



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75892 (13) C2

(51) МПК

C07D 311/22 (2006.01)

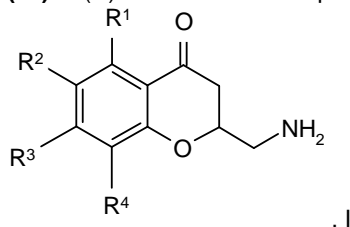
C07C 209/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХРОМАНОНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

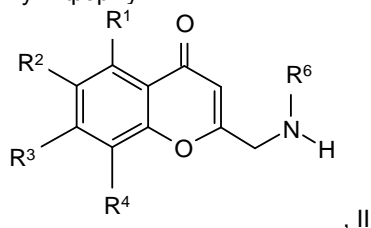
1

- (21) 2003042933
(22) 28.08.2001
(24) 15.06.2006
(86) РСТ/ЕР01/09900, 28.08.2001
(31) 100 44 091.6
(32) 07.09.2000
(33) DE
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Бокел Гейнз-Германн, DE, Мюрманн Крістоф, DE, Шмід Уші, DE
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE
(56) DE 19858341, А, 21.06.2000
DE 2611910, А, 22.09.1977
EP 0707007, А, 17.04.1996
(57) 1. (R)-2-амінометил-4-хроманону формули I



в якій
R¹-R⁴ означає H
та його солі.

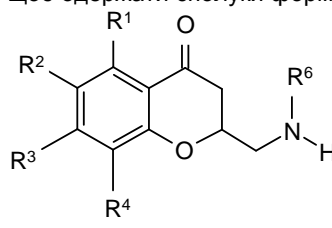
2. Сполуки формули I за п. 1, які застосовують як проміжні сполуки для синтезу медичних препаратів.
3. Сполуки формули I за п. 1, які застосовують як проміжні сполуки для синтезу медичних препаратів, які впливають на центральну нервову систему.
4. Спосіб одержання (R)-2-амінометил-4-хроманону формули I за п. 1 та його солей, який відрізняється тим, що за допомогою неацемічного хірального каталізатора, яким є комплекс перехідного металу, здійснюють гідрогенізацію сполуки формули II



2

в якій R¹, R², R³ і R⁴ відповідають значенням, наведеним у п. 1, і

R⁶ означає ацил, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, -CO-Ar або амінозахисну групу, щоб одержати сполуки формули III



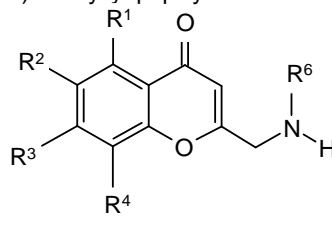
в якій радикали R¹-R⁶ відповідають наведеним вище значенням, і радикал R⁶ відщеплюють за умов кислотного середовища.

5. Спосіб одержання (R)-2-амінометил-4-хроманону формули I за п. 4, який відрізняється тим, що каталізатором є комплекс перехідного металу, що містить метал, вибраний з групи, що складається з родію, іридію, рутенію й паладію.

6. Спосіб одержання (R)-2-амінометил-4-хроманону формули I за п. 4, який відрізняється тим, що каталізатором є комплекс перехідного металу, в якому перехідний метал утворює комплекс з лігандом хірального дифосфіну.

7. Спосіб одержання (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]-хроману та його солей, який відрізняється тим, що

а) сполуку формули

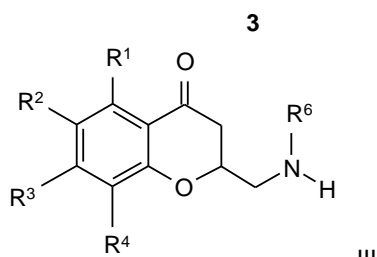


в якій R¹, R², R³ і R⁴ означають H, а R⁶ відповідає наведеним у п. 4 значенням, гідрогенізують за допомогою неацемічного хірального каталізатора, щоб одержати сполуку формули III

