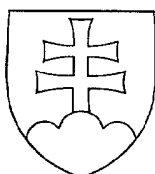


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 6578-90
(22) Dátum podania: 21.12.90
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 89 04361-6
(32) Dátum priority: 22.12.89
(33) Krajina priority: SE
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.99
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 08.10.99
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 261

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁶:

C 07D 311/58
C 07D 335/06
A 61K 31/35
A 61K 31/38

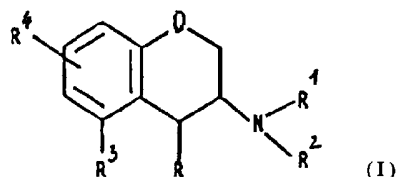
(73) Majiteľ patentu: Aktiebolaget Astra, Södertälje, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Larsson Lars-Gunnar, Hölö, SE;
Noréen Rolf, Södertälje, SE;
Renyi Lucy Anna, Skärholmen, SE;
Ross Svante Bertil, Södertälje, SE;
Sohn Daniel Dungan, Södertälje, SE;
Svensson Björn Eric, Södertälje, SE;
Thorberg Seth Olov, Järna, SE;

(54) Názov vynálezu: **Chrománový derivát, spôsoby jeho výroby a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom**

(57) Anotácia:

Chrománové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R znamená H, F alebo C₁₋₆alkyl, R¹ znamená H, C₁₋₆alkyl alebo C₂₋₆alkenyl, R² znamená H, C₁₋₆alkyl alebo C₂₋₆alkenyl, C₁₋₄alkaryl, R³ znamená CN, SO₃CF₃, N₃, NR³R⁶, COR⁷, n-propylovú, izopropylovú, izopropenylovú alebo alylovú skupinu, 5-členný nenasýtený kruh alebo 6-členný aryl, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zo súboru N, O, S a sú prípadne substituované alebo sú kondenzované k dvom susediacim atómom uhlíka pri vzniku kruhu, ktorý je prípadne substituovaný, R⁴ znamená H alebo halogén, R⁵ znamená H, C₁₋₆alkyl alebo C₂₋₆alkenyl a R⁶ znamená C₁₋₆alkyl alebo C₂₋₆alkenyl, alebo R⁵ a R⁶ spolu tvoria 5-členný alebo 6-členný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zo súboru N, O a S, R⁷ znamená H, OH, Cl, Br, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl a C₁₋₄alkoxy, NR⁸R⁹ alebo 5-členný nenasýtený kruh, alebo 6-členný aryl, ktoré prípadne obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy zo súboru N, O a S a sú prípadne substituované, R⁸ a R⁹ znamenajú nezávisle od seba H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl alebo 5-členný nenasýtený kruh, alebo 6-členný aryl, ktoré prípadne obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy zo súboru N, O a S a sú prípadne substituované alebo R⁸ a R⁹ spolu tvoria 5-členný alebo 6-členný kruh s 1 alebo 2 heteroatómami zo súboru N, O a S a jeho enantiomér alebo soľ, ktoré sú účinnými látkami farmaceutických prostriedkov, používaných na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, a spôsob prípravy týchto zlúčenín.



Oblasť techniky

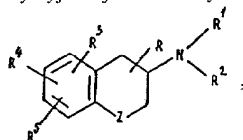
Tento vynález sa týka nových substituovaných 3-amino-chrómanov, ich enantiomérov a solí, spôsobov výroby týchto zlúčenín, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto terapeuticky účinné zlúčeniny, takisto ako nových medziproduktov vhodných na výrobu terapeuticky účinných zlúčenín.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú vhodné na terapeutické použitie, pretože ide najmä o zlúčeniny, ktoré majú terapeutický účinok na centrálny nervový systém (CNS). Tieto zlúčeniny majú tiež selektívny účinok na 5-hydroxytryptamínové receptory u cicavcov, vrátane človeka.

Doterajší stav techniky

Terapeuticky vhodný 3-amino-dihydro-[1]-benzopyrán a -benzotiopyrán, prejavujúci účinok na 5-hydroxytryptamínové neuróny u cicavcov sa opisuje v európskom patentovom spise č. 0 222 996 a EP 280 269.

Tieto zlúčeniny vyjadruje všeobecný vzorec



v ktorom

Z predstavuje atóm kyslíka alebo síry,
R znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu,
R¹ znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo aryl(nižšiu alkylovú) skupinu,
R² znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo aryl(nižšiu alkylovú) skupinu alebo
R¹ a R² tvoria spolu kruh so 4 až 6 atómami uhlíka,
R³ znamená hydroxyskupinu, nižšiu alkoxyskupinu, aryl(nižšiu alkoxyskupinu), acyloxyskupinu alebo aryloxyskupinu, pokiaľ Z znamená atóm kyslíka, pričom R³ je v polohe 5 alebo 8, pokiaľ Z znamená atóm kyslíka, a
R⁴ a R⁵ znamenajú navzájom nezávisle atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,
alebo ide o mono- a di-S-oxid tejto zlúčeniny, ak Z znamená atóm síry alebo ide o jej farmaceuticky prijateľné soli.

5-Hydroxy-3-amino substituované chrómany, majúce selektívny stimulačný vplyv na centrálnu 5-HT receptory, sú opísané vo svetovom patentovom spise WO 88/04654.

Hydrochlorid 3-chrómanamínu s dvoma alkylovými skupinami na aromatickom kruhu, majúci účinky stimulujúce centrálny nervový systém, sú opísané v J. Med. Chem. 15, 863-865 (1972).

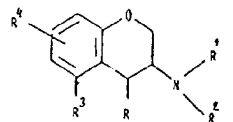
Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je získanie nových zlúčenín, ktoré majú vysokú afinitu k 5-hydroxytryptamínovým receptorom v centrálnom nervovom systéme a súčasne pôsobia ako agonisty, parciálne agonisty alebo antagonisty na serotínové receptory.

Skupina nových zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa tohto vynálezu, takisto ako ich enantiomérov a solí, je vhodná na terapeutické ošetrovanie stavov sprostredkovaných 5-hydroxytryptamínom a chorôb, ako je depresia, stavby úzkosti, nechutenstvo, senilná demencia, Alzheimerova choroba, migréna, poruchy termoregulácie a sexuálne poruchy. Ďalšie znaky vynálezu sa týkajú použitia zlúčenín, e-

nantiomérov a solí týchto zlúčenín na potlačanie bolesti a upokojenie kardiovaskulárneho systému.

Podstatou vynálezu sú chrómanové deriváty všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R² znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom arylovou časťou je fenyľ, naftyl, bifenyľ, furyľ, pyrilyľ, pyrimidyľ alebo pyridyľ,

R³ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorca SO₂CF₃, N₃, skupinu vzorca NR³R⁶, COR⁷, n-propylovú, izopropylovú, izopropenylovú alebo alylovú skupinu, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je buď

i) prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom, ktorý je nezávisle zvolený z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylevej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo
ii) je kondenzovaná ku dvom susediacim atómom uhlíka pri vzniku arylového kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylevej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,
pričom R⁵ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R⁶ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo
R⁵ a R⁶ tvoria spolu päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

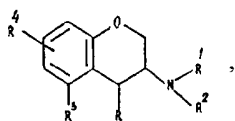
R⁷ predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm chlóru, atóm brómu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca NR⁸R⁹ alebo päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré prípadne obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je prípadne substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylevou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo NR⁸R⁹,

R⁸ a R⁹ znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú prípadne substituované atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylevou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou

skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

R^3 a R^9 môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, a ich enantioméry alebo soli.

Ďalším znakom vynálezu sú farmaceutické prostriedky na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, zvlášť na ošetrovanie depresie, stavov úzkosti, nechutenstva, senilnej demencie, migrény, Alzheimerovej choroby, hypertenzie, porúch termoregulácie, sexuálnych porúch a bolesti a porušenie kardiovaskulárneho systému, ktoré ako účinnú látku obsahujú chrománový derivát všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R^2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom arylovou časťou je fenylyl, naftyl, bifenylyl, furylyl, pyrylyl, pyrimidylyl alebo pyridylyl,

R^3 znamená kyanoskupinu, skupinu vzorca SO_2CF_3 , N_3 , skupinu vzorca NR^5R^6 , COR^7 , päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú buď

i) prípadne substituované aspoň jedným substituentom, ktorý je nezávisle zvolený z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

ii) sú kondenzované k dvom susediacim atómom uhlíka za vzniku takého kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka a alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

pričom R^5 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R^6 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo

R^5 a R^6 tvoria spolu päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

R^7 predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm chlóru, atóm brómu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca NR^8R^9 alebo päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktorá prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je prípadne substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou sku-

pinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka a

R^8 a R^9 znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú prípadne substituované atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

R^8 a R^9 môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, a jeho enantiomér alebo soľ.

