

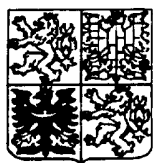
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 049

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1823-92**

(22) Přihlášeno: 15. 06. 92

(30) Právo přednosti:
21. 06. 91 US 91/719882
21. 06. 91 US 91/729887

(40) Zveřejněno: 13. 01. 93

(47) Uděleno: 10. 04. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 06. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

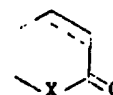
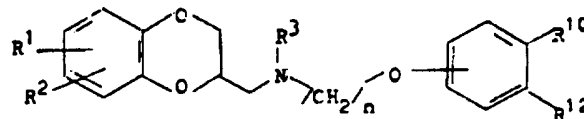
(51) Int. Cl. ⁶:
C 07 D 319/20

(73) Majitel patentu:
**AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, New York, NY, US;**

(72) Původce vynálezu:
Stack Gary Paul, Ambler, PA, US;
Abou-Gharbia Magid Abdel-Megid, Glen
Mills, PA, US;
Andree Terrance Harold, Doylestown, PA,
US;
Scherer Noreen Theresa, Philadelphia, PA,
US;

(54) Název vynálezu:
Derivát benzodioxanu

(57) Anotace:
Sloučeniny obecného vzorce, kde R^1 a R^2 jsou, nezávisle na sobě vodík, alkyl, alkoxy, aralkoxy, alkanoyloxy, hydroxy, halogen, amino, mono- nebo dialkylamino, alkanamido, nebo sulfonamido, nebo R^1 a R^2 spolu tvoří methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy, R^3 je vodík nebo alkyl, n je jedno z celých čísel 2, 3 nebo 4, R^{12} je NR^4R^5 , kde R^4 a R^5 n. jsou, nezávisle na sobě vodík, alkyl, cykloalkyl, alkanoyl, aroyl, alkylsulfonfyl nebo arylsulfonfyl, nebo R^4 a R^5 spolu tvoří 3 až 7členný polymethylenový kruh, R^{10} je vodík, nebo spolu s R^{12} tvoří šestičlenný kruh uvedeného vzorce, ve kterém X je O nebo NR^8 , kde R^8 je vodík nebo alkyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, jsou antipsychotickými, antidepressivními nebo anxiolytickými činidly vhodnými pro léčbu mnoha CNS chorobných stavů.



CZ 281 049 B6

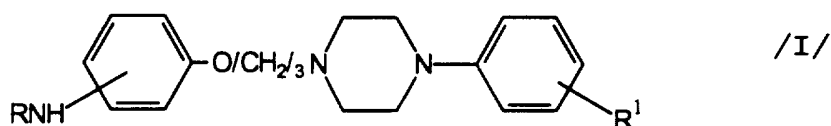
Derivát benzodioxanu

Oblast techniky

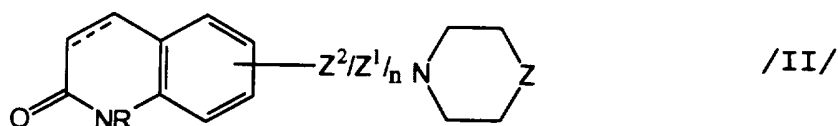
Vynález se týká nových benzodioxanových derivátů, které jsou účinnými antipsychotickými, anxiolytickými a antidepressivními činidly použitelnými při léčbě mnoha CNS-chorobných stavů.

Dosavadní stav techniky

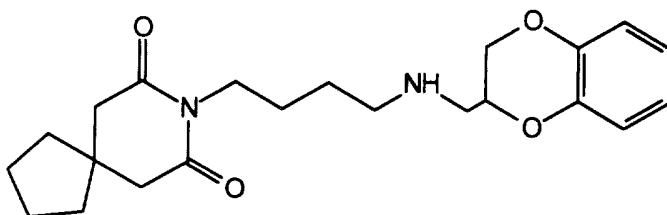
Indian J.Chem., Sect B 1982, 21B/10/, 914-18 popisuje sérii /aminofenoxy// arylpiperaziny/propanů /I/ s účinnými CNS depressivními, hypotenzivními, α -adrenoceptor blokujícími, protizánětlivými a diuretickými aktivitami. Sloučenina, ve které $RNH = p-NH_2$ a $R^1 = o-MeO$ je účinným neuroleptikem.



Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 57,142,972 a francouzská přihláška FR 2477542 nárokují sloučeniny vzorce II jako antihistaminická a adrenalin antagonistická činidla použitelná jako činidla pro centrální nervový systém. R je H, alkyl, fenylalkyl, alkenyl, alkinyl, Z je N-fenylimino, /ne/substituovaný benzyliden, n je 0 nebo 1, Z^1 je alkylen a Z^2 je CO, CH/OH/, /ne/substituovaný vinylen nebo ethylen.

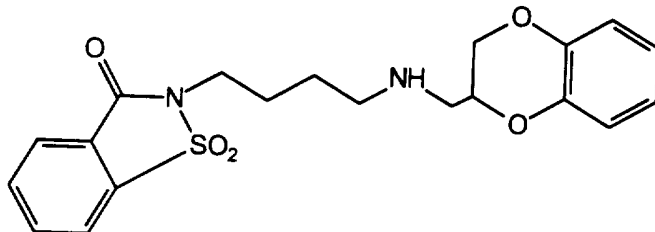


Evropská patentová přihláška EP 170213 popisuje sérii glutarimidových derivátů benzodioxanmethanaminu jako antianxietická a antihypertenzní činidla. Fozard a spol., Br. J. Pharmacol. 90, 273P /1987/ popisuje 8-/4-/1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino/butyl/-8-azaspiro/4,5/dekan-7,9-dion /MDL 72832/ jako selektivní a stereospecifický /-/-MDL 72832 vázající se 32 krát více než pravotočivý isomer na místě 5-HT_{1A} receptoru/ ligand pro 5-HT_{1A} receptory.

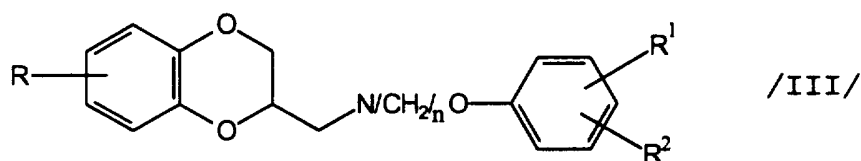


MDL 72832

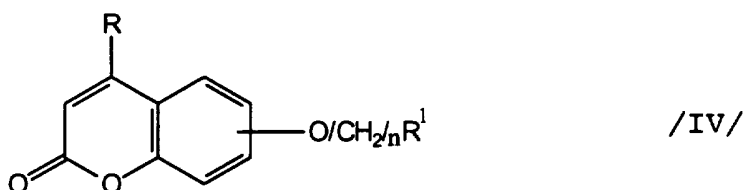
Evropská patentová přihláška EP 236930 popisuje sérii 2-substituovaný alkyl-1,2-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxidů použitelných jako anxiolytická a antihypertenzivní činidla. Specificky je nárokován 2-/4-/2,3-dihydro-1,4-benzodiox-2-yl/methylamino/-butyl-/1,2-benzisothiazol-3/2H/-on-1,1-dioxid.



Niz 6,407012 nárokuje sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R, R¹ a R² jsou H, halogen, /1-6C/alkyl nebo /1-6C/O-alkyl a n je celé číslo 2-6 jako hypnotická a hypotenzivní činidla. Výhodné jsou z nich ty sloučeniny, ve kterých R¹ a R² jsou substituenty, obsahující kyslík. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58,219,114 nárokuje podobné sloučeniny, ve kterých dva kyslíkové substituenty ve fenoxyskupině jsou spojeny methylenovým, ethylenovým nebo propylenovým můstkem.

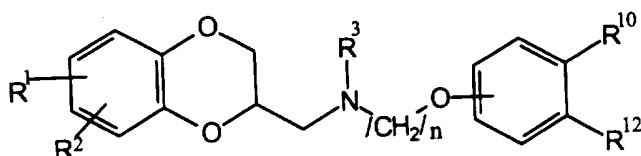


Evropská patentová přihláška EP 175541 popisuje sérii aminoalkoxybenzopyranonů /IV/, vhodných jako antipsychotická a anxiolytická činidla, kde R¹ je aryl nebo heteroaryl piperazinyl nebo piperidinyl, R je vodík, nižší alkyl, trifluormethyl nebo nižší alkoxy a n je celé číslo od 2 do 5.



Podstata vynálezu

Vynález poskytuje skupinu nových antipsychotických činidel obecného vzorce



kde

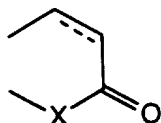
R^1 a R^2 jsou, nezávisle na sobě, vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkoxy se 7 až 12 atomy uhlíku, alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxy, halogen, amino, mono- nebo dialkylamino, kde každá alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, alkanamido se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo sulfonamido, nebo R^1 a R^2 spolu tvoří methylendioxy, ethylendioxy nebo propy-
lendioxy,

R^3 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je jedna nebo celé číslo 2, 3 nebo 4,

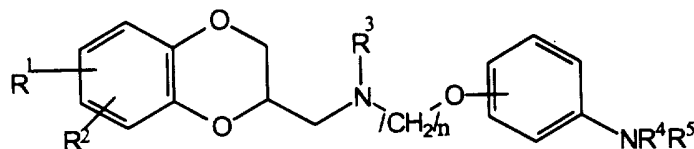
R^{12} je NR^4R^5 , kde R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 4 až 7 atomy uhlíku, alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku, aroyl se 7 až 12 atomy uhlíku, akylsulfonyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl-
sulfonyl se 6 až 10 atomy uhlíku nebo R^4 a R^5 spolu tvoří 3 až 7členný polymethylenový kruh,

R^{10} je vodík, nebo spolu s R^{12} , tvoří R^{10} a R^{12} šestičlenný kruh-



kde X je O nebo NR^8 , kde R^8 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Ve skupině shora uvedených sloučenin jsou i sloučeniny vzor-
ce



kde

R^1 a R^2 jsou, nezávisle na sobě, vodík alkyl s 1 až 6 atomy uhlí-
ku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkoxy se 7 až 12
atomy uhlíku, alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, hydro-
xy, halogen, amino, mono- nebo dialkylamino, kde každá
alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkanamido
se 2 až 6 atomy uhlíku nebo sulfonamido, nebo R^1 a R^2
spolu tvoří methylendioxy, ethylendioxy nebo propylen-
dioxy,

R^3 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

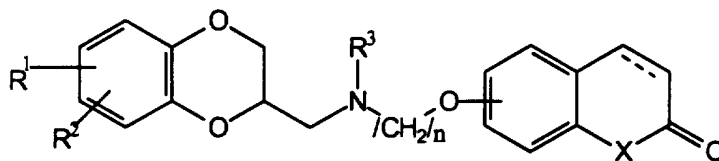
n je jedna nebo celé číslo 2, 3 nebo 4,

R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 4 až 7 atomy uhlíku, alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku, aroyl se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylsulfonyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonyl se 6 až 10 atomy uhlíku, nebo R^4 a R^5 tvoří spolu 3 až 7členný polymethylenový kruh,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Z těchto sloučenin jsou výhodné ty, ve kterých R^1 a R^2 jsou vodík, fluor, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku nebo spolu tvoří methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy-kruh. R^4 a R^5 jsou vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, n a R^3 mají shora uvedený význam a připojení kyslíku k anilinové skupině je v meta-poloze.