(13) C2

(11) 75892

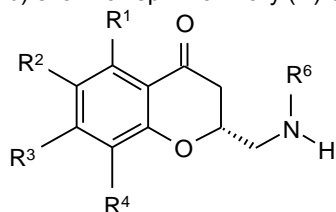
(19) UA



, III

в якій R¹-R⁶ відповідають наведеним вище значенням,

b) енантіомерично чисту (R)-сполуку формули IIIa

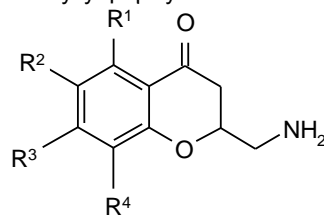


, IIIa

одержують кристалізацією з отриманої енантіомерично збагаченої суміші (R)- і (S)- сполук формули III, в якій R¹-R⁶ відповідають наведеним вище значенням,

c) радикал R⁶ видаляють з отриманої (R)- сполуки формули IIIa за умов кислотного середовища, в якій R¹-R⁶ відповідають наведеним вище значенням,

ням, щоб одержати енантіомерично чисту (R)-сполуку формули I

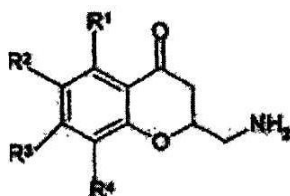


, I

в якій R¹, R², R³ і R⁴ означають H, або сіль цієї сполуки,

d) енантіомерично чисту (R)-сполуку формули I, в якій R¹-R⁴ означає H, відновлюють за звичайною методикою, щоб одержати (R)-амінометилхроман, е) отриманий (R)-(хроман-2-ілметил)амін перетворюють на його сіль з кислотним залишком, а останню перетворюють за відомою методикою на (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроман і, можливо, - на його сіль з кислотним залишком, крім того можна здійснювати виділення (R)-енантіомера з енантіомерично збагаченої (R,S)-суміші кристалізацією після етапу c) або після етапу d).

Винахід відноситься до похідних хроманону формули I



у якій

R¹-R⁴ кожний, незалежно один від одного означає, H, A, CN, Hal, OR⁵, COOR⁵, CF₃, OCF₃, NO₂, Ar, OAr, N(R⁵)₂ або CON(R⁵)₂,

R⁵ означає H або A,

A означає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

Ar означає феніл, що може бути незаміщеним або заміщеним A, OR⁵, CN, Hal, CF₃, OCF₃, NO₂ або N(R⁵)₂,

Hal означає F, Cl, Br або I, і їх солям.

Винахід відноситься також до оптично активних форм, рацематів, енантіомерів, гідратів і сольватів, наприклад, алкохолів їх сполук.

Аналогічні сполуки розкриті в EP 0707007.

Предмет винаходу полягає у виявленні нових сполук, що можна застосовувати, зокрема, у якості проміжних сполук у синтезі медичних препаратів.

Було виявлено, що сполуки формули I і їх солі є важливими проміжними сполуками для приготування медичних препаратів, в особливості - таких які впливають на центральну нервову систему.

Винахід відноситься до похідних хроманону формули I і їх солям.

Вище і нижче, радикали R¹, R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶ приймають значення, зазначені в описі формул I-III, якщо спеціально не обумовлено інше.

В приведених вище формулах A означає алкіл, що може бути лінійним або розгалуженим, і містить від 1 до 6, переважно 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. A означає переважно метил, крім того, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, сек-бутил або тер-бутил, крім того, також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл. A означає особливо переважно метил.

Ацил містить від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю. Ацил являє собою, зокрема, ацетил, пропіоніл або бутирил.

Ar означає феніл, що може бути не заміщеним або монозаміщеним, бізаміщеним або тризаміщеним A, CF₃, OR⁵, OCF₃, CN, NO₂, Hal або N(R⁵)₂, де R⁵ означає H або A, і A відповідає приведеному вище визначенню. Ar являє собою переважно феніл.

Hal являє собою переважно F, Cl або Br.

R¹, R², R³ і R⁴ кожний незалежно один від одного, означає, H, A, CN, Hal, OR⁵, COOR⁵, CF₃, OCF₃, NO₂, Ar, OAr, N(R⁵)₂ або CON(R⁵)₂, де A, Hal, Ar і R⁵ відповідають приведеним вище значенням. R¹ переважно означає H. R² особливо переважно означає H. R³ переважно означає H. R⁴ переважно означає H.