Výhodnou skupinou terapeuticky účinných zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú zlúčeniny, v ktorých R^1 a R^2 znamenajú vždy navzájom nezávisle atóm vodíka, n-propylovú, izopropylovú alebo cyklopropylovú skupinu a R^3 predstavuje karbonylovú skupinu vzorca COR^7 . V tejto karbonylovej skupine je R^7 definované ako alkylová alebo aminoalkylová skupina, napríklad metylová, etylová, n-propylová, izopropylová, cyklopropylová, n-butylová, izobutylová, terc-butylová a cyklobutylová skupina, alebo arylová alebo aminoarylová skupina, napríklad fenylová, tienylová, fluórfenylová a furylová skupina. Iná výhodná skupina obsahuje ako R^3 arylovú skupinu, napríklad fenylovú, tienylovú, furylovú alebo fluórfenylovú skupinu. Ďalšia výhodná skupina ako R^3 obsahuje alkylovú skupinu, napríklad n-propylovú alebo izopropylovú skupinu alebo alkenylovú skupinu, napríklad izopropenylovú alebo alkylovú skupinu. Inou výhodnou skupinou účinných zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých R^4 predstavuje atóm halogénu v polohe 8, takisto ako ich enantioméry.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje kyanoskupinu, karboxyskupinu, skupinu vzorca $COCl$, $COBr$, aminoskupinu, skupinu vzorca N_3 , NO_2 alebo SO_2CF_3 , sú nové medziprodukty na výrobu terapeuticky účinných zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorý má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a ide napríklad o metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú, n-butylovú, izobutylovú, terc-butylovú, n-pentylovú, izopentylovú, neopentylovú, n-hexylovú, izohexylovú, cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú, cyklohexylovú, metylcyklopropylovú, etylcyklopropylovú alebo metylcyklobutylovú skupinu. Výhodné alkylové skupiny obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka.

Alkenylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje alkenyl s 2 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúca jednu alebo dve dvojité väzby. Napríklad ide o allylovú, propenylovú, izopropenylovú, butenylovú, izobutenylovú, pentylovú alebo izopentylovú skupinu. Výhodné alkenylové skupiny obsahujú 2 až 4 atómy uhlíka a jednu dvojitú väzbu.

Alkoxy skupina s 1 až 4 atómami uhlíka vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje alkoxy obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka. Ide napríklad o metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu alebo butoxy skupinu, pričom výhodná je metoxy skupina a etoxy skupina.

Aralkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde arylová časť môže obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry vo význame R^2 vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje

arylový zvyšok obsahujúci 3 až 12 atómov uhlíka v aromatickom kruhu a prípadne 1 alebo 2 heteroatómy, vybrané z atómu dusíka, kyslíka a síry, v aromatickom kruhu, viazané na priamy alebo rozvetvený alkylénový reťazec, obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka v alifatickom reťazci. Aromatický kruh môže byť substituovaný jedným alebo väčším počtom nitrilových skupín, trifluórmetylových skupín, atómov halogénu, ako je atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alkylových skupín s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je napríklad metylová, etylová alebo propylová skupina, alkenylových skupín s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je napríklad alylová alebo propenylová skupina, alebo alkoxy skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodne v polohe meta a/alebo para. Príkladom vhodných arylových skupín v alkarylovej skupine s 1 až 4 atómami uhlíka v alkarylovej časti je fenylový, naftyllový, bifenylový, tienylový, furylový, pyrylový, pyrimidylový a pyridinylový zvyšok. Výhodné alkarylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkarylovej časti sú buď nesubstituované, alebo ide o substituované fenylalkylové skupiny, v ktorých alkyllová časť má 1 až 4 atómy uhlíka a aromatický kruh je substituovaný jedným alebo väčším počtom atómov fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, nitrilovým zvyškom, trifluórmetylovou, metylovou alebo etylovou skupinou v polohe meta a/alebo para. Príkladom takýchto skupín je benzylová, fenylová a fenylpropylová skupina, zvlášť výhodná je skupina fenylpropylová.

Atóm halogénu vo všeobecnom vzorci (I) je predstavovaný atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, výhodne atómom fluóru, chlóru alebo brómu.

Päťčlenná alebo šesťčlenná arylová skupina, ktorá môže obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je buď

i) prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylvej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylvej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

ii) je kondenzovaná ku dvom susediacim atómom uhlíka arylového kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylvej skupiny, alkylvej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylvej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, vo význame R^3 vo všeobecnom vzorci (I) je reprezentovaná buď

i) substituovanou alebo nesubstituovanou fenylovou, tienylovou, furylovou, pyridylovou, pyrimidylovou, pyrazinylovou, pyrazinylovou, tiazolylovou, izotiazolylovou, oxazolylovou, izoxazolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, piperazinylovou alebo morfolinylovou skupinou alebo

ii) substituovanou chinolylovou, izochinolylovou, chinazolylovou, chinazolylovou alebo indolylovou skupinou, alebo niektorou takouto skupinou, ktorá nie je substituovaná.

Päťčlenná alebo šesťčlenná arylová skupina, ktorá môže obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, vo význame R^7 , R^8 a R^9 vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje fenylovú, tienylovú, furylovú, pyridylovú, pyrimidylovú, pyrazinylovú, pyridazinylovú, tiazolylovú, izotiazolylovú, oxazolylovú, izoxazolylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú, piperazinylovú alebo morfolinylovú skupinu.

Príkladom päťčlenných alebo šesťčlenných kruhových štruktúr, tvorených substituentmi R^1 a R^2 alebo R^5 a R^6 , alebo R^7 a R^8 , obsahujúcich atóm dusíka, ktoré môžu obsahovať ďalší heteroatóm zvolený z atómov dusíka, kyslíka a

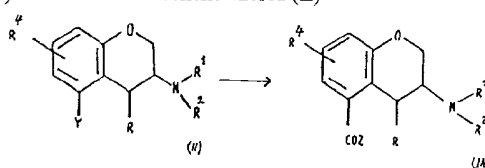
síry, sú zvyšky piperazínu, morfolínu, pyrrolidínu, pyrrolu, pyrrolínu, imidazolu, imidazolínu, imidazolidínu, pyrazolu, pyridínu, pyrazínu, pyrimidínu a pyridazínu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú jeden alebo dva asymetrické atómy uhlíka. Pokiaľ R predstavuje atóm vodíka, zlúčeniny obsahujú asymetrický atóm uhlíka, ktorý susedí s atómom dusíka, to znamená C_3 , a pokiaľ R znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zlúčeniny obsahujú asymetrický atóm uhlíka susediaci s atómom dusíka a asymetrický atóm uhlíka susediaci s alkylovou skupinou, to znamená C_4 . Tak sa zlúčeniny vyskytujú ako dva alebo štyri optické izoméry, to znamená enantioméry. Všetky čisté enantioméry a racemické zmesi spadajú do rozsahu tohto vynálezu. Terapeutické vlastnosti zlúčenín môžu byť vo väčšom alebo v menšom stupni pripísané výskytu racemátu alebo enantioméru.

Na výrobu netoxických farmaceuticky prijateľných adičných solí zlúčenín podľa tohto vynálezu s kyselinami sa môžu používať tak organické, ako anorganické kyseliny. Ilustratívne príklady kyselín sú kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina oxalová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravčia, kyselina bromovodíková, kyselina citrónová, kyselina octová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina etandisulfónová, kyselina sulfónová, kyselina jantárová, kyselina metylsulfónová, kyselina propiónová, kyselina glykolová, kyselina jablčná, kyselina glukonová, kyselina pyrohroznová, kyselina fenylactová, kyselina 4-aminobenzoová, kyselina antranilová, kyselina salicylová, kyselina 4-aminosalicylová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina nikotínová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina hydroxyetánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sulfanilová, kyselina naftalénsulfónová, kyselina askorbová, kyselina cyklohexylsulfámová, kyselina fumarová, kyselina maleinová a kyselina benzoová. Tieto soli sa ľahko vyrábajú spôsobmi, ktoré sú v odbore známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu ďalej vyrábať opísanými spôsobmi, ktoré tvoria ďalší znak tohto vynálezu.

a) Zlúčenina všeobecného vzorca (II)



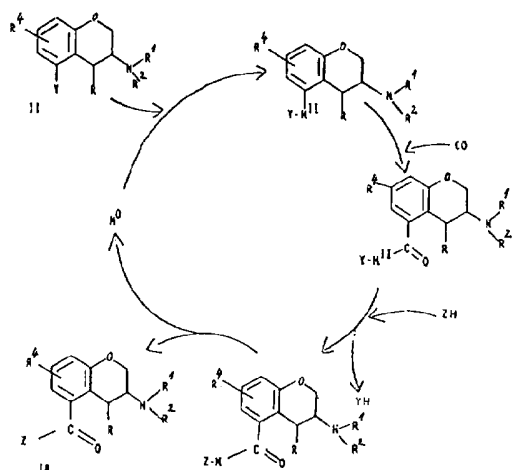
príčom v týchto vzorcoch

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu, ako je skupina trifluórmetánsulfonátová, alebo atóm halogénu, napríklad atóm brómu alebo chlóru a

R , R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam,

sa podrobujú reakciám vedúcim k náhrade skupiny Y za karboxy skupinu vzorca COZ, v ktorom Z predstavuje atóm chlóru, atóm brómu, hydroxy skupinu alebo skupinu vzorca OR^p , kde R^p predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu vzorca COZ, teda zlúčeniny všeobecného vzorca (IA).

Zlúčenina všeobecného vzorca (II) sa môže previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca (IA) s použitím ďalej uvedeného katalytického cyklu. Kov M^0 by mal byť prechodový kov s nulovým mocenstvom, ako je paládium alebo nikel, ktorý je schopný podrobiť sa oxidatívnej adícii na aryl-Y-väzby, napríklad väzby aryl-SO₂CF₃. M^0 sa môže tvoriť in situ z dvojmocného kovu M^{II} . Ku vzniku aryl-CO- M^{II} dochádza pôsobením oxidu uhoľnatého.