Dále vynález zahrnuje sloučeniny vzorce



kde

čárkovaná vazba znamená případné nenasycení,

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkoxy se 7 až 12 atomy uhlíku, alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxy, halogen, amino, mono- nebo dialkylamino, kde každá alkylová skupina má 1 až 6 atomů uhlíku, alkanamido se 2 až 6 atomy uhlíku nebo sulfonamido nebo R^1 a R^2 spolu znamenají methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy,

R^3 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je jedna nebo celé číslo 2, 3 nebo 4,

X je 0 nebo NR^8 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

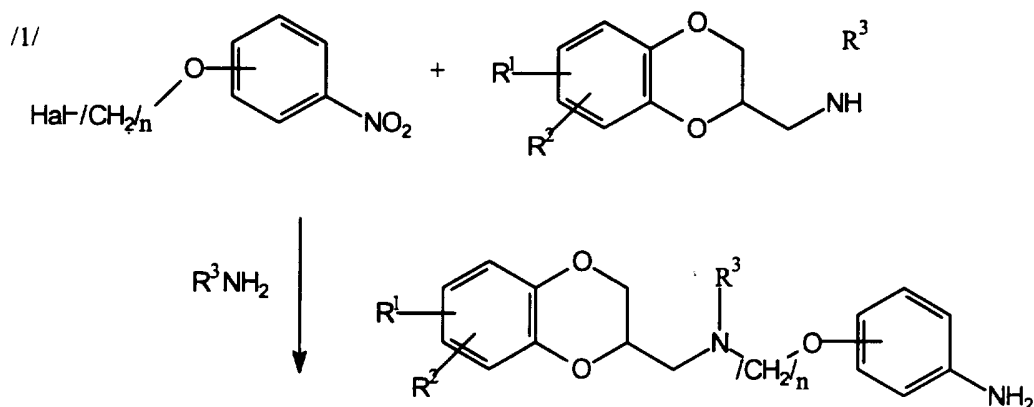
Z uvedených sloučenin jsou výhodné ty, kde R^1 a R^2 nezávisle na sobě jsou fluor, vodík, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo spolu tvoří methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxykruh, n , X a R^3 mají vý-

znam uvedený shora a připojení kyslíku ke kumarinové /X=O/ nebo karbostyrilové /X=NR⁸/ je v poloze 7.

Nejvýhodnější jsou ty sloučeniny, kde R¹ a R² jsou umístěny v polohách 6 a/nebo 7 benzodioxanu a jsou definovány jako vodík, fluor, hydroxy, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo spolu R¹ a R² tvoří methyldioxy, ethyldioxy nebo propyldioxy-kruh. R³ je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, n je 3, kde R¹² je NR⁴R⁵ a R¹⁰ je vodík, R⁴ a R⁵ jsou vodík a připojení kyslíku k anilinové skupině je meta a kde R¹⁰ a R¹² jsou spolu spojeny, X je kyslík a připojení kyslíku ke kumarinové skupině je v poloze 7 a přerušovaná čára je nahrazena pevnou čarou znamenající nenasycení. Ve všech sloučeninách podle vynálezu je výhodná konfigurace benzodioxanmethanaminu S. V tomto popise název produktu podle vynálezu, kde není uvedena absolutní konfigurace benzodioxanmethanaminu, zahrnuje R a S isomery i směs R a S isomerů.

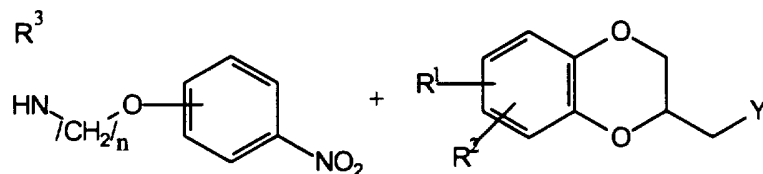
Farmaceuticky přijatelné soli jsou odvozeny od organických a anorganických kyselin jako jsou: octová, mléčná, citronová, vinná, jantarová, maleinová, malonová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, methansulfonová a podobné přijatelné kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu se připraví běžnými metodami. Například se vhodně substituovaný benzodioxanmethanamid kombinuje se vhodným nitrofenoxyalkylhalogenidem za přítomnosti pohlcovače kyseliny jako je diisopropylethylamin v rozpouštědle jako je dimethylformamid a zahřívá se na 80 až 100 °C po 24 hodin, potom se redukuje nitroskupina vodíkem nad palladiem na uhlí /1/. Alternativně methylhalogenid nebo tosylát benzodioxanu může být smísen se vhodným aminoalkoxynitrobenzenem za podobných podmínek a zahříván delší dobu, a opět provedena redukce vodíkem nad palladiem na uhlí /2/. Aminová složka může být také smísená se vhodně substituovaným aldehydem a redukčním činidlem jako je kyanoborohydrid sodný nebo se vhodným chloridem kyseliny s následující redukcí amidu činidlem jako je boran/THF. Anilinový dusík může být alkylován acylován nebo alky- nebo arylsulfonylován obvyklými metodami. V některých případech může být žádoucí ochrana benzodioxanmethanaminu před redukcí nitroskupiny.



1. NEt/i-Pr_2 2. $\text{H}_2/\text{Pd-C}$

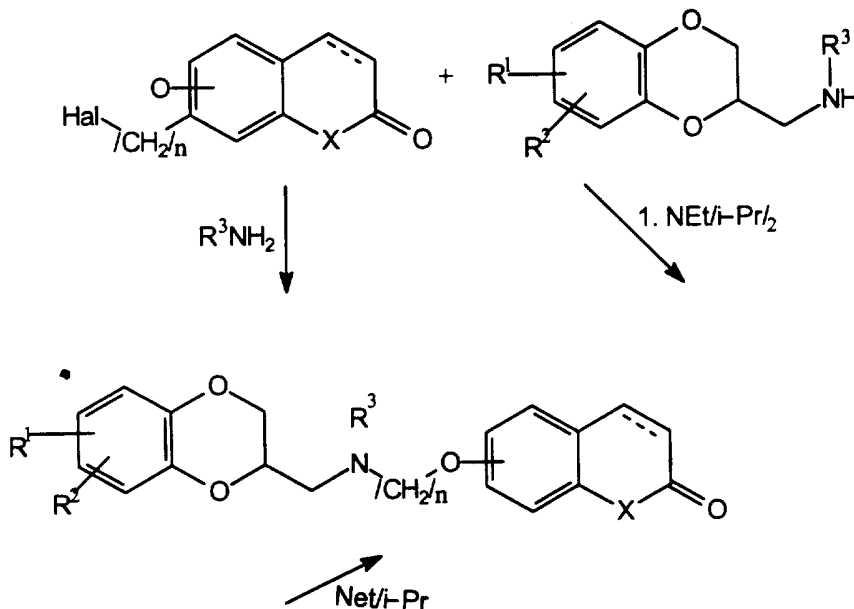
/2/



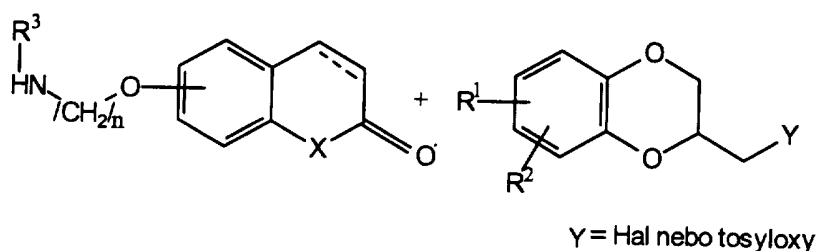
Nitrofenoxyalkylhalogenidy vhodné pro shora uvedený postup jsou známy sloučeniny, aminoalkoxynitrobenzeny mohou být snadno připraveny z těchto sloučenin jak je uvedeno shora.

Vhodně substituovaný benzodioxanmethanamin se spojí se vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti pohlcovače kyseliny jako je diisopropylethylamin v rozpouštědle jako je dimethylformamid a zahřívá se na 80 až 100 °C 24 hodin /3/. Alternativně může být benzodioxanmethylhalogenid nebo tosylát spojen se vhodným aminoalkoxykumarinem nebo aminoalkoxykarbostyrilem za podobných podmínek a zahříván po delší dobu /4/. Aminová složka může být také smíšena se vhodně substituovaným aldehydem a redukčním činidlem jako je kyanoborohydrid sodný nebo se vhodným chloridem kyseliny s následující redukcí činidlem jako je boran/THF.