R^6 означає ацил, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, $-\text{CO}-\text{Ar}$ або амінозахисну групу, де ацил і Ar відповідають приведеним раніше значенням. R^6 являє собою особливо переважно ацил.

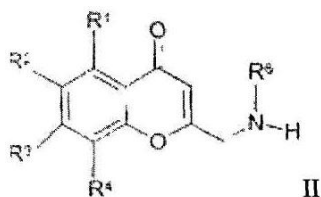
Термін "амінозахисна група" у загальному випадку, відомий, і відноситься до груп, які придатні для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій. Типовими прикладами таких груп є, зокрема, незаміщена або заміщена ацильна, арильна, аралкоксиметильна або аралкильна групи. Оскільки амінозахисні групи видаляють після проведення потрібної реакції (або послідовності реакцій), їх тип і розмір не мають істотного значення, однак, перевага віддається таким групам, що містять 1-20 атомів вуглецю, особливо 1-8 атомів вуглецю. У зв'язку з даним способом термін "ацильна група" варто розуміти в самому широкому змісті. Він охоплює ацильні групи, добути з аліфатичних, араліфатичних, аліциклічних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфонових кислот і, зокрема, алкоксикарбонільну, алкенілоксикарбонільну, арилоксикарбонільну і особливо - аралкоксикарбонільну групи. Прикладами ацильних груп цього типу є алканойл, такий, як ацетил, пропіоніл і бутирил; аралканойл, такий, як фенілацетил, ароїл, такий, як бензоїл або толуїл, арилокси-алканойл, такий, як феноксиацетил; алкоксикарбоніл, такий, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, БОС або 2-іод-етоксикарбоніл, алкенілоксикарбоніл, такий, як алілоксикарбоніл (Алос), аралкоксикарбоніл, такий, як СВЗ (синонімічний Z), 4-метоксибензилоксикарбоніл (МОЗ), 4-нітробензилоксикарбоніл або 9-фторенілметоксикарбоніл (Fмос), 2-(фенілсульфоніл)-етоксикарбоніл; триметилсилілетоксикарбоніл (Теос), або арилсульфоніл, такий, як 4-метокси-2,3,6-триметилфенілсульфоніл (Mtr). Переважними амінозахисними групами є БОС, Fмос і Алос, крім того, СВЗ, бензил і ацетил. Особливо переважними захисними групами є БОС і Fмос.

Сполуки формули I можуть мати один або більше хіральних центрів, і, відповідно, можуть зустрічатися в різноманітних стереоізомерних формах. Формула I може охоплювати усі ці форми.

Особливо переважними сполуками формули I є такі:

- 2-амінометил-4-хроманон,
- (R)-2-амінометил-4-хроманон,
- (S)-2-амінометил-4-хроманон, і їх солі.

Винахід відноситься, крім того, до способу одержання похідних хроманону формули I за пунктом 1 і їх солей, який відрізняється тим, що за допомогою нерацемічного хірального каталізатора здійснює гідрогенізацію сполуки формули II

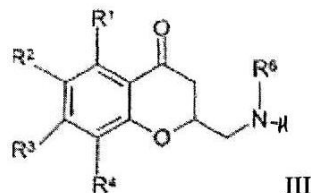


II

в якій

R^1 , R^2 , R^3 і R^4 відповідають значенням, приведеним в пункті 1, і

R^6 означає ацил, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, $-\text{CO}-\text{Ar}$ або аміно-захисну групу, щоб одержати сполуку формули III



III

в якій радикали R^1 - R^6 відповідають приведеним вище значенням, і радикал R^6 відщеплюють.

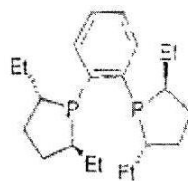
Зокрема, було виявлено, що гідрогенізація (2-ацетиламінометил)хроман-4-ону з різноманітними нерацемічними хіральними комплексами родій/дифосфін дає енантіомерично збагачений (2-ацетиламінометил)хроман-4-он, і в той ж час ацетильову групу можна відщепити для попередження рацемізації.

Винахід відноситься також до способу одержання похідних хроманону формули I, що відрізняється тим, що нерацемічним хіральним каталізатором є комплекс перехідного металу.