Ďalšie reakčné činidlá sú alkohol, ako je alkanol, napríklad metanol alebo etanol, aminová zásada, ako je trialkylamin, napríklad trietylamin, v inertnom organickom rozpúšťadle, výhodne v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoxid (DMSO), acetón, acetonitril a podobne. Reakcia sa obvykle uskutočňuje pri teplote medzi +40 a +120 °C a pri tlaku medzi 100 a 500 kPa. Podľa potreby ďalej nasleduje hydrolyza a spracovanie s tionylhalogenidom, napríklad tionylchloridom, aby sa získal zodpovedajúci halogenidový derivát.

b) Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu COZ, teda zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), môžu tiež vzniknúť obráteným spôsobom.

Reakcia sa uskutočňuje ako katalytický cyklus s použitím prechodového kovu s nulovým mocenstvom M^0 , ako je paládium alebo nikel, ktorý je schopný podrobiť sa oxidatívnej adícii na zlúčeninu vzorca

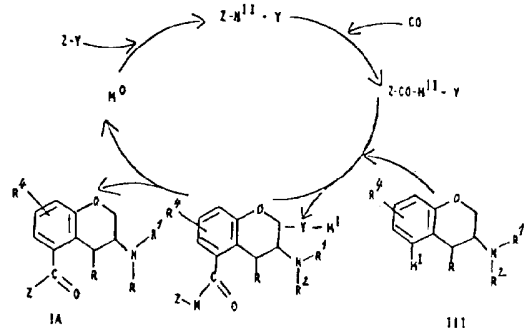


v ktorom

Z znamená atóm chlóru, atóm brómu, hydroxyskupinu alebo skupinu OR^P , kde R^P predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu, ako je skupina vzorca SO_2CF_3 alebo atóm halogénu,

potom sa pôsobí oxidom uhoľnatým s tým, že vzniknutý produkt sa ďalej aduje na zlúčeninu všeobecného vzorca (III), v ktorom X, R, R^1 , R^2 a R^4 majú význam uvedený pod všeobecným vzorcem (I).



Zlúčenina všeobecného vzorca
 $Z-CO-M^{II}-Y,$

kde Z, Y a M^{II} majú uvedený význam, sa môže tiež tvoriť priamo zo zlúčeniny všeobecného vzorca

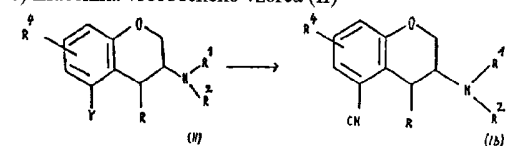


kde Z má uvedený význam.

Reakčné podmienky a reakčné činidlá sú rovnaké, ako je opísané pri spôsobe a). Hydrolyzou vhodného esteru

karboxylovej kyseliny vzniká voľná kyselina, ktorá sa môže previesť na svoj halogenidový derivát.

c) Zlúčenina všeobecného vzorca (II)



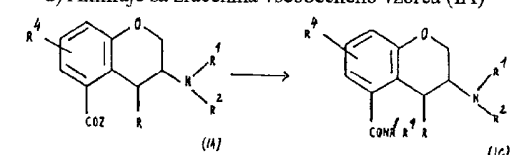
pričom v uvedených vzorcoch

R, R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam a

Y znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je atóm chlóru, atóm brómu alebo skupina vzorca SO_2CF_3 ,

sa prevedie pôsobením kyanidového činidla, ako kyanidu meďného, na zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená kyanoskupinu. Reakcia s kyanidom sa uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, hexametylénfosfotriamid a podobne, pri teplote medzi 20 a 200 °C, výhodne v rozsahu 50 a 150 °C a normálneho tlaku.

d) Aminuje sa zlúčenina všeobecného vzorca (IA)



pričom v uvedených vzorcoch

R, R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam a

Z znamená atóm chlóru, atóm brómu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca OR^P , kde R^P predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ak je zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) ester karboxylovej kyseliny, musí sa najskôr hydrolyzovať pri vzniku voľnej kyseliny. Voľná kyselina sa potom prevedie na svoj amid, zlúčeninu všeobecného vzorca (IC), cez chlorid kyseliny, reakciou so zodpovedajúcim aminom všeobecného vzorca

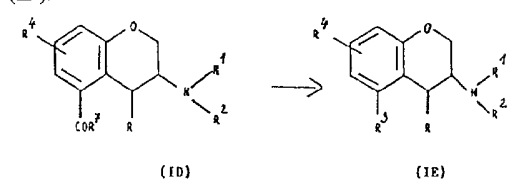


v ktorom

R^8 a R^9 majú uvedený význam, ako je uvedený pod všeobecným vzorcem (I),

v nepolárnom aprotickom rozpúšťadle, napríklad v toluéne alebo benzéne, pri teplote spätného toku, ktorá je medzi 0 a 100 °C.

e) Wittigovej reakcii pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, teda pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (IE) sa podrobí zlúčenina všeobecného vzorca (ID).



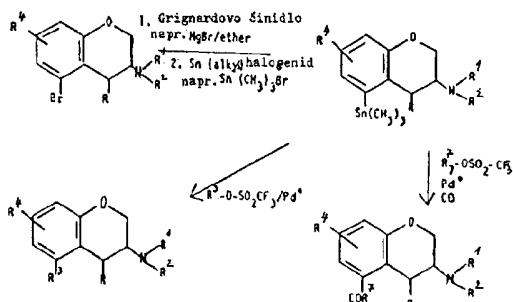
5-Karboxychromanový derivát, v ktorom R, R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam a R^7 znamená uvedenú alkylovú skupinu, teda zlúčeninu všeobecného vzorca (ID), sa prevedie pri použití dipolárneho reakčného činidla, ako je alkyldicentrifenylofosforan, na zodpovedajúcu zlúčeninu obsahujúcu alkenylovú skupinu, teda na zlúčeninu všeobecného vzorca (IE).

f) 5-Bromchromanový derivát sa podrobí substituúcej reakcii spracovaním s vhodným trialkylcínovým činidlom, v prítomnosti kovu s nulovým mocenstvom, výhodne paládia (PdO), pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v

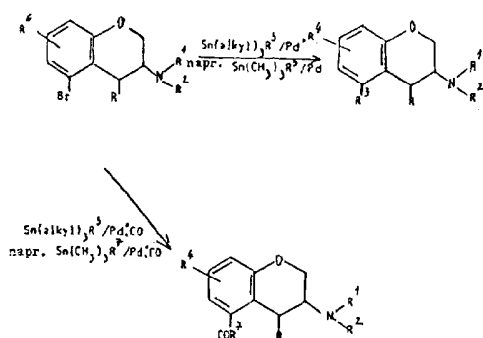
ktorom R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu. V prítomnosti oxidu uhoľnatého sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca COR^7 , v ktorom R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu.

Substitučná reakcia sa môže uskutočniť jedným z týchto postupov:

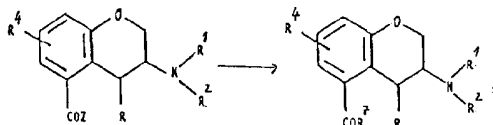
1.



2.



g) 5-Karboxychrománový derivát všeobecného vzorca (I)



pričom v uvedených vzorcoch

R , R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam a

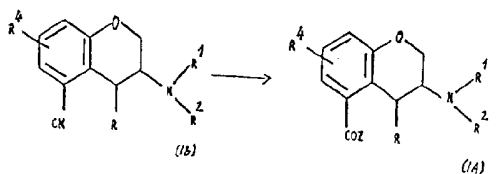
Z predstavuje atóm chlóru, atóm brómu sa prevedie na použitie zlúčeniny vzorca



v ktorom

R^7 znamená alkylovú, alkenylovú alebo arylovú skupinu, ako kuprátové činidlo, na zodpovedajúci 5-ketochrománový alebo 5-ketotiochrománový derivát. Je vhodné, pokiaľ sa ako zlúčenina vzorca R^7Li , v ktorom R^7 má uvedený význam, používa alkyllítium, napríklad CH_3Li , alkenyllítium, napríklad $CH_2=CHLi$ alebo aryllítium, napríklad $PhLi$, kde Ph znamená fenyľ. Reakcia sa uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, výhodne v nepolárnom aprotickom rozpúšťadle, ako sú étery, napríklad dietyléter alebo tetrahydrofúrán, pri teplote -50 až $+50$ °C.

h) Hydrolyzuje sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená kyanoskupinu, teda zlúčeninu všeobecného vzorca (IB)

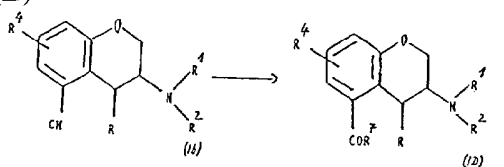


pričom v uvedených vzorcoch

R , R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam,

a podľa potreby sa potom pôsobí tionylhalogenidom, napríklad tionylchloridom alebo tienylbromidom, čím sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu vzorca COZ , kde Z predstavuje hydroxyskupinu, atóm chlóru alebo atóm brómu.

i) Zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje kyanoskupinu, teda zlúčenina všeobecného vzorca (IB)



pričom v uvedených vzorcoch

R , R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam,

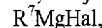
sa podrobí substituúnej reakcii pôsobením vhodného organokovového činidla, výhodne organolítia, ako je zlúčenina vzorca



v ktorom

R^7 má uvedený význam,

alebo Grignardovho činidla, ako je zlúčenina vzorca



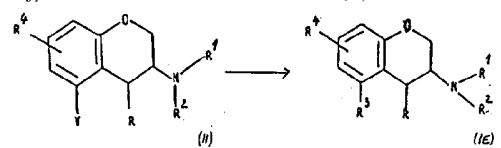
v ktorom

R^7 má uvedený význam a

Hal znamená atóm halogénu,

v inertnom organickom rozpúšťadle, výhodne v nepolárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, étery, napríklad dietyléter, alebo tetrahydrofúrán, a potom hydrolyzou medzi produktu tvoreného komplexom, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca COR^7 , kde R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu.

j) V zlúčenine všeobecného vzorca (II)



pričom v uvedených vzorcoch

Y znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je trifluórmétán-sulfonátový zvyšok (Tf), atóm halogénu, ako je atóm brómu alebo jódu a

R , R^1 , R^2 a R^4 majú uvedený význam,

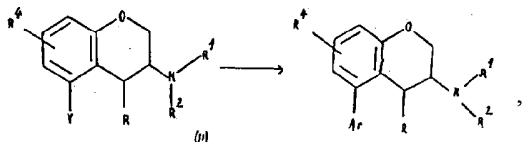
sa nahradí skupina Y skupinou R^3 , kde R^3 znamená alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, teda vznikne zlúčenina všeobecného vzorca (IE).