/3/

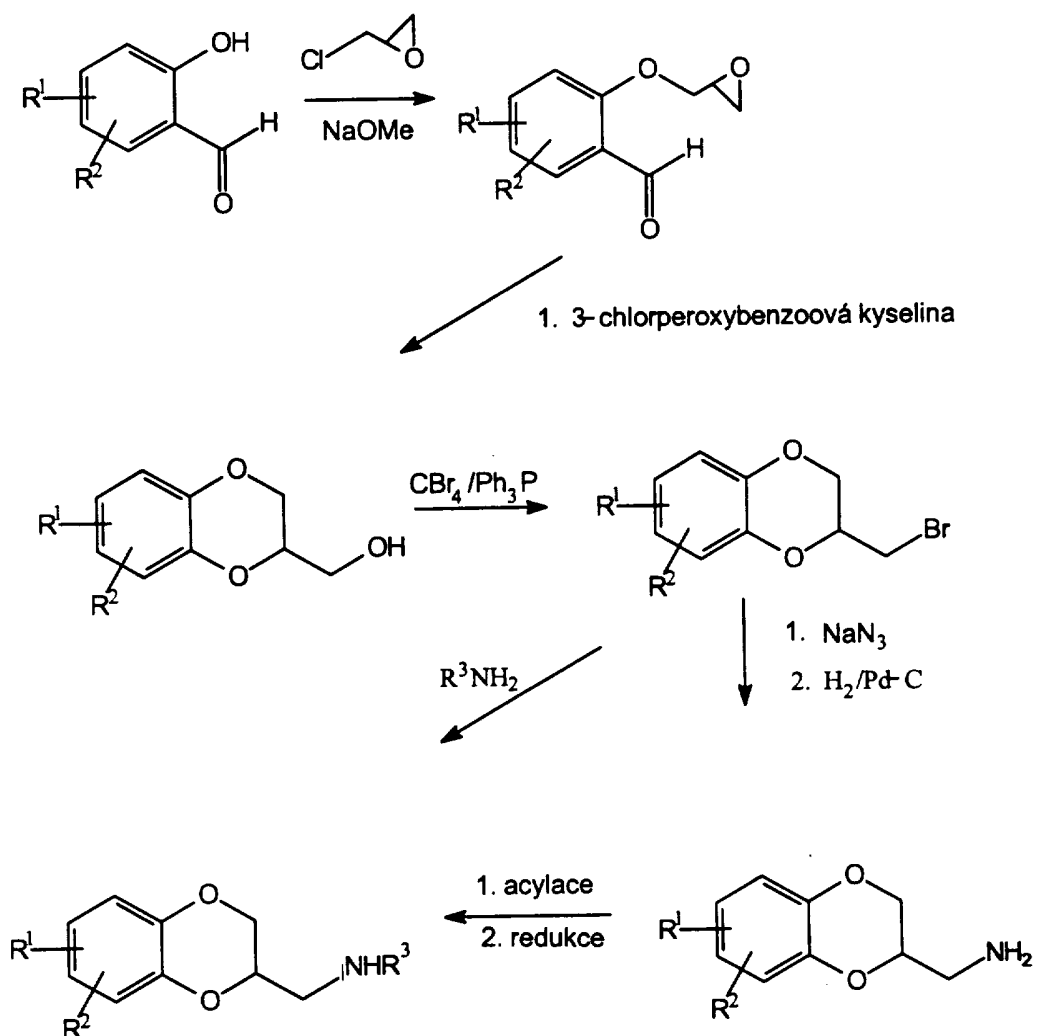


/4/



Halogenalkoxykumariny a karbostyrily vhodné pro shora uvedený postup jsou známé sloučeniny, aminoalkoxykumariny a karbostyrily z nich mohou být snadno připraveny jak je uvedeno shora.

Aldehydy a chloridy karboxylových kyselin mohou být také snadno připraveny jak je v oboru známo. Samy benzodioxanmethanaminy jsou známé sloučeniny nebo mohou být snadno odvozeny od vhodných salicylaldehydů dále uvedeným postupem. Benzodioxanmethanaminy mohou být rozštěpeny na své enantiomery obvyklými metodami, nebo výhodně mohou být připraveny přímo substitucí /2R/-/-/-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu /pro S benzodioxanmethanamin/ nebo /2S/-/+/-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu /pro R enantiomer/ místo epichlorhydrinu v dále uvedeném postupu.



Sloučeniny podle vynálezu jsou agonisty autoreceptorů dopaminu, to jest, slouží k modulování syntézy a uvolňování neurotransmiterového dopaminu. Jsou proto vhodné pro léčbu poruch dopaminergního systému jako je schizofrenie, Parkinsonova choroba a Tourettův syndrom. Taková činidla jsou částečnými agonisty postsynaptického dopamin D2 receptoru a jsou proto použitelná při léčbě drogové závislosti. Některé ze sloučenin podle vynálezu jsou vysoce afinitní pro serotonin 5-HT_{1A} receptory a proto po-

dobně jako serotonergní činidlo buspiron, jsou použitelné jako antidepresanty a anxiolytická činidla pro léčbu různých chorob centrálního nervového systému jako je deprese, úzkost, poruchu spánku a požívání potravy, sexuální poruchy a s tím spojené problémy.

Vliv sloučenin podle vynálezu na syntézu dopaminu byl hodnocen metodou podle Waltera a Rotha, Nauny-Schiedeberga Arch. Pharmacol. 296-5-14, 1976 ve které krysy /samci, SpragueDawley, Charles River, 200-350 g/ obdržely vehikulum nebo testované léčivo deset minut před podáním gama-butyrolaktonu /GBL, 750 mg/kg, ip. pro inhibici toku dopaminergního impulsu/ a 20 minut před NSD-1015 /100 mg/kg, ip. pro prevenci konverze dopa na dopamin/. Třicet minut po NSD-1015 byly všechny krysy dekapitovány a nucleus accumbens a striatum byly vyňaty pro analýzu. Po extrakci kyselinou chloristou byly extrakty umístěny na sloupec oxidu hlinitého pro oddělení a zahuštění dopa a dalších katecholů. Tento eluát potom byl podroben HPLC analýze za použití elektrochemické detekce pro stanovení hladin přítomného dopa. Antagonisté autoreceptoru dopaminu, za podmínek uvedených shora, inhibují akumulaci dopa. Výsledky tohoto testu se sloučeninami podle vynálezu jsou uváděny dále jako % inhibice dopa akumulace při 10 mg/kg, sc buď v limbické /L/, nebo s riatální /S/ mozkové tkáni.

Antipsychotická účinnost sloučenin podle vynálezu byla dále hodnocena stanovením schopnosti sloučenin redukovat lokomotorickou aktivitu myši metodou podle Martina a Bendenskyho, J. Pharmacol. Exp. Therap. 229:706 až 711, 1984, ve které myši /samci, CF-1, Charles River, 20 až 30 g/ dostaly injekčně vehikulum nebo různé dávky každého léčiva a byla měřena lokomotorická aktivita po 30 minut za použití automatického infračerveného monitoru aktivity /Omnitech -8x8 inch otevřené pole/ umístěného v tmavé komůrce. ED₅₀ byly vypočteny z počtů horizontální aktivity spočtené za 10 až 20 minut za použití nelineární regresní analýzy s inverzní předpovědí.

Afinita pro dopamin D₂ receptor byla hodnocena standardním experimentálním testem podle Fielda a spol., Brain Res., 136, 578 /1977/ a Yamamury a spol., eds. Neurotransmitter Receptor Binding, Raven Press, N. Y. /1978/, kde homogenizovaná limbická mozková tkáň se inkubuje se ³H-spiroperidolem a různými koncentracemi testované sloučeniny, filtruje se a promyje a třepe s Hydrofluor scintilačním kokteilem /National Diagnostics/ a spočte v Packard 460 CD scintilačním čítači. Výsledky tohoto testu se sloučeninami podle vynálezu jsou také uvedeny dále.

Afinita pro serotonin 5-HT_{1A} receptor se hodnotí testem schopnosti sloučenin podle vynálezu nahradit /³H/8-OHDP AT /di-propylaminotetralin/ z 5-HT_{1A} serotoninového receptoru postupem podle Halla a spol., J. Neurochem. 44, 1685 /1985/. Tento postup se používá k analogizování této vlastnosti nárokováných sloučenin s touto vlastností buspironu, který je standardem pro anxiolytickou aktivitu a podobně sloučeniny podle vynálezu, vykazují účinnou afinitu pro 5-HT_{1A} subtyp serotoninového receptoru. Anxioly-

tická aktivita buspironu je přičítána, alespoň částečně, jeho 5-HT_{1A} receptorové afinitě /Vander Maclen a spol., Eur. J. Pharmacol. 1986, 129 /1 až 2/ 133 až 130/.

Výsledky standardních experimentálních testových postupů popsanych v předchozích odstavcích jsou následující:

Slou- čenina	akumulace dopa /% inhib. 10 mg/kg,sc/	hypolokomoce /ED ₅₀ mg/kg, ip/	afinity receptorů /IC ₅₀ /nM/ nebo % // μM	
			D ₂	5-HT _{1A}
příklad 1	33/L//46/S/	0,38	525 nM	4 nM
příklad 2	-22/L/			
příklad 3	64/L//66/S/	0,16/0,15	51 nM	8 nM
příklad 4	70/L//71/S/	0,08	50/45 nM	15 nM
příklad 5	31/L//30/S/			
příklad 6	23/L//30/S/			
příklad 7	27/L//19/S/	1,34	70 %/1,0/	72 nM
příklad 8	42,9/L/		48 %/1,0/	16 nM
příklad 9		0,19		100 %/0,1/
příklad 10	70,9/L/	1,8	1621 nM	117 nM
příklad 11	13,0/L/			
příklad 12	17,4/L/			100 %/0,1/
příklad 13	9,1/L/			89 %/0,1/
příklad 14	53,7/L/	10,5/sc/		22 %/0,1/
Tabulka /pokračování/				
příklad 15	7,6/L/		0 %/1,0/	20 %/0,1/
příklad 16	59,9/L/	1,4	387 nM	12 nM
příklad 17	28/L/		25 %/1,0/	92 %/0,1/
příklad 18	10,6/L/			45 %/0,1/
příklad 19	11,5/L/		85 %/1,0/	82 %/0,1/
příklad 20	39/L//1/S/	0,58	112 nM	0,5 nM
příklad 21	-12/L/			
příklad 23	20/L/			
příklad 24	60/L//18/S/	1,62/2,04	337/730 nM	112 nM
příklad 25	76/L//73/S/	0,19	100 %/1,0/	6 nM
příklad 26	1,5/L//51,3/S/			
příklad 27	50/L/	3,5		104 nM
příklad 28	21,7//L/	1,6	66 %/1,0/	
příklad 29	24,0			
příklad 30	37,7//L/	2,8		78 %/0,1/
příklad 31	61,6/L/	1,6		82 nM
příklad 32	6,9/L//18/L/			100 %/0,1/
příklad 33	19,5			66 %/0,1/
příklad 34	9,2			23 %/0,1/
příklad 35	25,9/L/			55 %/0,1/
příklad 36	7,3/L/		35 %/1,0/	
příklad 37	9,4/L/		61 %/1,0/	96 %/0,1/
příklad 38	23/L/		21 %/1,0/	67 %/0,1/
příklad 39	25/L/		92 %/1,0/	95 %/0,1/
příklad 40	48/L/	1,8	81 %/1,0/	
příklad 41	6/L/		897 nM	94 %/0,1/

Proto sloučeniny podle vynálezu mají výrazný vliv na syntézu neurotransmiteru dopaminu a jsou proto vhodné při léčbě dopaminergních poruch jako je schizofrenie, Parkinsonova choroba, Touretteův syndrom a drogová závislost. Je třeba uvést, že 5-methoxyskupinu nesoucí sloučeniny z příkladu 2 a příkladu 21 neinhibují konverzi dopa na dopamin. Účinek těchto sloučenin je inaktivní. Nicméně metabolizují na odpovídající 5-hydroxyderiváty, které jsou aktivními inhibitory konverze dopa jak je zřejmé u produktu z příkladu 6. Proto jsou produkty z příkladu 2 a 21 proléčivý pro odpovídající 5-hydroxyanalogy. Určité sloučeniny také demonstrují vysokou afinitu jak pro serotonin 5-HT_{1A} a dopamin D₂ receptorové subtypy a jsou proto vhodné pro léčbu multi-ČNS poruch přístupných léčbě antipsychotickými, antidepresivními a anxiolytickými činidly. Jako takové jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné pro zlepšení symptomů úzkosti, deprese a různých psychoz při podání pacientovi, orálně nebo parenterálně, v případě potřeby.