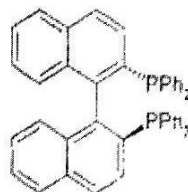
Каталізатором є особливо переважно комплекс перехідного металу, що містить метал, обраний із групи, що складає родій, іридій, рутеній і паладій.

Винахід відноситься, крім того, до способу одержання похідних хроманону формули I, що відрізняється тим, що каталізатором є комплекс перехідного металу, у якому перехідний метал утворює комплекс із лігандом хірального дифосфіну.

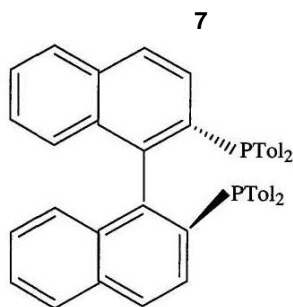
Як приклад, можна вказати наступні ліганди: (S)-EtDuphos:



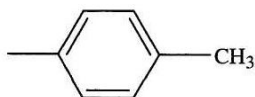
(S)-BINAP:



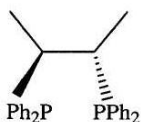
(S)-ToIBINAP:



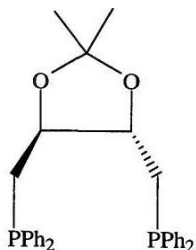
де Tol означає



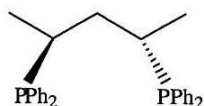
(S, S)-Chiraphos:



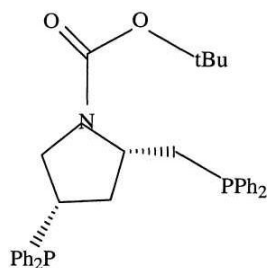
(S, S)-DIOP:



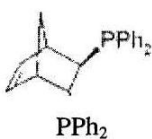
(S, S)-Skewphos (BDPP):



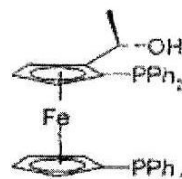
(S,S)-BPPM



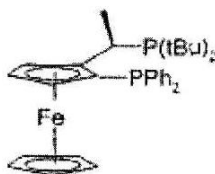
(R,R)-Norphos:



(S,R)-BPPFOH:



(S,R)-PFctBu:



У залежності від вибору (R) або (S)-енантіомера ліганда в каталізаторі, з надлишком одержують (R)- або (S)-енантіомери.

Попередниками хіральних лігандів є такі сполуки, як, наприклад, $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ (циклооктадієнілпродію трифлат, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ або $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}]_2$.

Сполуки формули I, а також первісні матеріали для їх одержання, можливо, крім того, приготувати за допомогою відомих хімічних реакцій, що описані в літературі (наприклад, в класичних роботах, таких, як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), при суворому дотриманні реакційних умов, що відомі і придатні для проведення заданих реакцій. З цією метою можливо також використовувати їх варіанти, що самі по собі відомі, але тут конкретно не зазначені.

Якщо це бажано, вихідні матеріали можна одержати безпосередньо в реакторі таким чином, щоб, не виділяючи їх із реакційної суміші відразу проводити їх наступне перетворення в сполуки формули I.

Деякі з сполук формули II відомі; невідомі сполуки можна легко приготувати за аналогією з методиками одержання відомих сполук. Перетворення сполук формули II у сполуки формули I здійснюють у відповідності зі способом за даним винаходом, із використанням газоподібного водню і за допомогою нерацемічного хірального каталізатора в інертному розчиннику, такому, як, наприклад, метанол або етанол, з наступним видаленням радикала R^6 без рацемізації, як зазначено вище.

Прикладами придатних інертних розчинників є вуглеводні, такі, як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол, хлоровані вуглеводні, такі, як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі, як ізопропанол, n-пропанол, n-бутанол або трет-бутанол; ефіри, такі, як діетиловий ефір, диізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (THF) або діоксан; гліколеві ефіри, такі, як етиленгліколь монометиловий або моноетиловий ефір або етиленгліколь диметиловий ефір (диглим); кетони, такі, як ацетон або бутанон; амід, такі, як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (DMF); нітрили, такі, як ацетонітрил; ефіри, такі, як етилацетат і, якщо це бажано, також суміші зазначених розчинників

один з одним або їх суміші з водою.