Zlúčenina všeobecného vzorca (II) sa môže previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca (IE) reakciou s prechodným kovom, ako je paládium alebo nikel, ktorý je schopný tvoriť ligandový komplex oxidatívnu adíciou. Vhodný alkenylový substituent sa môže zaviesť pôsobením príslušného trialkylalkenylstanánu.

Ďalšími reakčnými činidlami sú amín, ako trietylamin a lítna soľ, napríklad chlorid lítny. Reakcia sa výhodne

uskutočňuje v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, dioxán, acetonitril alebo dimetylsulfoxid, pri teplote medzi +40 a +120 °C.

m) V zlúčenine všeobecného vzorca (II)



pričom v uvedených vzorcoch

Y znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je trifluórmetyl-sulfonátový zvyšok (Tf), fosfonátový zvyšok alebo atóm halogénu, ako je atóm brómu alebo jódu,

Ar má ďalej vysvetlený význam a

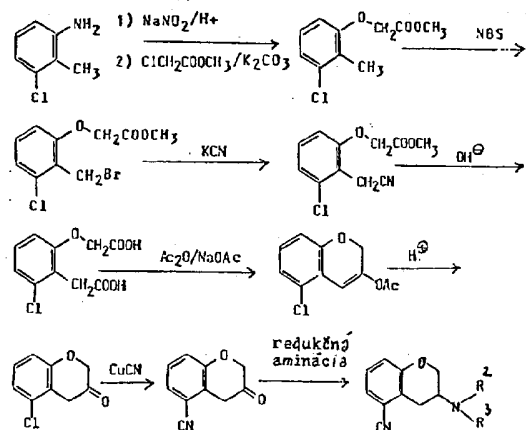
R, R¹, R² a R⁴ majú uvedený význam,

sa vykoná náhrada skupiny Y päťčlennou alebo šesťčlennou arylovou skupinou, označenou ako Ar, ktorá môže obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je buď substituovaná alebo kondenzovaná ku dvom susediacim atómom uhlíka na arylový kruh, ako je vymedzené, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (IF).

Zlúčenina všeobecného vzorca (II) sa môže previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca (IF) reakciou s prechodným kovom, ako je paládium alebo nikel, schopným tvoriť ligandový komplex a oxidatívnu adíciu. Príslušný arylový substituent sa môže zaviesť pôsobením vhodného trialkylarylstánu alebo činidla, ktoré je tvorené kyselinou ortoboritou a príslušným arylom.

Ďalšími reakčnými činidlami je amín, ako je trietylamin a lítna soľ, napríklad chlorid lítny. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, dioxán, acetonitril alebo dimetylsulfoxid, pri teplote v medzi +40 a +120 °C.

Ďalej uvedený spôsob opisuje jednu z ciest, ako získať medziprodukt všeobecného vzorca (IB). V reakčných schémach majú R¹, R² a R⁴ významy uvedené pod všeobecným vzorcom (I).



Podľa tohto vynálezu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) budú podávať obvykle perorálne, rektálne alebo ako injekcie, vo forme farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú účinnú látku buď ako voľnú zásadu, alebo ako farmaceuticky prijateľnú, netoxickú adičnú soľ s kyselinou, napríklad ako hydrochlorid, hydrobromid, laktát, acetát, fosfát, sulfát, sulfamát, citrát, tartrát, a podobne, vo farmaceuticky prijateľnej dávkovej forme. Dávková forma môže byť pevná, polopevná alebo kvapalná. Účinná látka bude obvykle tvoriť 0,1 až 99 % hmotnostných prostriedku, pričom pre injekcie je uvažované s 0,5 až 20 % hmotnost-

nými, vzťahujúce sa na prostriedok a pre perorálne podanie je vhodné, keď prostriedok obsahuje 0,2 až 50 % hmotnostných účinnej látky.

Na prípravu farmaceutických prostriedkov obsahujúcich zlúčeninu všeobecného vzorca (I) vo forme dávkovej jednotky na perorálne použitie sa vybraná zlúčenina môže zmiešať s pevnou pomocnou látkou, napríklad s laktózou, sacharózou, sorbitolom, manitolom, škrobmi, napríklad zemiakovým škrobom, kukuričným škrobom alebo amylopektinom, derivátmi celulózy, spojivami, ako je želatína alebo polyvinylpyrrolidón a klznými látkami, ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý, polyetylén glykol, vosky, parafín a podobne, a potom zlisovať do tabliet. Pokiaľ sa požadujú potiahnuté tablety, jadrá, pripravené ako je opísané, sa môžu potiahnuť koncentrovaným roztokom cukru, ktorý môže obsahovať napríklad arabskú gumu, želatínu, masť, oxid titaničitý a podobne. Pri inom uskutočnení sa tablety môžu poťahovať polymérom známym odborníkom v odbore, ktorý je rozpustený v ľahko prchavom organickom rozpúšťadle alebo zmesi organických rozpúšťadiel. Do týchto povlakov sa môžu pridávať farbivá, aby sa ľahko rozlišovalo medzi tabletami, ktoré obsahujú rôzne účinné látky alebo rôzne množstvá účinných zlúčenín.

Na prípravu mäkkých želatínových kapsúl sa účinná látka môže zmiešať napríklad s rastlinným olejom alebo etylénglykolom. Tvrdé želatínové kapsuly môžu obsahovať granuly účinnej látky pri súčasnom použití uvedených pomocných látok, napríklad laktózy, sacharózy, sorbitolu, manitolu, škrobov (napríklad zemiakového škrobu, kukuričného škrobu alebo amylopektínu), derivátov celulózy alebo želatíny. Tiež liečivá tvorené kvapalnými alebo polopevnými zlúčeninami sa môžu plniť do tvrdých želatínových kapsúl.

Dávkové jednotky na rektálne použitie môžu byť roztoky alebo suspenzie alebo sa môžu pripravovať vo forme čapíkov, ktoré obsahujú účinnú látku zmiešanú s neutrálnym tukovým základom, alebo želatínových rektálnych kapsúl, ktoré obsahujú účinnú látku zmiešanú s rastlinným olejom alebo parafínovým olejom.

Kvapalné prostriedky na perorálne podanie môžu byť vo forme sirupov alebo suspenzií, napríklad roztokov, ktoré obsahujú asi 0,2 až 20 % hmotnostných účinnej látky tu opísanej, pričom zvyšok tvorí cukor a zmes etanolu, vody, glycerolu a propylénglykolu. Takéto kvapalné prostriedky môžu podľa potreby obsahovať farbivá, ochuťovadlá, sacharin a karboxymetylcelulózu, ako zahusťovadlo, alebo iné pomocné látky známe odborníkom v odbore.

Roztoky na parenterálne použitie vo forme injekcií je možné pripravovať ako vodný roztok farmaceuticky prijateľnej soli účinnej látky rozpustnej vo vode, výhodne s koncentráciou od 0,5 do 10 % hmotnostných. Tieto roztoky môžu tiež obsahovať stabilizačné prostriedky a/alebo pufrý a obvykle sa dodávajú v ampuliach obsahujúcich rôzne dávkové jednotky.

Vhodná denná dávka zlúčenín podľa vynálezu na terapeutické ošetrovanie človeka je asi od 0,01 až do 100 mg na kilogram telesnej hmotnosti pri perorálnom podaní a 0,001 až 100 mg na kilogram telesnej hmotnosti pri parenterálnom podaní.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Uvedené príklady bližšie ilustrujú tento vynález.

Príklad 1

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-trifluórmetyl-sulfonylchrománu

1,4 g (4,0 mmól) 3-dipropylamino-5-hydroxychrománu (Thorberg a kol., Acta Pharm. Suec. 24 /1987/) a 0,1 g (0,75 mmól) N,N-dimetylamino-pyridínu sa rozpustí v 50 ml metyléndichloridu a ochladí na teplotu -30 °C. Potom sa vnesie 0,75 ml (5,7 mmól) 2,4,6-kolidínu a ďalej 1,0 ml (6,0 mmól) anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej. Roztok sa mieša pri teplote -20 °C počas troch hodín a potom sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu. Roztok sa premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a odparí dosucha. Svetložltý olej sa nakoniec čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli, s použitím systému etylacetát-hexán v pomere 1 : 9, ako elučného činidla. Výťažok predstavuje 55 %. Zlúčenina má teplotu topenia 126 až 127 °C (oxalát).

