

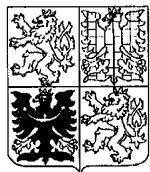
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 -2145

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19858341**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**

(Věstník č. 9/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/09333**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/35901**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 311/22

C 07 D 311/58

C 07 D 405/12

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Bokel Heinz-Hermann, Darmstadt, DE;

Mackert Peter, Egelsbach, DE;

Mürmann Christoph, Reinheim, DE;

Schweickert Norbert, Seeheim-Jugenheim, DE;

(74) Zástupce:

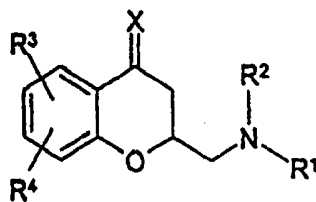
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát chromanu, způsob jeho přípravy a jeho použití

(57) Anotace:

Derivát chromanu obecného vzorce I, kde znamená R^1 C_1 - C_6 acyl, $-CO-R^5$ nebo skupinu chránící aminoskupinu, R^2 atom H nebo C_1 - C_6 alkyl, R^3, R^4 vždy na sobě nezávisle atom H, C_1 - C_6 alkyl, CN, Hal nebo $COOR^2$, R^5 fenyl popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami ze souboru C_1 - C_6 alkyl, OR^2 a Hal, X H, H nebo atom O, Hal atom F, Cl, Br nebo J a jeho soli jakožto meziprodukty pro výrobu léčiv. Způsob jeho přípravy.



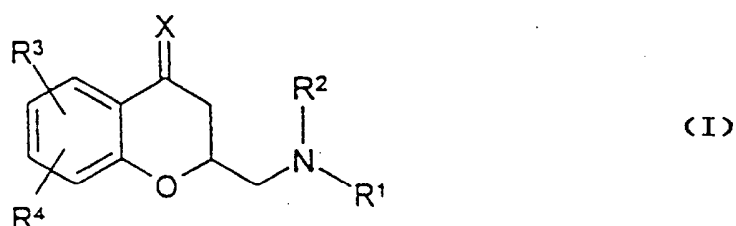
(I)

01-1465-01-Ma

Derivát chromanu, způsob jeho přípravy a jeho použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů chromanu obecného vzorce I



kde znamená

- R¹ acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -CO-R⁵ nebo skupinu chránící aminoskupinu,
- R² atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R³, R⁴ vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu CN, Hal nebo COOR²,
- R⁵ fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu OR² a Hal,
- X H,H nebo atom kyslíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jejich solí.

Vynález zahrnuje také opticky aktivní formy, racemáty, enantiomery a hydráty a solváty například alkoholáty těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou známy z evropského patentového spisu číslo EP 0 707007.

Úkolem vynálezu je nalézt nové sloučeniny, které jsou použitelné zvláště jako meziprodukty pro přípravu léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora charakterizované deriváty chromanu obecného vzorce I.

S překvaením se zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou důležitými meziprodukty pro výrobu léčiv, zvláště například léčiv působících na centrální nervový systém.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X v obecném vzorci I a II mají vždy shora uvedený význam, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Alkylem se míní alkylová skupina s 1 až 6, s výhodou s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Alkylem se s výhodou myslí skupina methylová, ethylová, dále propylová, isopropylová, dále také butylová, isobutylová, sek.-butylová nebo terc.-butylová skupina. Acylová skupina má 1 až 6, s výhodou 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Acyl s výhodou znamená skupinu acetylovou, propionylovou nebo butyrylovou.

Symbol R^2 znamená s výhodou atom vodíku, dále také skupinu methylovou, ethylovou a propylovou.

Symbol R^3 a R^4 znamená s výhodou atom vodíku.

Symbol R^5 znamená s výhodou například skupinu fenylovou

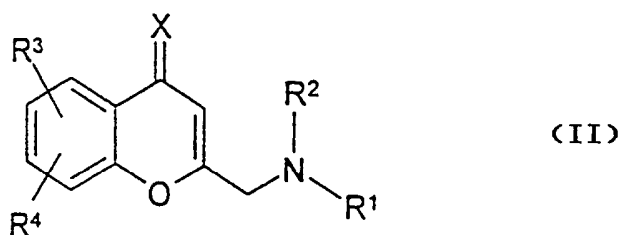
o-, m- nebo p-tolylovou, o-, m- nebo p-hydroxyfenylovou, o-, m- nebo p-methoxyfenylovou, o-, m- nebo p-fluorofenylovou.