Použitelné pevné nosiče mohou zahrnovat jednu nebo více substancí, které také mohou působit jako ochucovadla, lubrikanty, solubilizátory, suspendační činidla, plniva, kluzné látky, činidla zlepšující kompresi, pojiva nebo činidla desintegrující tablety nebo enkapsulační materiál. V práscích je nosič jemně rozdělená pevná látka, která je ve směsi s jemně rozdělenou aktivní látkou. V tabletách je účinná látka smísená s nosičem, majícím nezbytné kompresní vlastnosti ve vhodných poměrech a slisována na tvar a velikost, které jsou požadovány. Prášky a tablety výhodně obsahují až 99 % účinné složky. Vhodné pevné nosiče například zahrnují fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, talek, cukr, laktózu, dextrin, škrob, želatinu, celulozu, methylcelulozu, sodnou sůl karboxymethylcelulozy, polyvinylpyrrolidon, nízko tající vosky a iontovýmenné pryskyřice.

Kapalné nosiče mohou být použity pro přípravu roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů a elixírů. Účinná složka podle vynálezu může být rozpuštěna nebo suspendována ve farmaceuticky vhodném kapalném nosiči jako je voda, organické rozpouštědlo nebo jejich směs nebo farmaceuticky přijatelné oleje nebo tuk. Kapalným nosič může obsahovat jiné vhodné farmaceutické přísady jako solubilizátory, emulgátory, pufry, ochranné látky, sladidla, ochucovadla, suspendační činidla, zahušťovací činidla, barviva, regulátory viskozity, stabilizátory nebo osmo-regulátory. Příklady vhodných kapalných nosičů pro orální a parenterální podání zahrnují vodu /zejména aditiva uvedená shora například deriváty celulozy, výhodně roztok sodné soli karboxymethylcelulozy/, alkoholy /zahrnující jednosytné alkoholy a polysytné alkoholy například glykoly/ a jejich deriváty a oleje /například frakcionovaný kokosový olej a arašidový olej/. Pro parenterální podání může nosičem být také olejový ester jak je ethyloléat a isopropylmyristát. Sterilní kapalné nosiče se používají ve sterilních kapalných formách přípravků pro parenterální podání.

Kapalné farmaceutické přípravky, kterými jsou sterilní roztoky nebo suspenze mohou být použity například intramuskulárně, intraperitoneálně nebo subkutánně jako injekce. Sterilní roztoky mohou být také podávány intravenózně. Orální podání může být provedeno buď kapalnou, nebo pevnou formou přípravku.

Výhodně je farmaceutický přípravek v jednotkové dávkové formě, například jako tablety nebo kapsle. V takové formě je přípravek podrozdělen v jednotkové dávky, obsahující vhodná množství účinné složky, jednotkové dávkové formy mohou být balené přípravky, například balené prášky, lahvičky, ampule, předplněné stříkačky, nebo sáčky, obsahující kapalinu. Jednotková dávková forma může být, například kapsle nebo tableta samotná, nebo může být vhodný počet jakýchkoliv takových přípravků v balené formě.

Dávková forma pro použití při léčbě specifických psychoz, stavů deprese nebo úzkosti, musí být dávkována podle subjektivního posouzení lékařem. Variabilita závisí na specifice psychozy, stupni deprese nebo stavu úzkosti, věku a odezvě u pacienta.

Následující příklady ilustrují reprezentativní sloučeniny podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin (2,52 g, 15,3 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylchlorid /2,99 g, 13,9 mmol/, diisopropylethylamin /13,75 ml, 79 mmol/ a jodid sodný /2,31 g, 15,4 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 95 °C 18,5 hodiny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 1% methanol/-dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt /R_f=0,75 na silikagelu s 5% methanol/dichlormethanem/ se spojí a zahuštěním ve vakuu se získá 2,46 g hnědého oleje. Tento olej se rozpustí ve 125 ml methanolu a přidá se 0,75 g 10% palladia na uhlí, spolu s 2 ml 4N HCl v isopropanolu. Směs se hydrogenuje při 350 kPa na Parrově aparatuře 4 hodiny. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje z isopropanolu s dalším přidavkem 4N HCl/isopropanol se získá 1,63 g titulní sloučeniny jako pevné látky ve formě dihydrochloridu, t.t. 223 až 228 °C.

Elementární analýza pro C₁₈H₂₂N₂O₃·2HCl

vypočteno: 55,82 % C, 6,25 % H, 7,23 % N
nalezeno: 55,97 % C, 6,34 % H, 7,31 % N.

Příklad 2

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-5-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

Hydrochlorid 2,3-dihydro-5-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu /2,21 g, 9,54 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylchlorid /1,95 g, 9,76 mmol/, diisopropylethylamin /6,8 ml, 39 mmol/ a jodid sodný /7,35 g, 49 mmol/ se spojí ve 100 ml DMF a zahřívají na 80 až 100 °C 3 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se odstraní ve

vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití nejprve 30% ethylacetátu/etheru a potom 2,5% methanolu/dichlormethanu jako rozpouštědla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustěním ve vakuu se získá 2,04 g nitrofenoxyalkylderivátu. Tento se rozpustí ve 200 ml methanolu/vody, přidá se 0,36 g 5% palladia na uhlí a 3 ml 4N isopropanolického HCl a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 3 hodiny. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí ve vakuu a zbytek krystaluje z isopropanolu. Získá se 1,45 g titulní sloučeniny jako pevné bílé látky, dihydrochlorid, čtvrtinový hydrát, t.t. 230 až 236 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 54,10 % C, 6,33 % H, 6,64 % N
nalezeno: 54,47 % C, 6,50 % H, 6,32 % N.

Příklad 3

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydroxy-7-benzyloxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /1,49 g, 5,49 mmol/, 3-/3-nitrofenoxy/propylchlorid /1,13 g, 5,66 mmol/, diisopropylethylamin /4,0 ml, 23 mmol/ a jodid sodný /4,18 g, 27,9 mmol/ se smísí ve 150 mmol DMF a zahřívají na 80 až 100 °C 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití gradientové eluce počínající dichlormethanem a končící 1,5% methanolem/dichlormethanem jako rozpouštědlem. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustěním ve vakuu se získá 0,82 g nitrofenoxyalkylderivátu jako hnědého oleje. Tento se rozpustí ve 75 ml ethanolu a přidá se 0,20 g 5% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje z 50 ml isopropanolu za přídavku 3 ml 4N HCl/isopropanol. Získá se 0,47 g titulní sloučeniny jako béžové pevné látky, dihydrochlorid, čtvrtinový hydrát, t.t. 173 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 53,01 % C, 6,05 % H, 6,87 % N
nalezeno: 53,15 % C, 6,01 % H, 6,56 % N.

2,3-Dihydro-6-methyl-7-hydroxy-N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví obdobným postupem reakcí 2,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxy/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 230 až 232 °C/ přídavkem 4N HCl/IPA k ethanolickému roztoku volné báze s následujícím přídavkem tří objemů etheru.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 54,68 % C, 6,28 % H, 6,71 % N
nalezeno: 54,64 % C, 6,30 % H, 6,48 % N.

Příklad 4

/S/-N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

/S/-2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /2,37 g, 13,1 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylchlorid /2,18 g, 10,1 mmol/, diisopropylethylamin /9,0 ml, 52 mmol/ a jodid sodný /2,84 g, 19 mmol/ se spojí ve 175 ml DMF a zahřívají se na 97 °C 25 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití gradientové eluce počínající 0,5% methanolu/dichlormethanu a končící 1,5% methanolu/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustěním ve vakuu se získá 2,87 g nitrofenoxyalkylového derivátu ve formě purpurové polopevné látky. Tato se rozpustí ve 125 ml ethanolu a přidá se 0,30 g 10% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 24 hodin. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 1% methanol/dichlormethanu. Frakce, obsahující produkt /Rf=0,26 s 5% methanolu/dichlormethanu na silikagelu/ se spojí a odpaří ve vakuu a zbytek se krystaluje z isopropanolu s přísadkou 4 ml 4N HCl/isopropanolu, získá se 1,1 g titulní sloučeniny jako hnědavé pevné látky, monohydrochlorid, t.t. 182 až 185 °C, $\alpha_D^{25} = 43,4^\circ$.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{20}N_2O_4 \cdot 2HCl$:

vypočteno: 53,61 % C, 6,00 % H, 6,95 % N

nalezeno: 53,46 % C, 6,13 % H, 6,83 % N.

Příklad 5

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /2,37 g, 13,1 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylchlorid /2,20 g, 10,2 mmol/, diisopropylethylamin /9,0 ml, 53,3 mmol/ a jodid sodný /2,81 g, 18,8 mmol/ se smísí ve 175 ml DMF a zahřívají na 80 až 100 °C 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití gradientové eluce počínající 0,5% methanolem/dichlormethanem a končící 1,5% methanolem/dichlormethanem jako elučním činidlem. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí se ve vakuu, získá se 3,70 g nitrofenoxyalkylderivátu jako hnědého oleje. 3,19 g tohoto materiálu se rozpustí v 75 ml ethanolu a přidá se 0,50 g 10% palladia na uhlí a 7,0 ml 4N HCl/isopropanolu a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 7 dní se dvěma přísadkami katalyzátoru 2. a 6. den. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje ze 75 ml isopropanolu, získá se 0,95 g titulní sloučeniny jako béžové pevné látky, dihydrochlorid, polohydrát, t.t. 242 až 245 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 52,44 % C, 6,11 % H, 6,79 % N
 nalezeno: 52,67 % C, 6,06 % H, 6,80 % N

Příklad 6

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-5-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-5-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin-dihydrochlorid-čtvrtinový hydrát /0,79 g, 1,9 mmol/, připravený v příkladu 2 shora, se rozpustí ve 26,5 ml 48% HBr a refluxuje se pod dusíkem 23 hodin. Po ochlazení se směs zředí 250 ml vody a pečlivě se neutralizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným. Extrahuje se dvakrát 200 ml 3:1 dichlormethanu/isopropanolu a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu do sucha. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 5% methanolu/dichlormethanu, ke kterému byl přidán 1 ml/litr vodného amoniaku. Frakce, obsahující produkt se spojí, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje ze 20 ml isopropanolu za přídavku 4 ml 4N HCl/isopropanol. Získá se 0,33 g titulní sloučeniny /t.t. 183 až 190 °C/ jako béžové pevné látky, dihydrochloridu.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,61 % C, 6,00 % H, 6,95 % N
 nalezeno: 53,83 % C, 6,33 % H, 6,55 % N.
 Příklad 7

/R/-N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

/R/-2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-7-methanamin /5,63 g, 31,0 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylchlorid /6,27 g, 29,1 mmol/, diisopropylethylamin /15,5 ml, 89 mmol/ a jodid sodný /4,25 g, 28,4 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 77 °C 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití gradientové eluce počínající 0,5% methanol/dichlormethanem a končící 2,5% methanol/dichlormethanem jako elučním činidlem. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se 3,29 g nitrofenoxialkylderivátu jako světlehnědého oleje. Tento se rozpustí ve 100 ml ethanolu a přidá se 0,75 g 10% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 3 dny. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje ze 70 ml isopropanolu za přídavku 100 ml 4N HCl/IPA. Získá se 2,13 g titulní sloučeniny jako žlutohnědé pevné látky, dihydrochlorid, t.t. 181 až 190 °C, $[\alpha]_D^{25} = +42,7^\circ$ /MeOH/.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,61 % C, 6,00 % H, 6,95 % N
 nalezeno: 53,36 % C, 5,77 % H, 7,00 % N.