Príklad 2

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-metoxycarbonylchrománu

4,43 g (11,6 mmól) 3-dipropylamino-5-trifluórmétánsulfonylchrománu (príklad 1) sa rozpustí v 80 ml dimetylformamidu a metanolu v pomere 6 : 2 a roztok sa odplyní v priebehu 15 minút pri tlaku 1330 Pa, pri teplote 20 °C. Potom sa pridá 76 mg (0,34 mmól) PdOAc₂, 141 mg (0,34 mmól) 1,3-bis-difenylfosfinpropánu a 3,5 ml (25 mmól) trietylaminu. Zmes sa zohrieva na teplotu 70 °C pod atmosférou oxidu uhľoňatého a mieša sa počas 5 hodín. Roztok sa ochladí, zriedi sa 200 ml toluénu, premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší síranom sodným a odparí sa dosucha. Získaný olej sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 8. Výťažok predstavuje 76 %. Teplota topenia hydrochloridu je 150 až 152 °C.

Príklad 3

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-karbamoylchrománu

400 mg (1,37 mmól) 3-dipropylamino-5-metoxychrománu (príklad 2) sa rozpustí v 10 ml metanolu a pridá sa 60 mg (1,5 mmól) hydroxidu sodného, ktorý je rozpustený v 2 ml vody. Zmes sa varí pod spätným chladičom počas 5 hodín, ochladí sa, filtruje cez prostriedok Celite a odparí dosucha. Odparok sa varí pod spätným chladičom v 5 ml (68 mmól) sulfurylchloridu počas 30 minút. Prebytok sulfurylchloridu sa potom odparí pri zníženom tlaku a vo forme gumovitej látky sa získa hydrochlorid 3-dipropylamino-5-chlórformylchrománu. Získaná svetlohnedá gumovitá látka sa rozpustí v 50 ml metyléndichloridu a v priebehu 2 minút sa do roztoku zavádza plyný amoniak. Roztok sa premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a odparí dosucha. Získaný olej sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 4 a eluovania. Výťažok predstavuje 80 %.

¹³C NMR: 172,0, 154,9, 136,5, 126,9, 120,4, 119,1, 118,6, 67,8, 53,0, 52,6, 26,1, 22,4, 21,9, 14,1, 11,7.

Príklad 4

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-N,N-dimetylkarbamoylchrománu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí analogickým spôsobom, ako sa použil v príklade 3 s tým rozdielom, že sa vychádza z 3-dipropylamino-5-metoxycarbonylchrománu a plyný amoniak sa nahradí plynným dimetylamínom.

¹³C NMR: 189,3, 170,3, 149,9, 137,4, 126,7, 126,1, 124,9, 65,8, 64,7, 48,2, 47,7, 30,7, 26,0, 15,1, 10,9

Príklad 5

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-N,N-diizopropylkarbamoylchrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí analogickým spôsobom, ako sa použil v príklade 3 s tým rozdielom, že sa vychádza z 3-dipropylamino-5-metoxychrománu. Hydrochlorid má teplotu topenia 228 až 230 °C.

Príklad 6

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-N-metylkarbamoylchrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí analogickým spôsobom, ako sa použil v príklade 3 s tým rozdielom, že sa vychádza z 3-dipropylamino-5-metoxycarbonylchrománu a plyný amoniak sa nahradí plynným metylamínom. Oxalát má teplotu topenia 95 až 97 °C.

Príklad 7

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-acetylchrománu

4,42 g (13,4 mmól) hydrochloridu 3-dipropylamino-5-chlórformylchrománu, vyrobeného z 3-dipropylamino-5-metoxycarbonylchrománu (príklad 2) analogickým spôsobom, ako sa použil v príklade 3, v 20 ml suchého tetrahydrofuránu, sa pridá k vopred pripravenému roztoku dimetylkuprátu lítneho, ktorý sa vyrobil z metyllítia a jodidu meďného, v 200 ml tetrahydrofuránu pri teplote -78 °C. Roztok sa potom mieša pri teplote -78 °C počas 15 minút a potom sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu v priebehu 10 minút. K roztoku sa pomaly pridá 30 ml vody. Organická fáza sa dekantuje, vysuší síranom sodným a odparí dosucha. Odparok sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 8 na eluovanie. Zlúčenina uvedená v nadpise kryštaluje ako soľ z etylacetátu. Jej teplota topenia je 106 až 108 °C (oxalát).

Príklad 8

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-cyklopropylkarbonylchrománu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí analogickým spôsobom ako je opísaný v príklade 7 s tým rozdielom, že sa namiesto dimetylkuprátu lítneho použije dicyklopropylkuprát lítny (J. Org. Chem. 41, 22/1976/). Oxalát má teplotu topenia 100 až 102 °C.

Príklad 9

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-terc-butylkarbonylchrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí obdobným spôsobom ako sa použil v príklade 7 s tým rozdielom, že sa namiesto dimetylkuprátu lítneho použije di-terc-butylkuprát lítny (vyrobený z terc-butyllítia a CuBr. (CH₃)₂S). Zlúčenina má teplotu topenia 118 až 120 °C (oxalát).

Príklad 10

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-izopropylkarbonylchrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí obdobným spôsobom ako sa použil v príklade 7 s tým rozdielom, že sa dimetylkuprát lítny nahradí diizopropylkuprátom horečnatým (vyrobený z izopropylmagnéziunchloridu a CuBr.(CH₃)₂S). Oxalát zlúčeniny má teplotu topenia 60 až 62 °C.

Príklad 11

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-(4-fluórfenylkarbonyl)chrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí obdobným spôsobom ako sa použil v príklade 7 s tým rozdielom, že sa namiesto dimetylkuprátu lítneho použije di-(4-fluórfenyl)-

kuprát horečnatý. Oxalát zlúčeniny má teplotu topenia 98,3 až 98,4 °C.

Príklad 12

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-(2-tienylkarbonyl)chrománu

Zlúčenina uvedená v názve sa vyrobí obdobným spôsobom ako sa použil v príklade 7 s tým rozdielom, že sa namiesto dimetylkuprátu lítneho použije di-(2-tienyl)kuprát lítny (vyrobený z 2-tienyllítia a jodidu meďného). Oxalát zlúčeniny má teplotu topenia 87 až 88,5 °C.

Príklad 13

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-izopropenylchrománu

0,62 g (1,74 mmól) metyltrifenylfosfóniumbromidu sa rozpustí v 20 ml suchého dietyléteru pod dusíkovou atmosférou pri laboratórnej teplote a pridá sa 0,7 ml 2,5-molárneho (1,74 mmól) n-butyllítia. Vzniknutý roztok sa mieša 4 hodiny. 0,40 g (1,45 mmól) 3-dipropylamino-5-acetylchrománu (príklad 7) sa rozpustí v 2,0 ml suchého dietyléteru a tento roztok sa pridá k vopred pripravenému Wittigovmu činidlu. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote cez noc. Roztok sa zriedi toluénom a premyje vodou. Vysušením organickej fázy síranom sodným a odparením dosucha sa získa pevná látka, ktorá sa nakoniec čistí veľmi rýchlou chromatografiou s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:4, ako elučného činidla. Zachytená frakcia sa odparí a získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bezfarebného oleja.

¹³C NMR: 11,82, 21,94, 24,28, 26,69, 52,79, 53,64, 67,70, 115,13, 118,73, 120,07, 126,83, 144,88, 145,27, 154,03

Príklad 14

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-aminochrománu

1,0 g (3,4 mmól) 3-dipropylamino-5-metoxycarbonylchrománu (príklad 2) sa rozpustí v 20 ml metanolu. Potom sa pridá 0,16 g (4,1 mmól) hydroxidu sodného rozpusteného v 1,0 ml vody a roztok sa varí pod spätným chladičom pod dusíkovou atmosférou cez noc. Roztok sa odparí dosucha, k odparku sa pridá 20 ml toluénu a roztok sa znova odparí dosucha. Odparok sa rozpustí v 20 ml toluénu, pridá sa 1,87 g (6,8 mmól) difenylfosforylazidu a roztok sa varí pod spätným chladičom počas 2 hodín. Potom sa pridá 2,0 ml metanolu a vo vare pod spätným chladičom sa pokračuje ďalšie 4 hodiny. Roztok sa ochladí, premyje vodou a extrahuje sa zriedenou vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Kyslá vodná fáza sa neutralizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje toluénom. Toluénová fáza sa vysuší síranom sodným a odparí dosucha. Odparok sa rozpustí v etanole, obsahujúcim 10 % hydroxidu sodného, s objemom 20 ml a roztok sa varí pod spätným chladičom cez noc. Roztok sa potom ochladí, zriedi toluénom a premyje vodou. Organická fáza sa vysuší a odparí dosucha. Získa sa zlúčenina uvedená v názve ako olej, ktorý sa prevedie na dihydrochlorid. Jeho teplota topenia je 173 až 174 °C.

Príklad 15

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-nitrochrománu

0,050 g (0,20 mmól) 3-dipropylamino-5-aminochrománu (príklad 14) sa rozpustí v zmesi 0,080 ml (1,0 mmól) kyseliny trifluóroctovej a 5 ml vody. Číry roztok sa ochladí na teplotu 0 až 4 °C. Pri intenzívnom miešaní sa k roztoku prikvapá roztok 0,017 g (2,5 mmól) dusitanu sodného v 1,0 ml vody. Vzniknutý roztok sa mieša počas 15 minút a potom neutralizuje uhličitanom vápenatým. Potom sa pridá roztok 0,50 g (7,2 mmól) dusitanu sodného vo vode s objemom 1,0 ml a ďalej sa vnesie zmes 0,10 g (0,62 mmól) síranu meď-

natého a oxidu meďného v 1,0 ml vody. Roztok sa mieša pri teplote 0 °C počas 20 minút a potom pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. Roztok sa extrahuje dietyléterom. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí dosucha. Odparok sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:9 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorej hydrochlorid má teplotu topenia 150 až 151 °C.