Час реакції в енантіоселективній гідрогенізації складає від декількох хвилин до 14 днів, в залежності від використовуваних умов, а температуру реакції вибирають з інтервалу між 0 і 150°, звичайно між 20 і 130°.

Відношення каталізатор/носії звичайно знаходиться в діапазоні від 1:100000 до 1:10, особливо переважно від 1:10000 до 1:100. У цих випадках час реакції складає, наприклад, від 3 до 20 годин. Гідрогенізацію проводять при тиску водню 1-200 бар, переважно при 3-100 бар.

Видалення радикала R^6 без рацемізації, якщо R^6 представляє собою ацил, здійснюють, наприклад, із використанням NaOH або KOH в воді, сумішах вода/діоксан або з використанням водного розчину соляної кислоти при температурах між 0 і 100°.

Вивільнення сполук формули I із їх функціональних похідних, тобто видалення радикала R^6 , коли R^6 являє собою амінозахисну групу, здійснюють за методиками, які описані в літературі для відповідних захисних груп [наприклад, T.W. Greene, R.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2nd Edn., Wiley, New York, 1991 або P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1st Edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994]. Крім того, можна використовувати їх варіанти, що самі по собі відомі, але тут докладніше не згадані.

Основу формули I можна перетворити в асоційовану сіль із кислотним залишком, наприклад, в реакції еквівалентних кількостей основи і кислоти в інертному розчиннику, такому, як етанол, із наступним випарюванням. Придатними кислотами для цієї реакції є, зокрема, такі, що дають фізіологічно прийнятні солі. Отже, можливо використовувати неорганічні кислоти, наприклад, сірчану кислоту, азотну кислоту, гідрогалогеніди кислоти, такі, як соляна кислота або бромистоводнева кислота, фосфорні кислоти, такі, як ортофосфорна кислота, або сульфамінова кислота, крім того, органічні кислоти, особливо аліфатичні, аліциклічні, ароматичні, ароматичні або гетероциклічні моноосновні або поліосновні карбонові, сульфонові або сірчані кислоти, наприклад, мурашину кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, триметилоцтову кислоту, діетилоцтову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, пімелинову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, молочну кислоту, винну кислоту, яблучну кислоту, лимонну кислоту, глюконову кислоту, аскорбінову кислоту, ніотинову кислоту, ізоніотинову кислоту, метан- або етансульфонову кислоту, етандисульфонову кислоту, 2-гідроксиетансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту, нафталінмоно- і -дисульфонові кислоти, і лаурилсульфонову кислоту. Солі з фізіологічно неприйнятними кислотами, наприклад, пікрати, можна використовувати для виділення і/або очищення сполук формули I.

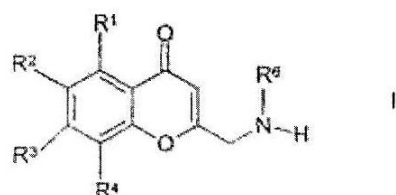
З іншого боку, сполуки формули I можна перетворювати у відповідні солі металів, зокрема - у солі лужних або лужноземельних металів, або у відповідні солі амонію, за допомогою основ (наприклад, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або карбонату калію).

Винахід, крім того, відноситься до застосування сполук формули I у якості проміжних сполук для синтезу медичних препаратів. Відповідні медичні препарати, які переважно роблять вплив на центральну нервову систему, описані, наприклад, в EP 0707007.

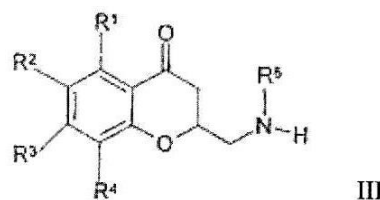
Отже, винахід відноситься, зокрема, до способу застосування сполук формули I по пункту I у синтезі

(R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману і його солей, який відрізняється тим, що

а) за допомогою нерацемічного хірального каталізатора проводять гідрогенізацію сполуки формули II



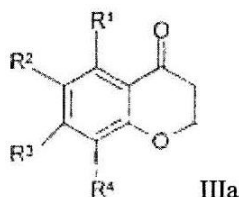
у якій R^1 , R^2 , R^3 і R^4 означають H, а R^6 відповідає визначенню, приведенному в пункті 4, щоб одержати сполуку формули III



в якій радикали R^1 - R^6 відповідають приведеному вище значенням.