Symbol R^1 znamená acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-CO-R^5$ nebo o sobě známou skupinu chránící aminoskupinu, zvláště acetylovou skupinu.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymethylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 8 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo toluylvá skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxiacetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová; terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ označovaná také jakožto "Z"), 4-methoxybenzyloxykarbonylová a 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina; arylsulfonylová jako skupina 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC a Mtr dále CBZ nebo Fmoc.

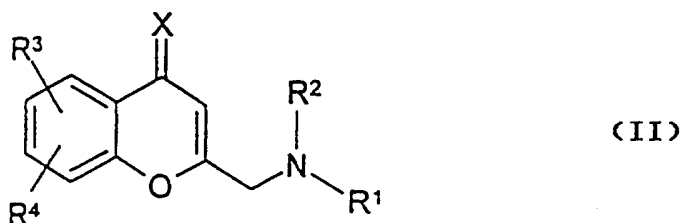
Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto v různých stereoizomerních formách. Obecný vzorec I zahrnuje všechny tyto formy.

Způsob přípravy chromanových derivátů obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a jejich solí spočívá podle vynálezu v tom, že se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



kde R¹, R², R³, R⁴ mají shora uvedený význam a X znamená atom kyslíku, v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru.

Způsob přípravy chromanových derivátů obecného vzorce I, kde znamená X H,H a jejich solí spočívá podle vynálezu v tom, že se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



kde R¹, R², R³, R⁴ mají shora uvedený význam a X znamená atom kyslíku, v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru a produkt se následně o sobě známým způsobem redukuje.

Obzvláště se zjistilo, že (2-acetylaminomethyl)chromen-4-on s různými enantiomerně čistými komplexy rhodium-difosfan se může hydrogenovat na enantiomerně obohacený (2-acetylaminomethyl)chroman-4-on.

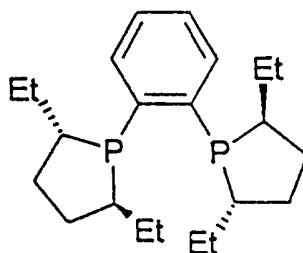
Způsob přípravy chromanových derivátů obecného vzorce I spočívá podle vynálezu také v tom, že v případě enantiomerně obohaceného katalyzátoru jde o komplexy přechodových kovů.

S výhodou jde o katalyzátor na bázi komplexu přechodového kovu, obsahujícího kov volený ze souboru zahrnujícího rhodium, iridium, ruthenium a palladium.

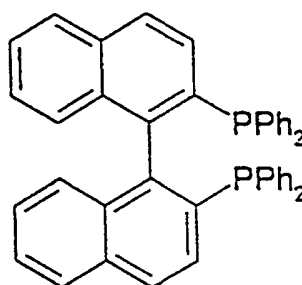
Způsob přípravy chromanových derivátů obecného vzorce I spočívá podle vynálezu také v tom, že katalyzátorem je komplex přechodových kovů, přičemž přechodový kov tvoří komplex s chirálním difosfanligandem.

Příkladně se uvádějí následující ligandy:

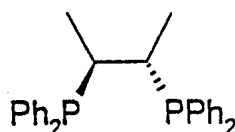
(S)-EtDuphos:



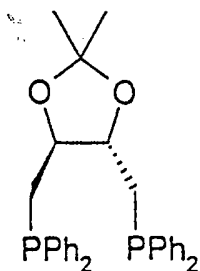
BINAP:



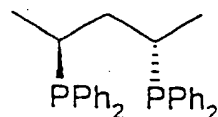
(S,S)-Chiraphos:



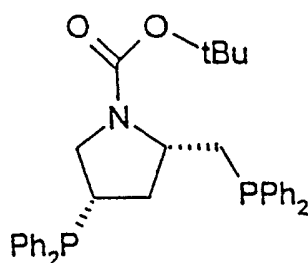
(S,S)-DIOP:



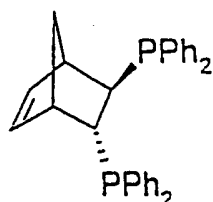
(S,S)-Skewphos (BDPP):



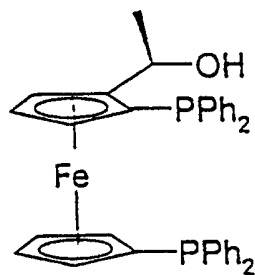
(S,S)-BPPM:



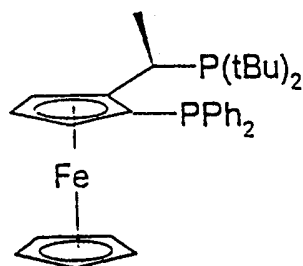
(R,R)-Norphos:



(S,R)-BPPFOH:



(S,R)-PFctBu:



Podle volby (R)- nebo (S)-enantiomerů ligandů v katalyzátoru se v nadbytku získají (R)- nebo (S)-enantiomery.

Jakožto prekursory chirálních ligandů se příkladně uvádějí následující sloučeniny: $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ (rhodiumcyklooktadien-tri-flát), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ nebo $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_x$.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou zčásti známy a pokud nejsou známy, mohou se připravovat obdobně jako známé sloučeniny.

Převádění sloučenin obecného vzorce II, kde znamená X atom kyslíku, na sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku, se podle vynálezu provádí plyným vodíkem v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru v inertním rozpouštědle, jako je například methanol nebo ethanol.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou dále vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ne-

14.08.01

bo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylen-glykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo vzájemné směsi těchto rozpouštědel nebo směsi těchto rozpouštědel s vodou.

Reakční doba enantiomerně selektivní hydrogenace je podle zvolených podmínek několik minut až 14 dní. Reakční teplota je 0 až 150 °C, s výhodou 20 až 130 °C

Obvykle je poměr katalyzátor/substrát 1:2000 až 1:50, zvláště 1: 1000 až 1:100. Reakční doba je v takovém případě 3 až 20 hodin. Hydrogenace se provádí za tlaku 0,1 až 20 MPa, s výhodou 0,3 až 10 MPa.

Převádění sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená X atom kyslíku na sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená X H, H se provádí podle vynálezu tak, že se převádí plynným vodíkem za pomoci enantiomerně obohaceného katalyzátoru v inrtním rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol, jak shora popsáno, 4-oxoskupina na methylenovou skupinu za o sobě známých podmínek. Redukce se provádí s výhodou plynným vodíkem za katalýzy přechodovým kovem (například hydrogenací na Raneyově niklu nebo v přítomnosti palladia na uhlí v inrtním rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol).

Převádění sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R³, R⁴ COOalkylovou skupinu na sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R³, R⁴ skupinu COOH, se provádí například roztokem hydro-

xidu sodného nebo draselného ve vodě, v systému voda-tetrahydrofuran nebo voda-dioxan při teplotě 0 až 100 °C.

Odštěpování skupiny R^1 ze sloučenin obecného vzorce I se provádí - podle použité chránicí skupiny - například silnými kyselinami, účelně kyselinou trifluoroctovou nebo chloristou, avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, silnými organickými karboxylovými kyselinami jako kyselinou trichloroctovou nebo sulfonovými kyselinami jako kyselinou benzensulfonovou nebo p-toluensulfonovou. Přítomnost přídavného inertního rozpouštědla je možná, nikoliv však vždy nutná.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dále také alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož také voda. V úvahu mohou přicházet také směsi těchto rozpouštědel. Kyseliny trifluoroctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9 : 1. Reakční teplota pro odštěpení je účelně přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou 15 až 30 °C (teplota místnosti).

Skupina BOC se může například s výhodou odštěpovat 40% kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě 15 až 30 °C. Skupina acetylová se odštěpuje o sobě známými způsoby (P.J. Kocienski, Protecting Groups, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).