Príklad 16

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-azidochrománu

0,050 g (0,20 mmól) 3-dipropylamino-5-aminochrománu (príklad 14) sa diazotuje podľa postupu opísaného v príklade 15. Po pätnásťminútovom miešaní sa pridá 0,026 g (0,4 mmól) azidu sodného v 1,0 ml vody. Roztok sa mieša cez noc pri teplote 5 °C a potom sa spracuje a čistí postupom opísaným v príklade 15, aby sa získala zlúčenina uvedená v názve. Oxalát zlúčeniny má teplotu topenia 167 až 168 °C.

Príklad 17

Spôsob výroby 3-dipropylamino-5-(pyrol-1-yl)chrománu

0,60 g (2,42 mmól) 3-dipropylamino-5-aminochrománu (príklad 14) sa rozpustí v 10 ml kyseliny octovej a pridá sa 0,40 g (3,0 mmól) 2,5-dimetoxytetrahydrofuránu. Roztok sa varí pod spätným chladičom jednu hodinu. Potom sa roztok neutralizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje toluénom. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí dosucha. Odparok sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 9. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

¹³C NMR: 111,75, 21,89, 24,81, 52,69, 53,15, 67,94, 108,93, 115,67,118,22, 118,44, 121,87, 127,22, 141,47,155,27.

Príklad 18

Spôsob výroby 3-[metyl-(3-fenylpropyl)amino]-5-hydroxychrománu

2,0 g (9,28 mmól) 3-amino-5-metoxychrománu (Thorberg a kol., Acta Pharm. Suec. 24/1987) sa rozpustí v 50 ml metanolu a hodnota pH sa upraví na 6,0 pôsobením kyseliny octovej. Roztok sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 0,87 g (13,8 mmól) kyanobórhydridu sodného spolu s 1,22 ml (9,28 mmól) 3-fenylpropanolu. Odstaví sa chladienie a potom sa roztok mieša pri laboratórnej teplote počas 4 hodín. K roztoku sa pridá 0,42 g (14 mmól) paraformaldehydu a 0,87 g (9,28 mmól) kyanobórhydridu sodného a v miešaní sa pokračuje cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zriedi toluénom a premyje sa vodou. Vysušením síranom sodným a odparením do sucha sa získa olej. Tento olej sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 4, ako elučného činidla. Zachytené frakcie sa odparia na olej, na ktorý sa pôsobí 47 % vodnou kyselinou bromovodíkovou počas jednej hodiny pri teplote 120 °C. Roztok sa potom ochladí a neutralizuje sa hydroxidom sodným. Zneutralizovaný roztok sa extrahuje toluénom, organická fáza sa vysuší a odparí sa. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja.

¹³C NMR: 22,502, 29,09, 33,47, 38,19, 53,66, 67,75, 102,04, 109,20, 110,46, 125,78, 127,05, 128,36, 142,20, 155,29, 158,28.

Príklad 19

Spôsob výroby 3-[metyl-(3-fenylpropyl)amino]-5-metoxycarbonylchrománu

1,0 g (3,37 mmól) 3-[metyl-(3-fenylpropyl)amino]-5-hydroxychrománu (príklad 18) sa rozpustí v 20 ml mety-

léndichloridu pri teplote 20 °C. K roztoku sa pridá 0,32 ml (4 mmól) pyridínu, 0,65 ml (5,9 mmól) anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej a 0,041 g (0,59 mmól) dimetylamino-pyridínu (DMAP) pri teplote -20 °C pod dusíkovou atmosférou. Roztok sa mieša počas 3 hodín pri teplote -20 °C, chladenie sa odstráni a roztok sa zriedi toluénom, premyje sa vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným, filtruje cez silikagél a odparí sa do sucha. Zvyšný olej sa rozpustí v 13 ml odplyneného metanolu, ktorý je v zmesi s dimetylformamidom v pomere 3:10. K roztoku sa pridá 0,056 g (0,25 mmól) octanu paládnateho, 0,103 g (0,25 mmól) 1,3-bis(difenylfosfino)-propánu a 0,76 ml (5 mmól) trietylamínu a roztok sa prepláchnie prúdom plyného oxidu uhoľnatého za intenzívneho miešania. Tlak v reakčnej nádobe vystúpi na 20,2 kPa, s pomocou plyného oxidu uhoľnatého, ktorý sa privádza z tlakovej nádoby vybavenej regulačným zariadením. V miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote 75 °C. Tlak a teplota sa upraví na obvyklé hodnoty a roztok sa zriedi toluénom a premyje sa vodou. Organická fáza sa vysuší a odparí do sucha. Zvyšný olej sa čistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli pri eluovaní zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 1:4, ako elučného činidla. Zachytené frakcie sa odparia a získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorú tvorí bezfarebný olej.
¹³C NMR: 26,88, 29,00, 33,20, 37,85, 51,64, 53,37, 55,44, 87,24, 120,60, 123,06, 123,40, 125,59, 126,47, 128,17, 128,24, 130,36, 142,01, 154,93, 167,29.

Příklad 20

Spôsob výroby 3-[metyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-N-metylkarbamoylchrománu

0,32 g (0,94 mmól) 3-[metyl-(3-fenylpropyl)]amino-5-metoxycarbonylchrománu (příklad 19) sa rozpustí v 10 ml metanolu a pridá sa roztok 0,08 g (2 mmól) hydroxidu sodného v 1 ml vody. Roztok sa varí pod spätným chladičom cez noc pod dusíkovou atmosférou. Vzniknutý roztok sa odparí dosucha a potom sa znova spolu odparí dosucha s 10 ml toluénu. Zvyšná pevná látka sa varí pod spätným chladičom so sulfurylchloridom počas 30 minút a odparí sa dosucha. Svetlohnedá látka charakteru gummy sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu (THF) a pri intenzívnom miešaní sa počas jednej minúty pôsobí plyným metylaminom. Roztok sa zriedi toluénom a premyje vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vysušením a odparením sa získa gumovitá látka, ktorá sa nakoniec vyčistí veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli pri eluovaní zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 2. Zachytené frakcie sa odparia a získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bezfarebnej látky charakteru gummy. Kryštalizáciou z etylacetátu sa ako oxalát získajú biele ihličky, ktoré majú teplotu topenia 150 až 151 °C.

Farmakológia

Farmakologické ošetrovanie depresie u človeka

Dostupné sú dôkazy o tom, že u pacientov trpiacich depresiami môže byť porušená transmissia v centrálnom nervovom systéme. Tieto poruchy sa ukazujú byť následkom neurotransmiterov noradrenalinu (NA) a 5-hydroxytryptamínu (5-HT). Liečivá najčastejšie používané pre ošetrovanie depresie majú pôsobiť zlepšením neurotransmisie jedného alebo oboch týchto fyziologických agonistov. Dostupné údaje naznačujú, že zvýšenie 5-HT neurotransmisie bude predovšetkým zlepšovať depresie nálady a depresie vyvolávajúce stavy úzkosti, zatiaľ čo zvýšenie noradrenalinovej neurotransmisie povedie skôr k zlepšeniu retardačných príznakov, ktoré sa prejavujú u pacientov trpiacich depresiou. V minulom období bolo podniknutých veľa po-

kusov vyvinúť nové liečivá, ktoré prejavujú vysokú selektivitu pre zlepšenie 5-HT neurotransmisie v centrálnom nervovom systéme.

Mechanizmus účinku liečiv teraz všeobecne používaných v terapii mentálnych depresíí je nepriamy, to znamená, že pôsobí blokovanie spätného zachytávania neurotransmiterov (NA a/alebo 5-HT), ktoré sa uvoľňujú z nervových zakončení v centrálnom nervovom systéme, takže sa zvyšuje koncentrácia týchto transmittorov v synaptických rozštepoch a preto sa obnovuje primeraná neurotransmisia.

Podstatne inou cestou k zlepšeniu neurotransmisie 5-HT neurónov v centrálnom nervovom systéme by bolo použitie priameho agonistu 5-HT receptora. Na účely minimalizácie vedľajších účinkov by bola výhodná vysoká selektivita pre tento druh receptorov.

Antagonizmus inhibítorových autoreceptorov umiestnených v jadrách buniek 5-HT neurónov by bol ďalším základným a iným spôsobom ako zlepšiť 5-HT neurotransmisiu.

Prekvapujúco autori tohto vynálezu zistili, že súbor zlúčenín všeobecného vzorca (I) má selektívny, priamo stimulujúci alebo inhibičný účinok na podskupinu 5-HT receptorov centrálného nervového systému. Ďalším pozorovaním bolo zistené, že niektoré z týchto zlúčenín majú zvlášť dobrú biodostupnosť pri perorálnom podaní. Na účely ohodnotenia účinku 5-HT receptora a selektivity sa merala in vitro afinita rôznych receptorov v mozgu krysy, s použitím receptorových skúšok (K_i, nM).