Příklad 8

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,8 g, 20 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /5,2 g, 20 mmol/ a diisopropylethylamin /2,6 g, 20 mmol/ se spojí ve 200 ml DNF a zahřívá na 100 °C 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 100 g sloupce silikagelu za použití nejprve dichlormethanu, potom chloroformu a nakonec 2% methanol/chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustěním ve vakuu se získá 3,25 g žluté pevné látky. Část /1,25 g, 3,3 mmol/ tohoto materiálu se rozpustí ve 200 ml ethanolu a přidá se 0,50 g 10 % palladia na uhlí spolu se 4 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa v Parrově aparatuře po 24 hodin. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje ze 75 ml isopropanolu, získá se 1,0 g titulní sloučeniny jako pevné látky, dihydrochloridu, t.t. 210 až 212 °C

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 54,68 % C, 6,28 % H, 6,71 % N
nalezeno: 54,34 % C, 6,10 % H, 6,71 % N.

2,3-Dihydro-6-methyl-7-methoxy-N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí 2,3-dihydro-6-methyl-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxi/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu, s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 237 až 238 °C/ jak je popsáno shora.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 55,69 % C, 6,54 % H, 6,49 % N
nalezeno: 55,68 % C, 6,64 % H, 6,19 % N.

Příklad 9

/S/-N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin

/S/-2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,5 g, 21 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /5,5 g, 21 mmol/ a diisopropylethylamin /2,7 g, 21 mmol/ se spojí ve 100 ml DMF a zahřívají na 80 až 90 °C 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí ve 350 ml dichlormethanu a promyje se 250 ml podíly nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří se do sucha ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 100 g silikagelu za použití gradientové eluce počínající chloroformem a končící 2% methanolu v chloroformu. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu. Získá se 3,85 g oranžového oleje. Část

/1,25 g, 3,6 mmol/ tohoto oleje se rozpustí ve 150 ml methanolu a přidá se 0,50 g 10% palladia na uhlí spolu se 3 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 24 hodin. Směs se filtruje přes celit a zahustí a zbytek se krystaluje z 50 ml isopropanolu. Získá se 1,1 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, dihydrochloridu, t.t. 245 až 247 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$

vypočteno: 55,82 % C, 6,25 % H, 7,23 % N
nalezeno: 55,61 % C, 6,17 % H, 7,10 % N.

Příklad 10

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,59 g, 17 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /4,42 g, 17 mmol/, diisopropylethylamin /14,8 ml, 85 mmol/ a jodid sodný /2,80 g, 18,7 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 95 °C pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se trituruje s horkým methanolem. Získá se žlutá pevná látka. Tato se suspenduje v chloroformu a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhlíčitánem sodným a organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 5% methanol/chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se 3,80 g žlutého oleje. Část /1,8 g, 4,6 mmol/ tohoto oleje se rozpustí v 50% methanol-vodě a přidá se 0,49 g 10% palladia na uhlí spolu s 1,15 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se rekrytaluje z ethanolu. Získá se 0,62 g titulní sloučeniny jako šedé pevné látky, dihydrochloridu, t.t. 211 až 212 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{22}N_2O_5 \cdot 2HCl$.

vypočteno: 52,91 % C, 5,61 % H, 6,49 % N,
nalezeno: 53,10 % C, 5,71 % H, 6,34 % N.

/S/-2,3-Dihydro-6,7-methylenedioxy-N-/3-/3-aminofenoxy/-propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí /S/-2,3-dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxi/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu, s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 229 až 231 °C/ jak je popsáno shora.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{22}N_2O_5 \cdot 2HCl$

vypočteno: 52,91 % C, 5,61 % H, 6,49 % N
nalezeno: 52,69 % C, 5,52 % H, 6,43 % N.

/R/-2,3-Dihydro-6,7-methylenedioxy-N-/3-/3-aminofenoxy/-propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí /R/-2,3-dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-methan-

aminu a 3-/3-nitrofenoxy/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 221 až 223 °C, $[\alpha]_D^{25}$ MeOH = +44,6°/ jak je popsáno shora

Elementární analýza pro $C_{19}H_{22}N_2O_5 \cdot 2HCl$

vypočteno: 52,91 % C, 5,61 % H, 6,49 % N
nalezeno: 52,76 % C, 5,93 % H, 6,45 % N.

Příklad 11

N-/3-/3-Aminofenoxi/propyl/-2,3-dihydro-8-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-8-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,8 g, 20 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /5,2 g, 20 mmol/ a diisopropylethylamin /2,6 g, 20 mmol/ se spojí ve 150 ml DMF a zahřívají na 80 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu /100 g/ za použití nejprve dichlormethanu, potom chloroformu a nakonec 2% methanol/chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahuštěním ve vakuu se získá 5,5 g tmavého oleje. Tento materiál se rozpustí ve 150 ml methanolu a přidá se 0,50 g 10% palladia na uhlí spolu s 10 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,385 MPa na Parrově aparatuře po 24 hodin. Směs se potom zfiltruje přes celit a zpracuje s aktivním uhlím za varu na topné plotně. Po druhé filtraci přes celit se směs uvede do varu na ploténce a rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Objem se potom redukuje na 75 ml a nechá zchladnout. Získá se 2,2 g titulní sloučeniny jako žluté pevné látky, dihydrochloridu, monohydrátu, t.t. 200 až 205 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

vypočteno: 52,42 % C, 6,48 % H, 6,44 % N
nalezeno: 52,39 % C, 6,38 % H, 6,48 % N.

Příklad 12

N-/3-/3-Aminofenoxi/propyl/-2,3-dihydro-8-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

N-/3-/3-Aminofenoxi/propyl/-2,3-dihydro-8-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin-dihydrochlorid-hydrát (1,2 g, 2,75 mmol), připravený v příkladu 11 shora, se rozpustí ve 25 ml 48% HBr a refluxuje přes noc pod atmosférou dusíku. Směs se zředí vodou na 300 ml, pečlivě se neutralizuje pevným uhličitánem sodným a dvakrát se extrahuje 200 ml 3:1 dichlormethanu/isopropanolu. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se krystaluje z 50 ml isopropanolu za přidavku 2 ml 4N HCl/isopropanolu. Získá se 0,37 g titulní sloučeniny jako hnědožluté pevné látky, dihydrochloridu, čtvrthydrátu, t.t. 249 až 255 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 53,01 % C, 6,05 % H, 6,87 % N

nalezeno: 52,89 % C, 6,18 % H, 6,76 % N.

Příklad 13

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-chlor-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-7-chlor-1,4-benzodioxin-2-methanamin /2,08 g, 8,81 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /2,09 g, 8,04 mmol/ a diisopropylethylamin /7,0 ml, 40,2 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 80 °C po 3 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 50 až 60 % ethylacetátu/hexanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se 0,40 g nitrofenoxialkylderivátu. Tento se rozpustí ve 100 ml methanolu a přidá se 0,11 g 10% palladia na uhlí, spolu se 2 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře 1 hodinu. Směs se zfiltruje přes celit, zahustí se ve vakuu a zbytek se dvakrát rekrystaluje z isopropanolu, získá se 0,13 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, dihydrochlorid, tříčtvrtinový hydrát, t.t. 216 až 226 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}ClN_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$

vypočteno: 49,67 % C, 5,67 % H, 6,43 % N

nalezeno: 49,66 % C, 5,99 % H, 6,01 % N.

Příklad 14

N/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-6,7-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /6,23 g, 28 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /7,28 g, 28 mmol/ a diisopropylethylamin /24,4 ml, 0,14 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívá se na 95 °C přes noc pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v chloroformu a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 5% methanol/chloroformu jako elučního činidla, Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se 5,86 g žluté pevné látky. Část /2,0 g, 4,0 mmol/ této pevné látky se rozpustí v ethanolu /200 ml/ a přidá se 1,0 g 10% palladia na uhlí spolu s 3,0 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje se přes celit, zahustí ve vakuu na bílou pevnou látku a rekrystaluje z methanolu/isopropanolu. Získá se 2,06 g titulní sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky, dihydrochloridu, t.t 220 až 222 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_5 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,70 % C, 6,31 % H, 6,26 % N
nalezeno: 53,61 % C, 6,49 % H, 6,18 % N.

2,3-Dihydro-6,7-ethylendioxy-N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí 2,3-dihydro-6,7-ethylendioxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxy/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 231 až 235/ jak je uvedeno shora.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,94 % C, 5,88 % H, 6,29 % N
nalezeno: 53,96 % C, 6,15 % H, 5,97 % N.

Příklad 15

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,83 g, 17 mmol/, 3-/3-nitrofenoxy/propylbromid /4,42 g, 17 mmol/ a diisopropylethylamin /14,8 ml, 85 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívá na 95 °C přes noc pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní za vakua a zbytek se rozpustí v chloroformu a promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, suší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se sloupcově chromatografuje na silikagelu za použití 5% methanol/chloroform jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahuštěním ve vakuu se získá 3,53 g žlutého oleje. Část /2,0 g, 4,9 mmol/ této pevné látky se rozpustí v ethanolu /200 ml/ a přidá se 1,0 g 10% palladia na uhlí spolu se 4N isopropanolickým HCl /na pH 3/. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje se přes celit, zahustí ve vakuu na bílou pevnou látku a rekrystaluje z methanolu/isopropanolu, získá se 1,77 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, dihydrochloridu, čtvrtinového hydrátu, t.t. 205 až 207 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 53,16 % C, 6,36 % H, 6,20 % N
nalezeno: 52,86 % C, 6,35 % H, 6,08 % N.

Příklad 16

N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanamin /4,5 g, 24 mmol/, 3-/3-nitrofenoxy/propylbromid /6,24 g, 24 mmol/ a diisopropylethylamin /20,1 ml, 0,12 mol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají se na 95 °C přes noc pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v chloroformu a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným,

suší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 5% methanol/-chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahuštěním ve vakuu se získá 3,0 g tmavě žlutého oleje. Část /2,0 g, 5,5 mmol/ tohoto produktu se rozpustí v ethanolu /100 ml/ a přidá se 1,0 g 10% palladia na uhlí spolu se 4N isopropanolickým HCl/na pH 3/. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje přes celit, zahustí ve vakuu na špinavě bílou pevnou látku a chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 5% methanolu/chloroformu /s přidavkem 1 ml na litr vodného amoniaku/. Frakce, obsahující produkt se spojí a odpaří ve vakuu a rekrystalují z methanol/isopropanolu s přidavkem 4N HCl/isopropanolu, získaná pevná látka se jeví být znečištěna chloridem amonným. Produkt se znovu převede na volnou bázi průchodem methanolového roztoku přes Amberlite IRA-400 /OH/ iontovýmenná pryskyřice a zahustí se ve vakuu. Po uchovávání ve vakuu přes noc se zbytek opět jednou krystaluje z methanol/isopropanolu za přidavku 4N HCl/isopropanol, získá se 0,32 g titulní sloučeniny jako hnědožluté pevné látky, polohydrát, t.t. 209 až 212 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}FN_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 52,18 % C, 5,84 % H, 6,76 % N

nalezeno: 52,09 % C, 5,62 % H, 6,56 % N.

