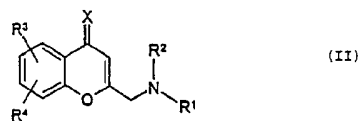
- N-(4-oxochróman-2-ylmetyl)acetamidu,
- N-(chróman-2-ylmetyl)acetamidu,
- (S)-N-(4-oxochróman-2-ylmetyl)acetamid,
- (R)-N-(4-oxochróman-2-ylmetyl)acetamid,
- (S)-N-(chróman-2-ylmetyl)acetamid a
- (R)-N-(chróman-2-ylmetyl)acetamid.

4. Spôsob prípravy derivátov chrómanu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a ich solí, kde X znamená atóm kyslíka, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹, R², R³, R⁴ majú význam uvedený v nároku 1 a X znamená atóm kyslíka, v prítomnosti enantioméne obohateného katalyzátora.

5. Spôsob prípravy derivátov chrómanu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a ich solí, kde X znamená H,H, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa hydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹, R², R³, R⁴ majú význam uvedený v nároku 1 a X znamená atóm kyslíka, v prítomnosti enantioméne obohateného katalyzátora a produkt sa následne redukuje.

6. Spôsob podľa nároku 4 alebo 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že enantioméne obohateným katalyzátorom je komplex prechodového kovu.

7. Spôsob podľa nároku 4, 5 alebo 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že katalyzátorom je komplex prechodového kovu obsahujúci ako kov ródium, irídium, ruténium alebo paládium.

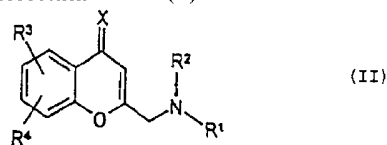
8. Spôsob podľa nároku 4, 5, 6 alebo 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že katalyzátorom je komplex prechodového kovu obsahujúci prechodový kov v komplexe s chirálnymi difosfánovými ligandmi.

9. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 ako medzi produktov na syntézu liečiv.

10. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 ako medzi produktov na syntézu liečiv s účinnosťou na centrálny nervový systém.

11. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na syntézu (R)-2-[5-(4-fluórfenyl)-3-pyridylmetylaminometyl]-chrómanu a jeho solí, pri ktorom sa

a) zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹ má v nároku 1 uvedený význam; R², R³ a R⁴ je atóm vodíka a X je atóm kyslíka,

hydrogenuje v prítomnosti enantioméne obohateného katalyzátora a

b) z takto získanej enantioméne obohatenej zmesi (R) a (S)-zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde R¹ má v nároku 1 uvedený význam, R², R³ a R⁴ je atóm vodíka a X je atóm kyslíka, sa získa kryštalizáciou enantioméne čistá (R)-zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde R¹ má v nároku 1 uvedený význam, R², R³ a R⁴ je atóm vodíka a X je atóm kyslíka,

c) enantioméne čistá (R)-zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde R¹ má v nároku 1 uvedený význam, a R², R³ a R⁴ je atóm vodíka a X je atóm kyslíka, sa následne redukuje a

d) z takto získanej (R)-zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde

R¹ má v nároku 1 uvedený význam, R², R³ a R⁴ je atóm vodíka a X je H,H,

sa odštiepuje skupina R¹ a

e) takto získaný (R)-(chróman-2-ylmetyl)amín sa prevedie na adičnú soľ s kyselinou, ktorá sa necháva reagovať za získania (R)-2-[5-(4-fluórfenyl)-3-pyridylmetylaminometyl]-chrómanu, ktorý sa prípadne prevedie na adičnú soľ s kyselinou, pričom izolácia (R)-enantioméru kryštalizáciou z enantioméne obohatenej (R,S)-zmesi sa tiež môže uskutočňovať po stupni c) alebo po stupni d).

Koniec dokumentu