Test in vitro: Skúška viazania receptora

Skúška viazania 5-HT_{1A}

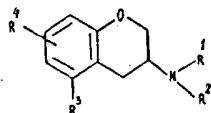
Cerebrálny kortex a hipokampus od každej krysy sa rozreže a homogenizuje v 15 ml ľadovo chladného 50 mM Tris-HCl pufrí, 4,0 mM chloridu vápenateho a 5,7 mM kyseliny askorbovej pri hodnote pH 7,5 na zariadení Ultraturax (Janke und Kunkel, Staufe, SRN) počas 10 sekúnd. Potom sa uskutočňuje odstreďovanie počas 12,5 minút pri frekvencii otáčok 17 000 za minútu (preťaženie 39 800 g) v odstreďivke Beckman s chladeným roztokom JA-17 (Beckman, Palo Alto, Kalifornia, USA). Pelety sa resuspendujú v takom istom pufrí a potom sa opakuje homogenizácia a odstreďovanie. Ku každej pelete sa pridá 5 ml ľadovo chladnej 0,32 M sacharózy a homogenizuje sa 5 sekúnd. Získané vzorky sa udržiavajú zmrazené na teplotu -70 °C. Pokiaľ sa majú použiť, vzorky sa zriedia pufrim na 8 mg tkaniva na mililiter a homogenizujú sa 10 sekúnd. Homogenát tkaniva sa inkubuje počas 10 minút pri teplote 37 °C, potom sa vnesie 10 μM pargylínu a uskutoční sa znova inkubácia v priebehu 10 minút.

Skúška viazania sa uskutočňuje ako opísal Peroutka v J. Neurochem. 47, 529-540 /1986/. Analyzuje sa inkubovaná zmes s objemom 2 ml, ktorá obsahuje 0,25 až 8 nM ³H-8-OH-DPAT, 5 mg/ml tkanivového homogenátu v 50 ml Tris-HCl pufrí, s obsahom 4,0 mM chloridu vápenateho a 5,7 mM kyseliny askorbovej, pri hodnote pH 7,5. Analýza sa uskutočňuje pri 6 rozdielnych koncentráciách ³H-8-OH-DPAT. Experimenty viazania sa začnú prídavkom tkanivového homogenátu a potom sa uskutoční inkubácia pri teplote 37 °C, ktorá trvá 10 minút. Inkubačné zmesi sa filtrujú sklenenými filtrami (Whatman GF/B a Brandel Cell Harvester, Gaithersburg, Maryland, USA). Filtry sa dvakrát premyjú 5 ml ľadovo chladného Tris-HCl pufrá s hodnotou pH 7,5 a na scintilačnom počítachi Beckman LS 3801 sa uskutoční odpočítanie s pomocou 5 ml Ready-solv HP (Beckman). Nešpecifické väzby sa merajú po prídavku 10 μM 5-HT k reakčnej zmesi. Hodnoty viazania sa stanovujú počítačovou analýzou s použitím metódy nelineárnych

najmenších štvorcov (Munson a Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239 /1980/).

Stanoví sa tak afinita receptorov vyjadrená ako konštanta K_i v nM. 3-Dipropylamino-5-acetylchromán má hodnotu K_i 1,0 nM; 3-dipropylamino-5-karbamoylchromán má hodnotu K_i 3,1 nM; 3-dipropylamino-5-N-metylkarbamoylchromán má hodnotu K_i 3,3 nM; a 3-dipropylamino-5-(2-tienyl)karbonylchromán má hodnotu K_i 1,7 nM.

Tabuľka dokladá účinnosť rôznych derivátov aminochrománov na in vitro (3H)-8-OH-DPAT väzbu na homogenizáty krysieho kortexu - K_i hodnoty v nM.



R ³	R ¹	R ²	R ⁴	K _i (nM)
COCH ₃	n-propyl	n-propyl	H	1,00
COCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	1,60
COCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	0,30 (R)
COOCH ₃	i-propyl	n-propyl	H	0,32 (R)
CONH ₂	n-propyl	n-propyl	H	3,10
CONH ₂	i-propyl	n-propyl	H	1,70 (R)
CONH ₂	i-propyl	n-propyl	F	5,45 (R)
CONH ₂	c-butyl	c-butyl	F	0,60 (R)
CONH ₂	i-propyl	c-butyl	F	1,75 (R)
CONH ₂	c-butyl	c-pentyl	F	1,52 (R)
CONH ₂	n-propyl	c-pentyl	F	1,50 (R)
CONHCH ₃	n-propyl	n-propyl	H	3,30
CONHC ₂ H ₅	i-propyl	n-propyl	H	12,00
CONH-i-C ₃ H ₇	i-propyl	n-propyl	H	24,50
CONH-i-C ₃ H ₇	i-propyl	n-propyl	H	4,50 (R)
CONH-i-C ₃ H ₇	allyl	i-propyl	H	0,32 (R)
fenyl	n-propyl	n-propyl	H	1,63 (R)
tienyl	i-propyl	n-propyl	H	3,00 (R)
2-furán	i-propyl	n-propyl	H	3,00 (R)
5-izoxazol	i-propyl	n-propyl	H	0,15 (R)

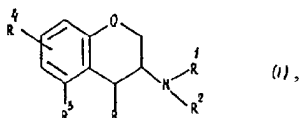
(R) znamená, že skúšaná zlúčenina je vo forme (R)-enantioméru, zatiaľ čo ostatné sú vo forme racemátu.

Priemyselná využiteľnosť

Chromanový derivát vhodný pre priemyselnú výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie ochorení centrálneho nervového systému, zvlášť na ošetrovanie depresie, stavov úzkosti, nechutenstva, senilnej demencie, migrény, Alzheimerovej choroby, hypertenzie, porúch termoregulácie, sexuálnych porúch a bolestí a porušení kardiovaskulárneho systému.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chromanový derivát všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R² znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkarylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej

časti, pričom arylovou časťou je fenyl, naftyl, bifenyl, furyl, pyryl, pyrimidyl alebo pyridyl,

R³ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorca SO₂CF₃, N₃, skupinu vzorca NR⁵R⁶, COR⁷, n-propylovú, izopropylovú, izopropenylovú alebo alylovú skupinu, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú buď

i) prípadne substituované aspoň jedným substituentom, ktorý je nezávisle zvolený z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylevej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

ii) sú kondenzované k dvom susediacim atómom uhlíka za vzniku takého kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylevej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka a alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

príčom R⁵ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R⁹ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo

R⁵ a R⁶ tvoria spolu päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

R⁷ predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm chlóru, atóm brómu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca NR⁸R⁹ alebo päťčlennú alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktorá prípadne

obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, a je prípadne substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylevou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo NR⁸R⁹ skupinou a

R⁸ a R⁹ znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré prípadne obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú prípadne substituované atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylevou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

R⁸ a R⁹ môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

a jeho enantiomér alebo soľ.

2. Chromanový derivát podľa nároku 1, kde R³ znamená skupinu vzorca NR⁵R⁶, COR⁷, päťčlennú cyklickú nenasýtenú alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, ktoré sú vymedzené v niektorom z uvedených nárokov, a sú buď

i) prípadne substituované aspoň jedným substituentom, nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylevej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

ii) sú kondenzované k dvom susediacim atómom uhlíka pri vzniku takého kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

pričom R⁷ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca NR⁸R⁹ alebo päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú prípadne substituované aspoň jedným atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka a R, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ a R⁹ majú význam uvedený v nároku 1, jeho enantiomér alebo farmaceuticky prijateľná soľ pre použitie v terapii.

3. Chrománový derivát podľa nároku 1 a 2, kde R¹ a R² sú rovnaké alebo rôzne a sú zvolené z atómov vodíka, n-propylovej, izopropylovej a cyklopropylovej skupiny.

4. Chrománový derivát podľa nároku 1 až 3, kde R³ znamená skupinu vzorca COR⁷.

5. Chrománový derivát podľa nároku 4, kde R⁷ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, furylovú skupinu alebo tienylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované atómom halogénu alebo skupinou vzorca NR⁸R⁹, kde R⁸ a R⁹ sú navzájom nezávislé a znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

6. Chrománový derivát podľa nároku 4, kde R a R⁴ znamenajú atóm vodíka, R¹ a R² predstavujú n-propylovú skupinu a R⁷ znamená metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú, cyklopropylovú, n-butylovú, izobutylovú, terc-butylovú, cyklobutylovú, tienylovú, furylovú alebo fenylovú skupinu, aminoskupinu, N-metylaminoskupinu, metoxy skupinu alebo fluórfenylovú skupinu.

7. Chrománový derivát podľa nároku 1 až 3, kde R³ predstavuje fenylovú, furylovú, tienylovú alebo fluórfenylovú skupinu.

8. Chrománový derivát podľa nároku 1 až 3, kde R³ predstavuje n-propylovú, izopropylovú, izopropenylovú alebo alylovú skupinu.

9. Chrománový derivát podľa nároku 1 až 5, 7 a 8, kde R⁴ predstavuje atóm halogénu v polohe 8.

10. Chrománový derivát podľa nároku 1, ktorým je 3-dipropylamino-5-acetylchromán, 3-dipropylamino-5-karbamoylchromán, 3-dipropylamino-5-N-metylkarbamoylchromán alebo 3-dipropylamino-5-(2-tienylkarbonyl)chromán.

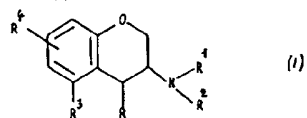
11. Chrománový derivát podľa nároku 1, kde R³ predstavuje skupinu vzorca CN, COOH, COCl, COBr, N₃ alebo SO₂CF₃ a R, R¹, R² a R⁴ majú význam vymedzený v nároku 1, jeho enantiomér alebo soľ.