/S/-2,3-Dihydro-7-fluor-N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí /S/-2,3-dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxy/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu, s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a převedením na dihydrochlorid /t.t. 212 až 213 °C, $[\alpha]^{23}_D$ MeOH = -47,4°/ jak je popsáno shora

Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}FN_2O_3 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,34 % C, 5,72 % H, 6,91 % N

nalezeno: 53,21 % C, 5,65 % H, 6,60 % N.

/R/-2,3-Dihydro-7-fluor-N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí /R/-2,3-dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxy/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí a konverzí na dihydrochlorid /t.t. 222 až 224 °C, $[\alpha]^{25}_D$ MeOH = +47,9°/ jak je popsáno shora

Elementární analýza pro $C_{18}H_{21}FN_2O_3 \cdot 2HCl$

vypočteno: 53,34 % C, 5,72 % H, 6,91 % N

nalezeno: 53,57 % C, 5,82 % H, 6,72 % N.

Příklad 17

/S/-N-/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

/S/-2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminhydrochlorid /7,42 g, 32,0 mmol/, 3-/3-nitrofenoxy/propylbromid /7,644 g, 29,4 mmol/ a diisopropylethylamin /8,9 ml, 46 mmol/ se spojí ve 300 ml DMF a zahřívají na 86 °C po 26 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu /500 g/ za použití 70% ethylacetátu/chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá 4,5 g hnědého oleje. Tento se rozpustí v methanolu /125 ml/ a přidá se 0,86 g 10% palladia na uhlí spolu s 6,0 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje se přes celit, zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje z methanolu/isopropanolu s dalším přidavkem 4N isopropanolu s dalším přidavkem 4N isopropanolického HCl. Získá se 2,07 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, dihydrochloridu, polohydrátu, t.t. 204 až 208 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 53,53 % C, 6,38 % H, 6,57 % N

nalezeno: 53,47 % C, 6,14 % H, 6,43 % N.

/R/-2,3-Dihydro-7-methoxy-N-/3-/3-aminofenoxi/propyl/-1,4-benzodioxin-2-methanamin se připraví stejným způsobem reakcí /R/-2,3-dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu a 3-/3-nitrofenoxi/propylbromidu v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující hydrogenací nad 10% palladiem na uhlí s konverzí na dihydrochlorid /t.t. 197 až 199 °C, $[\alpha]_D^{25} \text{ MeOH} = +37,3^\circ$ / jak je popsáno shora.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl$

vypočteno: 54,68 % C, 6,28 % H, 6,71 % N

nalezeno: 54,50 % C, 6,37 % H, 6,68 % N.

Příklad 18

N-/3-/3-Aminofenoxi/propyl/-2,3-dihydro-6,8-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-6,8-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin-hydrochlorid /6,24 g, 23,8 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /6,51 g, 21,4 mmol/ a diisopropylethylamin /4,5 ml, 26 mmol/ se spojí ve 315 ml DMF a zahřívá na 80 až 100 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje 300 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, suší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 300 g silikagelu za použití nejprve 30% ethylacetátu/dichlormethanu a potom 1% methanolu/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se 4,6 g oleje. Tento se rozpustí v methanolu /175 ml/ a přidá se 0,7 g 10% palladia na uhlí spolu s 6,0 ml 4N isopropanolického HCl.

Směs se hydrogenuje při 0,294 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje přes celit, zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje z methanolu/isopropanolu s dalším přidavkem 4N isopropanolického HCl, získá se 1,14 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, dihydrochloridu, polohydrátu, t.t. 123 až 128 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_5 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 52,63 % C, 6,40 % H, 6,13 % N
nalezeno: 52,63 % C, 6,37 % H, 6,14 % N.

Příklad 19

N/3-/3-Aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-hydroxy-8-methyl-1,4-benzodioxin-2-methanamin

2,3-Dihydro-7-hydroxy-8-methyl-1,4-benzodioxin-2-methanamin /0,70 g, 3,6 mmol/, 3-/3-nitrofenoxi/propylbromid /0,94 g, 3,6 mmol/ a diisopropylethylamin /0,47 g, 3,6 mmol/ se spojí v 50 ml DMF a zahřívá na 80 °C 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní za vakua a zbytek se rozpustí v chloroformu a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhlitanem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve chloroformu a potom 2% methanolu/chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu, získá se tmavě žlutý olej. Tento se rozpustí v methanolu /100 ml/ a přidá se 0,5 g 10% palladia na uhlí spolu s 5 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se hydrogenuje při 0,35 MPa na Parrově aparatuře přes noc, zfiltruje přes celit, zahustí ve vakuu na špinavě bílou pevnou látku a chromatografuje se na sloupci silikagelu s 5% methanol/chloroformem /s 1 ml/litr přidaného vodného amoniaku/. Frakce, obsahující produkt se spojí a odpaří ve vakuu a rekrystalují z isopropanolu za přidavku 4N HCl/IPA. Získá se 0,32 g titulní sloučeniny jako žluté pevné látky, dihydrochloridu, hydrátu, isopropanolového solvátu, t.t. 156 °C /rozkl./.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot i-C_3H_8O$

vypočteno: 54,21 % C, 7,45 % H, 5,75 % N
nalezeno: 54,62 % C, 7,07 % H, 5,58 % N.

Příklad 20

7-/3-///2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin /1,7 g, 10 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /2,4 g, 10 mmol/, diisopropylethylamin /1,3 g, 10 mmol/ a jodid sodný /5,0 g, 33 mmol/ se spojí ve 100 ml N-methylpyrrolidinonu a zahřívá na 80 po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí 300 ml dichlormethanu. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhlitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí

ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 100 g silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt / $R_f=0,15$ na silikagelové tlc s 1% methanol/chloroform/ se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se rekrystaluje z isopropanolu s přidavkem 4N isopropanolického HCl. Získá se 1,1 g titulní sloučeniny jako hnědožluté pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 213 až 215 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}NO_5 \cdot HCl$

vypočteno: 62,45 % C, 5,49 % H, 3,47 % N
nalezeno: 62,67 % C, 5,65 % H, 3,37 % N.

Příklad 21

7-/3-///2,3-Dihydro-5-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/-propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-5-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /1,29 g, 6,61 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /1,59 g, 6,7 mmol/, diisopropylethylamin /2,5 ml, 14,35 mmol/ a jodid sodný /4,96 g, 33,1 mmol/ se spojí v 75 ml DMF a zahřívají na 80 až 100 °C po 3 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhlčitanu sodného, nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 30% ethylacetátu/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt / $R_f=0,5$ tlc na silikagelu s 2,5% methanol/dichlormethanem/ se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek /0,68 g/ se znovu rozpustí v dichlormetanu a vaří na topné plotně, dichlormethan se postupně nahradí isopropanolem. Přidá se 2N HCl/isopropanol /4 ml/ a titulní sloučenina se oddělí filtrací a suší se ve vakuu při 80 °C. Postup poskytne 0,64 g bílé pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 202 až 204 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 60,91 % C, 5,57 % H, 3,23 % N
nalezeno: 61,04 % C, 5,46 % H, 3,13 % N.

Příklad 22

7-/3-///2,3-Dihydro-7-fenylmethoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-7-benzyloxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /1,47 g, 5,42 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /1,30 g 5,45 mmol/, diisopropylethylamin /4 ml, 23 mmol/ a jodid sodný /4,17 g, 28 mmol/ se spojí 150 ml DMF a zahřívá na 80 až 100 °C po 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí se dichlormethanem. Směs se promyje stejným roztokem nasyceného vodného hydrogenuhlčitanu sodného, nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve dichlormethanu, potom 0,5% methanol/dichlormethanu a nakonec

1% methanol/dichlormethanem jako rozpouštědlem. Frakce, obsahující materiál s $R_f=0,26$ na tlc silikagelu /2,5% methanol/chloroform/ se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje z 50 ml isopropanolu s přidavkem 4,0 ml 4N isopropanolického HCl, získá se 0,66 g titulní sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 179 až 181 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{27}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 65,94 % C, 5,53 % H, 2,75 % N

nalezeno: 65,60 % C, 5,19 % H, 2,91 % N.

Příklad 23

7-/3-///2,3-Dihydro-6-fenylmethoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-6-benzyloxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /2,4 g, 8,85 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /2,15 g, 9,0 mmol/, diisopropylethylamin /7,0 ml, 40,2 mmol/ a jodid sodný /1,35 g, 9,0 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 108 °C po 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem vody a suší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití 1% methanol/dichlormethanu jako rozpouštědla. Frakce, obsahující produkt / $R_f=0,27$ při tlc na silikagelu s 2,5% methanol/dichlormethanem/ se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí v dichlormethanu a vaří na vařiči, rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Po přidavku 6 ml 4N HCl/isopropanolu a ochlazení se vysráží 1,22 g titulní sloučeniny, t.t. 184 až 187 °C, jako béžové pevné látky, monohydrochloridu.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{27}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 65,94 % C, 5,53 % H, 2,75 % N

nalezeno: 65,74 % C, 5,49 % H, 2,96 % N.

Příklad 24

7-/3-///2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

7-/3-///2,3-Dihydro-6-fenylmethoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on-hydrochlorid /0,82 g, 1,6 mmol/, připravený v příkladu 4 shora, se rozpustí ve směsi 150 ml vody a 10 ml methanolu, přidá se 300 mg 5% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při 0,175 MPa na Parrově aparatuře 4,5 hodiny. Potom se zfiltruje přes celit a zahustí se do sucha ve vakuu. Zbytek se znovu rozpustí v methanolu a vaří na topné plotně, methanol se postupně nahradí isopropanolem a přidají se další 2,8 ml 4N-HCl/isopropanolu. Po ochlazení se získá 0,37 g titulní sloučeniny, t.t. 244 °C /rozk./, která se vysráží jako bílá pevná látka, monohydrochlorid.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 60,07 % C, 5,28 % H, 3,34 % N
nalezeno: 59,77 % C, 5,38 % H, 3,11 % N.