Hydrogenolyticky odstranitelné chránicí skupiny (například skupina CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpo-

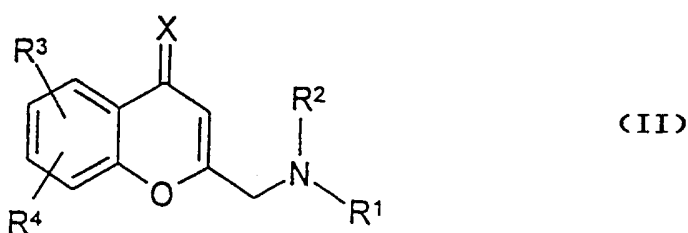
vat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid. Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 až 100 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě 20 až 30 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 1 MPa.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/ nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I. Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I reakcí se zásadou jako jsou například hydroxid sodný nebo draselný, uhličitán sodný nebo draselný, mohou převádět na odpovídající soli kovové, zvláště na soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin nebo na odpovídající amoniové soli.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I jakožto meziproduktů pro přípravu léčiv. Odpovídající jsou například léčiva popsaná v evropském patentovém spise číslo EP 0 707007.

Vynález se také týká zvláště použití sloučenin obecného vzorce I pro přípravu (R)-2-[5-(4-fluorofenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu a jeho solí, který spočívá podle vynálezu v tom, že

a) sloučenina obecného vzorce II



kde má R^1 shora uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku,

se hydrogenuje v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru,

b) z takto získané enantiomery obohacené směsi (R) a (S)-sloučenin obecného vzorce I, kde má R^1 shora uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku, se enantiomerně čistá (R)-sloučenina obecného vzorce I, kde má R^1 shora uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku, získá krystalizací,

c) enantiomerně čistá (R)-sloučenina obecného vzorce I, kde má R^1 shora uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku, se následně o sobě známým způsobem redukuje,

d) z takto získané (R)-sloučeniny obecného vzorce I, kde má R^1 shora uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku

a X H,H,

se odštěpuje skupina R¹,

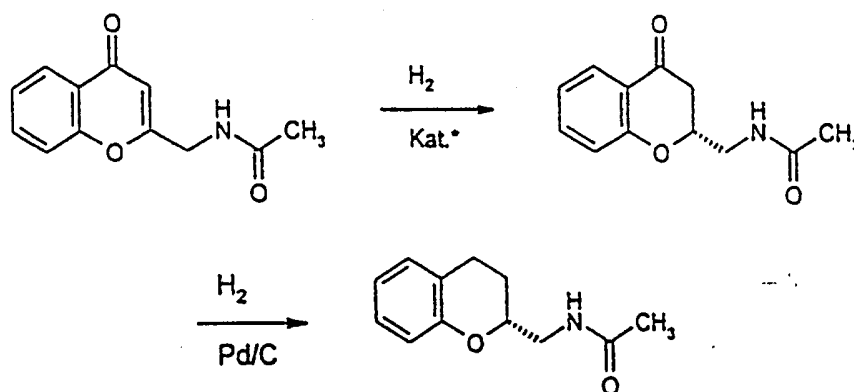
e) takto získaný (R)-(chroman-2-ylmethyl)amin se převádí na adiční sůl s kyselinou, která se o sobě známým způsobem nechává reagovat za získání (R)-2-[5-(4-fluorofenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu, který se popřípadě se převádí na adiční sůl s kyselinou, přičemž se (R)-enantiomer získá krystalizací z enantiomerně obohacené (R,S)-směsi po stupni c) nebo po stupni d).

Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I jakožto meziproductů pro syntézu léčiv, která vykazují působení na centrální nervový systém.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená: Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Hodnoty R_f na silikagelu.

Příklady provedení vynálezu

Experimentální hodnoty (příprava komplexu, hydrogenace, analýza)



Všechny reakce se provádějí za inertních podmínek (to znamená v nepřítomnosti vody a v nepřítomnosti kyslíku).

1. Příprava roztoku katalyzátor-substrát:

Příklad 1.1

Rozpustí se v 5 ml methanolu 11,2 mg $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ (rhodiumcyklooktadientriflát) a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se chlazený roztok 1,1 ekvivalentu bisfosfanu (například 12,6 mg (R,R)Skewphos) v 5 ml methanolu. Míchá se po dobu 10 minut při teplotě místnosti a smíchá se roztok komplexu s roztokem substrátu, sestávajícím ze 110 mg (2-acetylaminomethyl)-chromen-4-onu v 10 ml methanolu.