12. Chrománový derivát podľa nároku 11, kde R¹ a R² sú rovnaké alebo rôzne a sú vybrané z atómu vodíka, n-propylovej, izopropylovej a cyklopropylovej skupiny.

13. Chrománový derivát podľa nároku 12, kde R a R⁴ predstavujú atómy vodíka, R¹ a R² znamenajú n-propylové skupiny a R³ predstavuje skupinu vzorca SO₂CF₃.

14. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie ochorenia centrálného nervového systému, zvlášť na ošetrovanie depresie, stavov úzkosti, nechutenstva, senilnej demencie, migrény, Alzheimerovej choroby, hypertenzie, porúch termoregulácie, sexuálnych porúch a bolesti a porušení kardio-

vaskulárneho systému, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje chrománový derivát všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R² znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkarylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom arylovou časťou je fenylyl, naftyl, bifenylyl, furylyl, pyryl, pyrimidyl alebo pyridyl,

R³ znamená kyanoskupinu, skupinu vzorca SO₂CF₃, N₃, skupinu vzorca NR⁸R⁹, COR⁷, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú buď

i) prípadne substituované aspoň jedným substituentom, ktorý je nezávisle zvolený z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

ii) sú kondenzované k dvom susediacim atómom uhlíka za vzniku takého kruhu, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom nezávisle zvoleným z atómov halogénu, kyanoskupiny, trifluórmetylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka a alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, pričom R⁵ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka a

R⁶ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo R⁵ a R⁶ tvoria spolu päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

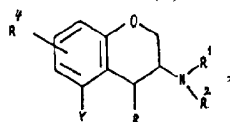
R⁷ predstavuje atóm vodíka, hydroxy skupinu, atóm chlóru, atóm brómu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca NR⁸R⁹ alebo päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktorá prípadne obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a je prípadne substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka a

R⁸ a R⁹ znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a sú prípadne substituované atómom halogénu, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo

R^8 a R^9 môžu spolu tvoriť päťčlenný alebo šesťčlenný kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, a jeho enantiomér alebo soľ.

15. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie ochorenia centrálneho nervového systému, zvlášť na ošetrovanie depresie, stavov úzkosti, nechutenstva, senilnej demencie, migrény, Alzheimerovej choroby, hypertenzie, porúch termoregulácie, sexuálnych porúch a bolestí a porušení kardiovaskulárneho systému, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 a R^9 majú význam vymedzený v niektorom z nárokov 3 až 10.

16. Spôsob výroby chrománového derivátu všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa a) zlúčenina všeobecného vzorca (II)

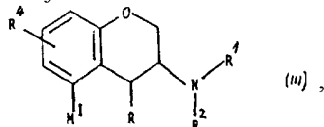


v ktorom

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu a R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I),

konverguje v katalytickom cykle s použitím prechodného kovu M s nulovým mocenstvom, ktorý sa oxidatívne aduje na aryl-Y-väzby, spracovaním s oxidom uhoľnatým, potom Z-H, kde Z predstavuje atóm chlóru, brómu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca OR^P , v ktorom R^P znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a najskôr vytvorený karbonylovaný o-aryl-kov-Y komplex, za vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca COZ, teda chrománového derivátu všeobecného vzorca (IA),

b) nechá reagovať v katalytickom cykle prechodný kov M^0 s nulovým mocenstvom, ktorý sa oxidatívne aduje na zlúčeninu vzorca Z-Y, kde Z znamená atóm chlóru alebo brómu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca OR^P , v ktorom R^P predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a Y znamená odštiepiteľnú skupinu, pôsobí oxidom uhoľnatým a potom aduje zlúčenina všeobecného vzorca (III)

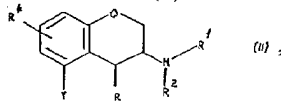


v ktorom

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I) a

M^1 predstavuje prechodný kov, pri vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje COZ, teda chrománového derivátu všeobecného vzorca (IA),

c) zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I) a

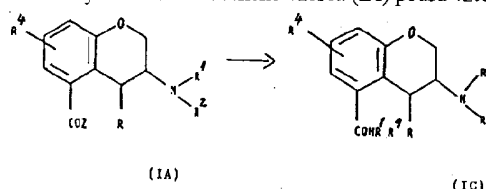
Y znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je skupina vzorca CO_2CF_3 alebo atóm halogénu,

prevedie pôsobením kyanidového činidla na chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje kyanoskupinu, teda chrománový derivát všeobecného vzorca (IB),

d) aminuje reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca HNR^8R^9 ,

v ktorom

R^8 a R^9 majú uvedené významy, chrománový derivát všeobecného vzorca (IA) podľa vzťahu



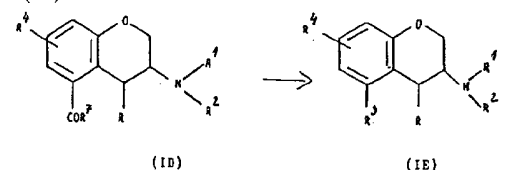
v ktorom

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I) a

Z predstavuje atóm chlóru, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca OR^P ,

kde R^P znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pri vzniku zodpovedajúceho amidu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca $CONR^8R^9$, teda chrománového derivátu všeobecného vzorca (IC),

e) podľa ďalej uvedeného vzťahu 5-karboxylyzlučenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca COR^7 , teda chrománový derivát všeobecného vzorca (ID)



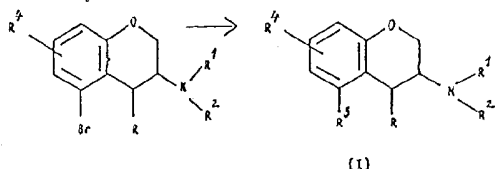
kde

R^3 predstavuje skupinu vzorca COR^7 , v ktorom R^7 znamená alkylovú, alkenylovú alebo arylovú skupinu a

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I),

podrobí Wittigovej reakcii s použitím dipolárneho reakčného činidla, pričom vznikne chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, teda chrománový derivát všeobecného vzorca (IE),

f) podľa ďalej uvedeného vzťahu substituuje 5-bromochrománový derivát všeobecného vzorca



kde

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I)

pôsobením trialkylcinového činidla v prítomnosti kovu s nulovým mocenstvom, napríklad Pd^0 , pri vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu, alebo v prítomnosti oxidu uhoľnatého, pri vzniku chrománového derivátu, kde R^3 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami

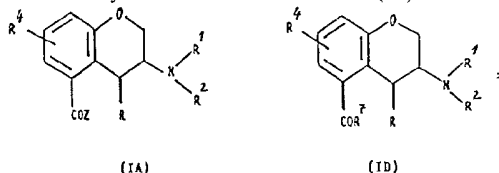
uhlíka alebo skupinu vzorca COR^7 , v ktorom R^7 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu,

g) 5-karboxychrománový derivát všeobecného vzorca (IA) sa podľa ďalej uvedeného vzťahu prevedie s použitím zlúčeniny vzorca



kde

R^7 má ďalej uvedený význam, na chrománový derivát všeobecného vzorca (II)

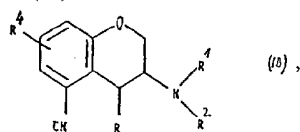


kde

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I) a

Z predstavuje atóm chlóru alebo brómu, pričom v chrománovom deriváte všeobecného vzorca (I) znamená R^3 skupinu vzorca COR^7 , kde R^7 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu, získa sa teda chrománový derivát všeobecného vzorca (II),

h) chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená kyanoskupinu, teda chrománový derivát všeobecného vzorca (IB)

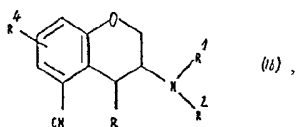


v ktorom

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I),

hydrolyzuje a podľa potreby sa potom spracuje s tionylhalogenidom na chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje skupinu vzorca COZ , kde Z znamená hydroxyskupinu, atóm chlóru alebo atóm brómu, teda chrománový derivát všeobecného vzorca (IA),

i) chrománový derivát všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje kyanoskupinu, teda chrománový derivát všeobecného vzorca (IB)

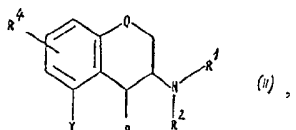


v ktorom

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I),

podrobí substituúnej reakcii spracovaním s organokovovým činidlom a potom sa hydrolyzuje pri vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 znamená skupinu vzorca COR^7 , kde R^7 predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu, teda pri vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (II),

j) zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu a

R , R^1 , R^2 a R^4 majú význam vymedzený pod všeobecným vzorcom (I),

konverguje reakciou s prechodovým kovom na ligandový komplex, ktorý sa podrobí oxidatívnej adícii spracovaním s trialkylarýlstananom alebo činidlom zahŕňajúcim kyselinu ortoboritú a príslušný aryl, pri vzniku chrománového derivátu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^3 predstavuje päťčlennú cyklickú nenasýtenú skupinu alebo šesťčlennú arylovú skupinu, ktoré môžu obsahovať jeden alebo 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, ktoré sú vymedzené v nároku 1, a sú buď substituované, alebo kondenzované ku dvom susediacim atómom uhlíka,

následne sa prípadne získaná zásada prevedie na adičnú soľ s kyselinou alebo získaná soľ prevedie na zásadu alebo na rozdielnu adičnú soľ s kyselinou alebo podľa potreby získaná izoména zmes sa rozdelí na čisté enantoméry.

Koniec dokumentu