Příklad 25

7-/3-///2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amin/-propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,00 g, 16,6 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /2,95 g, 12,4 mmol/, diisopropylethylamin /8,0 ml, 46,0 mmol/ a jodid sodný /2,58 g, 17,2 mmol/ se spojí ve 150 ml DMF a zahřívá na 80 až 100 °C po 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem vodného hydrogenuhlíčitanu sodného /nasyceného/, nasyceným vodným chloridem sodným, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve dichlormethanu a potom 0,25% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zhustí ve vakuu a čistá volná báze /1,0 g, další 2,0 g se získají v nižší čistotě/ se rozpustí znovu v methanolu a vaří se na topné plotně, methanol se postupně nahradí isopropanolem. Přidá se 4N HCl/IPA a titulní sloučenina se oddělí filtrací a suší se ve vakuu při 80 °C. Postupem se získá 0,76 g béžové pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 252 °C /rozkl./

Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 60,07 % C, 5,28 % H, 3,34 % N
nalezeno: 59,73 % C, 5,59 % H, 3,31 % N.

Příklad 26

5-/3-///2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl/-methyl/amino/propoxy/-2/1H/-chinolin

2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin /0,56 g, 4,0 mmol/, 5-/3-chlorpropoxy/karboštyril /0,70 g, 3,1 mmol/, diisopropylethylamin /0,65 g, 5,0 mmol/ a jodid sodný /1,0 g, 6,5 mmol/ se spojí v 50 ml DMF a zahřívá na 80 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí 250 ml dichlormethanu. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného nasyceným chloridem sodným, suší se nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 50 g silikagelu s gradientovou elucí počínající chloroformem a končící 2 % methanolu v chloroformu. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje z isopropanolu za přídavku 4N isopropanolického HCl. Získá se 125 mg titulní sloučeniny jako hnědožlutá pevná látka, monohydrochlorid, čtvrtinový hydrát, t.t. 242 až 244 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 61,91 % C, 5,81 % H, 6,88 % N
nalezeno: 61,94 % C, 5,90 % H, 6,80 % N.

Příklad 27

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-
amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/S/-2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /2,89 g, 16,0 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /3,46 g, 14,5 mmol/, diisopropylethylamin /12,5 ml, 72 mmol/ a jodid sodný /2,20 g, 14,7 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají na 80 až 100 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve 0,5% methanol/dichlormethanu, potom 1% methanol/dichlormethanu a nakonec 3% methanolu/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt /R_f = 0,45 na silikagelu s 5% methanol/ dichlormethanem/ se spojí a rechromatografují na silikagelu za použití nejprve 75% ethylacetátu/dichlormethanu a potom 2% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se zahustí ve vakuu a čistá volná báze /0,98 g/ se znovu rozpustí v methanolu a vaří se na topné plotně, methanol se postupně nahradí isopropanolem. Přidá se 4N HCl/isopropanol /7,0 ml/ a titulní sloučenina se oddělí filtrací a suší se ve vakuu při 80 °C. Postupem se získá 0,71 g pevné bílé látky, monohydrochloridu, t.t. 236 až 239 °C.

Elementární analýza pro C₂₁H₂₁NO₆.HCl

vypočteno: 60,07 % C, 5,28 % H, 3,34 % N
nalezeno: 59,95 % C, 5,26 % H, 3,53 % N.

Příklad 28

7-/3-///2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/-
propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,8 g, 20 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /4,8 g, 20 mmol/, diisopropylethylamin /2,6 g, 20 mmol/ a jodid sodný /5,0 g, 33 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívají se na 100 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí se 500 ml dichlormethanu. Směs se promyje 300 ml podíly nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného, suší se nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 100 g sloupci silikagelu za použití nejprve dichlormethanu, potom chloroformu a nakonec 2% methanolu v chloroformu jako elučními činidly. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje ze 100 ml isopropanolu s přísávkem 5,0 ml 4N isopropanolického HCl. Získá se 3,2 g titulní sloučeniny jako pevné bílé látky, monohydrochloridu, t.t. 223 až 225 °C.

Elementární analýza pro C₂₂H₂₃NO₆.HCl

vypočteno: 60,90 % C, 5,58 % H, 3,23 % N.
nalezeno: 61,09 % C, 5,42 % H, 3,32 % N.

Příklad 29

/R/-7-/3-///2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-
amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/R/-2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin
/2,58 g, 14,2 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /3,08 g,
12,9 mmol/, diisopropylethylamin /10 ml, 57 mmol/ a jodid sodný
/1,98 g, 13,2 mmol/ se spojí ve 175 ml DMF a zahřívají na 94 °C
po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní
ve vakuu. Zbytek se dvakrát chromatografuje na sloupci silikagelu
za použití 1% methanolu/dichlormethanu jako elučního činidla.
Frakce, obsahující produkt $R_f = 0,45$ na silikagelu s 5%
methanol/dichlormethanem/ se spojí a zahustí se ve vakuu a čistá
volná báze se znovu rozpustí v methanolu a vaří na topné plotně,
methanol se postupně nahradí isopropanolem, přidá se 4N HCl/iso-
propanol a titulní sloučenina se oddělí filtrací. Po dalších dvou
rekrytalizacích z isopropanolu se získá 0,35 g bílé pevné látky,
monohydrochloridu, t.t. 236 až 242 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 60,07 % C, 5,28 % H, 3,34 % N
nalezeno: 60,12 % C, 5,20 % H, 3,26 % N.

Příklad 30

7-/3-///2,3-Dihydro-6-acetoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/-
propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

7-/3-///2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-
amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on-hydrochlorid /0,10 g,
0,24 mmol/, připravený jako v příkladu 5 shora, se rozpustí
v 50 ml ledové kyseliny octové a 3,05 ml /43 mmol/ acetylchloridu
se přidává po částech během 30 minut během kterých se reakční
směs opatrně zahřívá. Rozpouštědlo a přebytek činidla se potom ve
vakuu odstraní a přidá se diethylether. Po stání přes noc vykry-
staluje 0,030 g titulní sloučeniny jako monohydrochloridu, t.t.
175 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{23}NO_7 \cdot HCl$

vypočteno: 59,81 % C, 5,24 % H, 3,03 % N
nalezeno: 59,42 % C, 5,39 % H, 2,98 % N.

Příklad 31

7-/3-///2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/ethyl-
amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

N-Ethyl-2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin
/2,11 g, 13,1 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /3,44 g,
14,4 mmol/, diisopropylethylamin /11 ml, 63,2 mmol/ a jodid sodný
/1,98 g, 13,2 mmol/ se spojí ve 175 ml DMF a zahřívá na 94 °C po
2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve

vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve 0,5% methanolu/dichlormethanu a potom 1,5 % methanolu/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí v dichlormethanu a vaří na topné plotně, dichlormethan se postupně nahradí isopropanolem. 4N HCl/isopropanol /4 ml/ se přidá a titulní sloučenina se oddělí filtrací. Druhá rekrystalizace z isopropanolu poskytne 0,73 g bílé pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 208 až 215 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 61,88 % C, 5,85 % H, 3,13 % N
nalezeno: 61,71 % C, 5,97 % H, 2,96 % N.

Příklad 32

7-/3-///2,3-Dihydro-7-chlor-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/-propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-7-chlor-1,4-benzodioxin-2-methanamin /1,72 g, 8,62 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /1,88 g, 7,88 mmol/, diisopropylethylamin /7,5 ml, 43,1 mmol/ a jodid sodný /1,37 g, 9,14 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívá na 80 až 100 °C po 3 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve 0,5% methanol/dichlormethanu a potom 1% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zhustí ve vakuu, během tohoto postupu se počne vylučovat z roztoku volná báze. Tento materiál se oddělí filtrací a rekrystaluje se z isopropanolu za přidavku 4N HCl/isopropanolu. Získá se 0,27 g bílé pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 235 až 242 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{20}ClNO_5 \cdot HCl$

vypočteno: 57,55 % C, 4,83 % H, 3,20 % N
nalezeno: 57,19 % C, 4,86 % H, 3,07 % N.

Příklad 33

7-/3-///2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/methyl-amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

7-/3-///2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on-hydrochlorid /2,2 g, 5,0 mmol/ se rozpustí v 100 ml DMF a přidá se 700 mg /5,0 mmol/ methyljodidu a dále 2,6 g /20 mmol/ diisopropylaminu. Směs se zahřívá na 80 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí se 300 ml dichlormethanu. Směs se promyje 300 ml podíly nasyceného vodného hydrogenuhlitanu sodného, nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla a krystaluje z isopropanolu za přidavku 2,5 ml 4N isopropanolického HCl, získá se 0,20 g titulní sloučeniny jako

monohydrochloridu, t.t. 176 až 178 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 61,67 % C, 5,85 % H, 3,13 % N
nalezeno: 61,71 % C, 5,62 % H, 3,25 % N.

Příklad 34

7-/3-///2,3-Dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/methyl-amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

N-Methyl-2,3-dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,68 g, 17,3 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /4,15 g, 17,4 mmol/, diisopropylethylamin /4,4 ml, 25,3 mmol/ a jodid sodný /2,59 g, 17,3 mmol/ se spojí v 75 ml DMF a zahřívá na 96 °C po 26 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití nejprve 1 % methanol/dichlormethanu, potom 2 % methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí se ve vakuu a zbytek se krystaluje z isopropanolu za přídavku 4N HCl/isopropanolu a diethyletheru. Získá se 1,71 g bílé pevné látky, monohydrochloridu, čtvrthydrátu, t.t. 186 až 193 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 60,28 % C, 5,63 % H, 3,19 % N
nalezeno: 60,21 % C, 5,59 % H, 3,17 % N.

Příklad 35

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-6,7-methylendioxy-1,4-benzodioxin-2-yl/-methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/S/-2,3-Dihydro-6,7-methylendioxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin-hydrochlorid /5,50 g, 22,4 mmol/, 7-/3-chlorpropoxy/kumarin /5,49 g, 23,0 mmol/, diisopropylethylamin /39,0 ml, 224 mmol/ a jodid sodný /3,45 g, 23,0 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívá na 80 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí se chloroformem. Směs se zpracuje se stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se potom zpětně extrahuje směsí 3:1 chloroform:isopropanol. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, suší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt / R_f = 0,59 při tlc na silikagelu s 1:5:95 hydroxid amonný-methanol-chloroform/ se spojí a zhustí ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí v methanolu a okyselí 4N HCl/isopropanolem na pH<3 v ledové lázni pro vysrážení bílé pevné látky. Tato se rekrystaluje z methanolu a trituruje se s malým množstvím isopropanolu. Získá se 1,50 g titulní sloučeniny jako špinavě bílé krystalické pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 244 až 245 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{21}NO_7 \cdot NO \cdot HCl$

vypočteno: 59,00 % C, 4,95 % H, 3,13 % N
nalezeno: 59,07 % C, 4,92 % H, 2,94 % N.