Příklad 1.2

Ve 4 ml rozpouštědlové směsi toluol/methanol 5:1 se rozpustí 51,4 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ a roztok se smíchá s roztokem sestávajícím z 5 ml toluolu, 1 ml methanolu a 1,1 ekvivalentu bisfosfanu (například 130,6 mg (R)-BINAP). Přidá se 1 ml tohoto roztoku katalyzátorového komplexu do 510,8 mg (2-acetylaminomethyl)chromen-4-onu rozpuštěného v 15 ml toluolu a 3 ml methanolu.

2. Enantioselektivní hydrogenace

Pro hydrogenaci určený roztok katalyzátoru a substrátu se v protiproudu inertního plynu plní do autoklávu. Chránící prostředí se nahradí několikanásobným vypláchnutím vodíkem (vodík o tlaku 0,1 až 0,5 MPa). Násada podle příkladu 1.1 reaguje již při teplotě místnosti a za tlaku vodíku 0,5 MPa. Katalyzátory podle příkladu 1.2 poskytují nejlepší výsledky při teplotě 50 °C a za tlaku vodíku 8 MPa. Zpravidla se hydrogenace přerušuje po 15 hodinách.

3. Odebírání vzorku pro analýzu

Vzorek se odebírá v proudu chránícího plynu. Komplex se před stanovením nadbytků enantiomerů odděluje sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční činidlo: ethylacetát). Nadbytek enantiomeru hydrogenačního produktu se stanovuje na chirální chromatografické fázi HPLC.

Sloupec: Daicel Chiralcel OJ (vnitřní průměr [=i.d.] x délka/mm: 4,6 x 250).

Eluční činidlo: systém n-hexan/propanol = 9:1.

Tok: 0,8 ml/min (1,8 MPa, 28 °C).

Detekce: UV 250 nm.

Retence: $R_t(R)$ = 27 min; $R_t(S)$ = 29 min.

Při zkoncentrování hydrogenačního roztoku vypadne produkt. Frakcionovanou krystalizací se zvýšení nadbytek enantiomeru.

4. Další redukce

Po zjištění dokonalého zreagování se provádí redukce ketoskupiny způsobem v jedné nádobě v přítomnosti palladia na uhlí. Smíchá se surový, z homogenní hydrogenace získaný roztok ketonu, s 10% palladiem na uhlí zvlhčeném vodou (například na 1 g (2-acetylaminomethyl)chromen-4-onu 100 mg vodou zvlhčeného palladia na uhlí) a 1 ml ledové kyseliny octové. Za tlaku vodíku 0,7 MPa a při teplotě 50 °C se provádí hydrogenace po dobu 14 hodin.

5. Zpracování a analýza

Palladium na uhlí se odfiltruje. Nadbytek enantiomeru hydrogenačního produktu se stanovuje na chirální chromatografické fázi HPLC:

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

Eluční činidlo: systém n-hexan/propanol = 9:1.

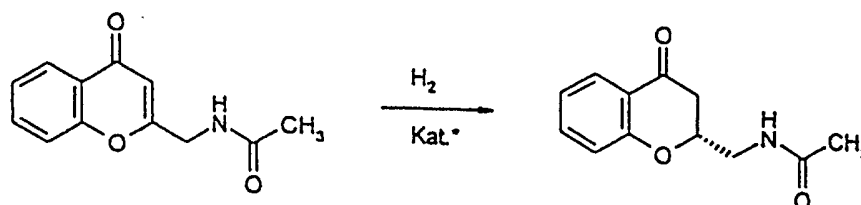
Tok: 0,8 ml/min (1,8 MPa, 28 °C).

Detekce: UV 250 nm.

Retence: $R_t(R)$ = 25 min; $R_t(S)$ = 27 min.

Při redukci v přítomnosti palladia na uhlí zůstává nadbytek enantiomru nezměněn. Zahuštění surového hydrogenačního roztoku vede k vypadnutí produktu. Frakcionovanou krystalizací se zvýší nadbytek enantiomeru.

Enantioselektivity homogenní hydrogenace jsou v následující tabulce. Ve sloupci II jsou čísla eleborátu, ve slupci III je charakteristika komplexu: kov-anion-Lig (přísada), ve ve sloupci IV je použité rozpouštědlo, ve ve sloupci V tlak v MPa x 10 a ve ve slupci VI je % enantiomeru.



	II	III	IV	V	VI
1.	18	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	CH ₂ Cl ₂	1	55 S
2.	13	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	THF	1	44 S
3.	14	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	64 S
4.	15	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	EE	1	33 S
5.	6	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	<i>i</i> PrOH	1	20 S
6.	23a	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	34 S
7.	23b	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	36 S
8.	23c	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	5	45 S
9.	23d	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	5	31 S
10.	12	Ru-Cl ₂ -(<i>R</i>)-BINAP (AgOCCF ₃)	<i>i</i> PrOH	5	50 S
11.	19	Rh-ClO ₄ -(<i>S,S</i>)-Chiraphos	<i>i</i> PrOH	1	-
12.	20	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	THF	1	rac.
13.	20	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	THF	3	8 R
14.	21	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-Skewphos	THF	1	-
15.	22b	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-BPPM	MeOH	1	7 S
16.	24a	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
17.	24b	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
18.	24c	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	5	63 R
19.	25a	Rh-OTf-(<i>R</i>)-BINAP	MeOH	1	1 R

14.05.01

20.	25b	Rh-OTf-(<i>R</i>)-BINAP	MeOH	5	rac.
21.	26a	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	1	42 R
22.	26b	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	5	60 R
23.	26c	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	iPrOH	5	12 R
24.	26d	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	THF	5	3 R
25.	27a	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	8	64 R
26.	27b	Rh-Cl-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	8	40 R
27.	27c	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	30	65 R
28.	27d	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	60	64 R
29.	28a	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
30.	28b	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
31.	29a	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	10	55 R
32.	29b	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	30	56 R
33.	37	Rh-ClO ₄ -(<i>S,S</i>)-Chiraphos	MeOH	10	30 R
34.	38	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	rac.
35.	39	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-Skewphos	MeOH	10	46 S
36.	40	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-BPPM	MeOH	10	9 S
37.	41	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	8 R
38.	42	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP	CH ₂ Cl ₂	10	7 S

0.	43	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	10	-
1.	44	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	30	-
2.	45	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I +CH ₃ COOH)	MeOH	10	-
3.	46	Ir-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	11R
4.	47	Ir-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	10	39 R
5.	49	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	10, RT	57 R
6.	50	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	10, 50°C	60 R
7.	52	Rh-BF ₄ -(<i>R,S</i>)-PFctB	MeOH	10, 50°C	33 S
8.	54	Rh-Cl-(<i>R</i>)-BINAP	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	91S
9.	59	Rh-Cl-(<i>S,S</i>)-Norphos	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	19 R
10.	62	roh 59//Pd/C	Tol:MeOH 5:1	7, 50°C	18 R

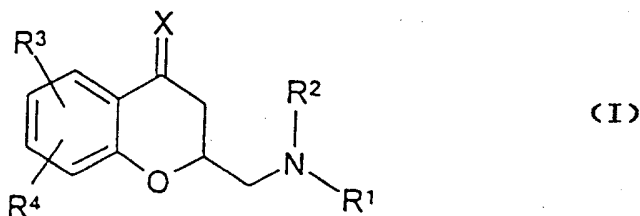
Průmyslová využitelnost

Deriváty chromanu použitelné zvláště jako meziprodukty pro výrobu zvláště například působících na centrální nervový systém.

14.05.01

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty chromanu obecného vzorce I



kde znamená

- R^1 acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-CO-R^5$ nebo skupinu chránící aminoskupinu,
- R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R^3, R^4 vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu CN, Hal nebo $COOR^2$,
- R^5 fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu OR^2 a Hal,
- X H,H nebo atom kyslíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jejich solí.