Racemický 7-/3-///2,3-dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on se získá stejným způsobem reakcí racemického 2,3-dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminu se 7-/3-brompropoxy/kumarinem v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující konverzí na hydrochloridovou sůl /t.t. 220 až 223 °C/ jak je popsáno shora.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{21}NO_7 \cdot HCl$

vypočteno: 58,99 % C, 4,95 % H, 3,13 % N
nalezeno: 58,59 % C, 4,98 % H, 3,13 % N

Příklad 36

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-yl/-methyl/ethylamino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-6,7-methylenedioxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on-hydrochlorid /0,60 g, 1,3 mmol/, jodethan /0,16 mol, 2,0 mmol/ a diisopropylethylamin /2,26 ml, 13,0 mmol/ se spojí v 50 ml DMF a zahřívá na 60 °C po 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se pak odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se stejným objemem vodného nasyceného hydrogenuhličitanu sodného. Vodná část se zpětně extrahuje dichlormethanem a spojené organické podíly se promyjí vodou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí se ve vakuu a zbytek se rozpustí v methanolu a okyselí 4N HCl/isopropanolem na pH<3 v ledové lázni. Směs se zředí isopropanolem pro vysrážení bílé pevné látky, která se rekrystaluje z methanolu. Získá se 0,25 g titulní sloučeniny jako monohydrochloridu, t.t. 209 °C.

Elementární analýza pro $C_{24}H_{25}NO_7 \cdot HCl$

vypočteno: 60,57 % C, 5,51 % H, 2,94 % N
nalezeno: 60,44 % C, 5,27 % H, 2,91 % N.

Příklad 37

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/S/-2,3-Dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin-hydrochlorid /11,5 g, 49,8 mmol/, 7-/3-brompropoxy/kumarin /14,2 g, 50,0 mmol/ a diisopropylethylamin /12 ml, 68,9 mmol/ se spojí ve 350 ml DMF a zahřívá na 90 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí se 300 ml dichlormethanu. Po přidavku stejného objemu nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného se vysráží pevná bílá látka. Tato se filtruje a znovu rozpustí ve 550 ml teplého methanolu

a přidá se 35 ml 4N isopropanolického HCl. Roztok se vaří na topné plotně a rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Po ochlazení se vysráží 0,54 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, monohydrochloridu, čtvrthydrátu, t.t. 225 až 227 °C. Dalším zpracováním se získá dalších 6,1 g produktu.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 60,27 % C, 5,57 % H, 3,19 % N

nalezeno: 59,98 % C, 5,45 % H, 3,04 % N.

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl-amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on se připraví stejným způsobem reakcí /S/-2,3-dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanaminu se 7-/3-brompropoxy/kumarinem v DMF za přítomnosti diisopropylethylaminu s následující konverzí na hydrochloridovou sůl /t.t. 224 °C, α_D^{25} MeOH = -46,5°/ jak je popsáno shora.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{20}FNO_5 \cdot HCl$

vypočteno: 59,79 % C, 5,02 % H, 3,32 % N

nalezeno: 60,15 % C, 5,02 % H, 3,31 % N.

Příklad 38

7-/3-///2,3-Dihydro-6,8-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl-aminopropoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

2,3-Dihydro-6,8-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanaminhydrochlorid /3,58 g, 13,7 mmol/, 7-/3-brompropoxy/kumarin /3,35 g, 11,8 mmol/ a diisopropylethylamin /3,25 ml, 18,7 mmol/ se spojí ve 200 ml DMF a zahřívá na 96 °C po 2 dny pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní a nahradí se dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 300 g silikagelu za použití nejprve dichlormethanu a potom 1% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt, se spojí a zahustí ve vakuu a takto získaná volná báze se znovu rozpustí v methanolu a přidá se 7 ml 4N isopropanolického HCl. Směs se přivede k varu na topné plotně a rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Za chlazení se vysráží 0,87 g titulní sloučeniny /t.t. 184 až 187 °C/ jako bílé pevné látky, monohydrochloridu.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{26}ClNO_7 \cdot HCl$

vypočteno: 59,55 % C, 5,65 % H, 3,02 % N

nalezeno: 59,22 % C, 5,63 % H, 3,08 % N.

Příklad 39

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl-amino/propoxy/-2H-1benzopyran-2-on

/S/-2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin /3,53 g, 16,2 mmol/, 7-/3-brompropoxy/kumarin /4,17 g, 14,7 mmol/ a diisopropylethylamin /5,00 ml, 28,7 mmol/ se spojí ve 300 ml DMF a zahřívá na 86 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 300 g silikagelu za použití nejprve 75% ethylacetátu/dichlormethanu a pak 2% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se zahustí ve vakuu a volná báze se znovu rozpustí v teplém methanolu. Přidá se pět ml 4N isopropanolického HCl, směs se uvede do varu na topné plotně a rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Po chlazení se vysráží 2,24 g titulní sloučeniny jako pevné bílé látky, monohydrochloridu, t.t. 245 až 248 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HCl$

vypočteno: 60,07 % C, 5,28 % H, 3,34 % N
nalezeno: 59,92 % C, 5,31 % H, 3,31 % N.

Příklad 40

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/-ethylamino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

/S/-7-/3-///2,3-Dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/-methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on-hydrochlorid /0,89 g, 2,13 mmol/, diisopropylethylamin /0,80 ml, 4,59 mmol/ a jodethan /0,24 ml, 3,0 mmol/ se spojí v DMF a zahřívá na 60 °C po 15 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí se 75 ml dichlormethanu. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek /1,82 g/ se chromatografuje na sloupci 75 g silikagelu za použití nejprve 0,5% methanol/dichlormethanu a potom 2% methanol/dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt, se zahustí ve vakuu a volná báze se znovu rozpustí v methanolu. Přidá se 2,8 ml 4N isopropanolického HCl, směs se přivede k varu na topné plotně a rozpouštědlo se postupně nahradí isopropanolem. Za chlazení se vysráží 0,66 g titulní sloučeniny jako žluté pevné látky, monohydrochloridu, čtvrthydrátu, t.t. 204 až 207 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

vypočteno: 61,06 % C, 5,90 % H, 3,09 % N
nalezeno: 61,22 % C, 5,75 % H, 2,93 % N.

Příklad 41

7-/3-///2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/ethylamino/-propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on

N-Ethyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-methanamin /4,67 g, 24,2 mmol/, 7-/3-brompropoxy/kumarin /6,92 g, 24,4 mmol/ a diisopropylethylamin /6,70 ml, 38,5 mmol/ se spojí ve 300 ml DMF

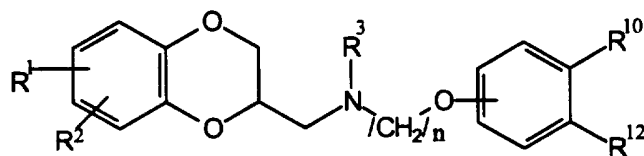
a zahřívá na 76 °C po 24 hodin pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se potom odstraní ve vakuu a nahradí se dichlormethanem. Směs se promyje stejným objemem nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek /10 g/ se chromatografuje na sloupci 225 g silikagelu za použití 40% ethylacetátu dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující produkt se zahustí ve vakuu a zbytek se krystaluje z isopropanolu s přidavkem 30 ml 4N isopropanolického HCl. Získá se 4,94 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, monohydrochloridu, t.t. 147 až 152 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}NO_5 \cdot HCl$

vypočteno: 63,95 % C, 6,07 % H, 3,24 % N
nalezeno: 63,74 % C, 5,91 % H, 3,06 % N.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát benzodioxanu obecného vzorce



kde

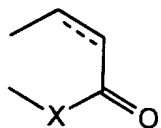
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkoxy se 7 až 12 atomy uhlíku, alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxy, halogen, amino, mono- nebo dialkylamino, kde každá alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkanamido se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo sulfonamido, nebo R^1 a R^2 spolu tvoří methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy,

R^3 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je jedno z celých čísel 2, 3 nebo 4,

R^{12} je NR^4R^5 , kde R^4 a R^5 jsou, nezávisle na sobě, vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 4 až 7 atomy uhlíku, alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku, aroyl se 7 až 12 atomy uhlíku, alkylsulfonfyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonfyl se 6 až 10 atomy uhlíku, nebo R^4 a R^5 spolu tvoří 3 až 7členný polymethylenový kruh,

R^{10} je vodík, nebo tvoří s R^{12} šestičlenný kruh vzorce

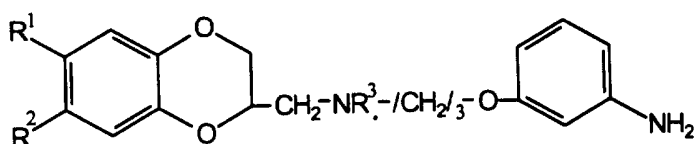


ve kterém X je 0 nebo NR^8 a přerušovaná čára představuje případnou vazbu,

R^8 znamená vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Derivát podle nároku 1, obecného vzorce ve kterém R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě, vodík, fluor, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo spolu tvoří methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy-kruh, R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě, vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a vazba mezi kyslíkem a anilinoskupinou je v meta poloze, nebo $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{O}-$ vazba je v 7-poloze kumarinového nebo karbostyrylového jádra, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

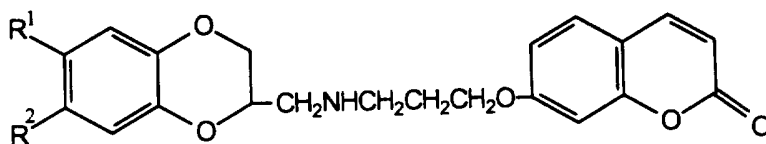
3. Derivát podle nároku 1 obecného vzorce



ve kterém R^1 a R^2 jsou, nezávisle na sobě, vodík, fluor, hydroxy, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxy se 2 až 4 atomy uhlíku nebo spolu tvoří alkylenedioxykruh s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^3 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky přijatelné sole, jestliže benzodioxanmethanaminová skupina je v S-konfiguraci.

4. Derivát podle nároku 1 obecného vzorce



ve kterém R^1 a R^2 jsou, nezávisle na sobě, vodík, fluor, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku alkanoyloxy se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo tvoří spolu R^1 a R^2 methylenedioxy, ethylenedioxy nebo propylenedioxy, nebo její farmaceuticky přijatelné sole, je-li benzodioxanmethanaminová skupina v S-konfiguraci.

5. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
7. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
8. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/-2,3-dihydro-6,7-methylendioxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
9. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-6,7-dimethoxy-1,4-benzodioxin-2-methanamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
10. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/3-/3-aminofenoxy/propyl/-2,3-dihydro-7-fluor-1,4-benzodioxin-2-methanamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
11. Derivát podle nároku 1, kterým je 7-/3-///2,3-dihydro-6-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
12. Derivát podle nároku 1, kterým je 7-/3-///2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
13. Derivát podle nároku 1, kterým je 5-3-///2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2/1H/chinolino, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
14. Derivát podle nároku 1, kterým je 7-/3-///2,3-dihydro-7-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
15. Derivát podle nároku 1, kterým je 7-/3-///2,3-dihydro-6-acetoxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/amino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
16. Derivát podle nároku 1, kterým je 7-/3-///2,3-dihydro-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl/methyl/ethylamino/propoxy/-2H-1-benzopyran-2-on, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Konec dokumentu