2. Deriváty chromanu podle nároku 1 obecného vzorce I jako enantiomery.

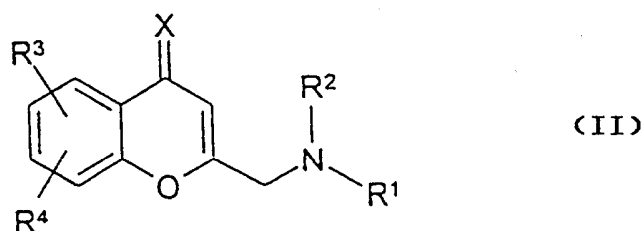
3. Deriváty chromanu podle nároku 1 obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

- N-(4-oxochroman-2-ylmethyl)acetamid,
- N-(chroman-2-ylmethyl)acetamid,
- (S)-N-(4-oxochroman-2-ylmethyl)acetamid,
- (R)-N-(4-oxochroman-2-ylmethyl)acetamid,

14.06.01

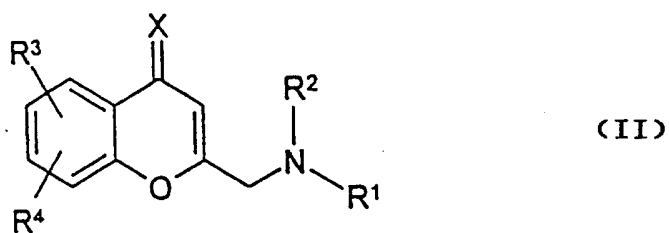
- e) (S)-N-(chroman-2-ylmethyl)acetamid a
f) (R)-N-(chroman-2-ylmethyl)acetamid,

4. Způsob přípravy derivátů chromanu obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená atom kyslíku podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



kde R¹, R², R³, R⁴ mají shora uvedený význam a X znamená atom kyslíku, v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru.

5. Způsob přípravy derivátů chromanu obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená H,H podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce II



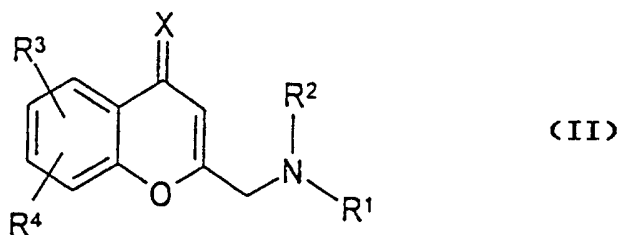
kde R¹, R², R³, R⁴ mají shora uvedený význam a X znamená atom kyslíku, v přítomnosti enantiomerně obohaceného katalyzátoru a produkt se následně o sobě známým způsobem redukuje.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že enantiomerně obohaceným katalyzátorem je komplex přechodového kovu.

14.06.01

7. Způsob podle nároku 4, 5 nebo 6, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že k^atalyzátorem je komplex přechodového ko-
vu obsahující jako kov rhodium, iridium, ruthenium nebo palla-
dium.
8. Způsob podle nároku 4, 5, 6 nebo 7, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že k^atalyzátorem je komplex přechodového
kovu obsahující přechodový kov v komplexu s chirálními difos-
fanovými ligandy.
9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1
jako meziprojektu pro syntézu léčiv.
10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1
jako meziprojektu pro syntézu léčiv s účinností na centrální
nervový systém.
11. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1
pro přípravu (R)-2-[5-(4-fluorofenyl)-3-pyridylmethylaminomet-
hyllchromanu a jeho solí, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že

a) sloučenina obecného vzorce II



kde R¹ má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená R², R³ a
R⁴ atom vodíku a X atom kyslíku,
se hydrogenuje v přítomnosti enantiomerně obohaceného kata-
lyzátoru,

- b) z takto získané enantiomery obohacené směsi (R) a (S)-slou-
čenin obecného vzorce I, kde R¹ má v nároku 1 uvedený vý-
znam a kde znamená R², R³ a R⁴ atom vodíku a X atom kyslíku,

14.06.01

se enantiomerně čistá (R)-sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku, získá krystalizací,

- c) enantiomerně čistá (R)-sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X atom kyslíku, se následně o sobě známým způsobem redukuje,
- d) z takto získané (R)-sloučeniny obecného vzorce I, kde má R^1 v nároku 1 uvedený význam a kde znamená R^2 , R^3 a R^4 atom vodíku a X H,H, se odštěpuje skupina R^1 ,
- e) takto získaný (R)-(chroman-2-ylmethyl)amin se převádí na adiční sůl s kyselinou, která se o sobě známým způsobem nechává reagovat za získání (R)-2-[5-(4-fluorofenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu, který se popřípadě se převádí na adiční sůl s kyselinou,
- přičemž se (R)-enantiomer získá krystalizací z enantiomerně obohacené (R,S)-směsi po stupni c) nebo po stupni d).