тим, що

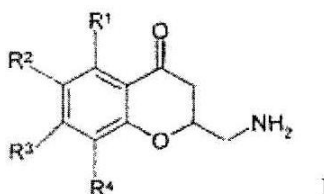
b) енантіомерично чисту (R)-сполуку формули IIIa



одержують кристалізацією з отриманої енантіомерично збагаченої суміші (R)- і (S)- сполук формули III, у якій R^1 - R^6 відповідають приведеному вище значенням,

тим, що

c) радикал R^6 видаляють з отриманої (R)-сполуки формули IIIa, у котрій R^1 - R^6 відповідає приведеному вище значенням, щоб одержати енантіомерично чисту (R)-сполуку формули I



в якій R^1 , R^2 , R^3 і R^4 означають H, або сіль цієї сполуки,

тим, що d) енантіомерично чисту (R)-сполуку формули I, у якій R^1 - R^4 означають H, відновлюють за звичайною методикою, щоб одержати (R)-амінометилхроман,

тому, що е) отриманий (R)-хроман-2-ілметил)амін перетворюють у його сіль із кислотним залишком, а останню перетворюють за відомою методикою в (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]-хроман і можливо - у його сіль із кислотним залишком, крім того, можна здійснювати виділення (R)-енантіомеру з енантіомерично збагаченої [R,S]-суміші кристалізацією після етапу с) або після етапу d).

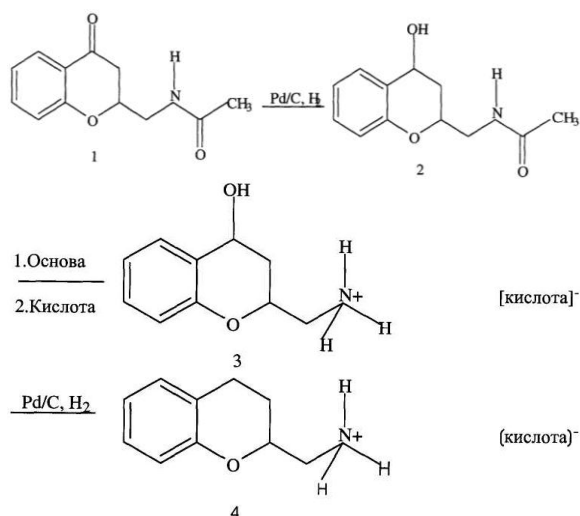
Винахід відноситься, крім того, до застосування сполук формули I у якості проміжних сполук для синтезу медичних препаратів, що впливають на центральну нервову систему.

Карбонільну групу сполук формули I за даним винаходом можна відновлювати для одержання відповідних похідних хроманону формули I реакцією відновлення Wolff-Kishner [наприклад, Paradkar, M. V. і ін. у J. Chem. Res., Synop. 1998, 6, 318-319] при стандартних реакційних умовах або гідрогенізацією із використанням каталізатора з благородного металу [наприклад, R.M. Rylander, Hydrogenation Methods, Best Synthetic Methods, Academic Press, 1985] при стандартних реакційних умовах.

(R)-(хроман-2-ілметил)амін, синтезований із сполуки формули I за даним винаходом, у якому R^1 - R^4 означають H, в реакції відновлення Wolff-Kishner або гідрогенізацією з використанням каталізатора з благородного металу, перетворюють у його сіль із кислотним залишком за описаною вище методикою, а цю сіль можна за відомою методикою перетворити в (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридил-метиламінометил]хроман [літ.: EP 0707007].

Аналогічним чином, (Хроман-2-ілметил)амін можна одержувати із сполуки формули III, у якій R^1 - R^4 означають H, відповідно до послідовності реакцій 1:

Послідовність реакцій 1:



Починаючи від сполуки N-(4-оксохроман-2-

ілметил)ацетамід I, карбонільну групу гідрогенізують до гідроксильної групи з використанням каталізатора із благородного металу, наприклад, із використанням Pd на вугіллі (вологість 50%), щоб одержати сполуку N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід 2. Ацетилову групу відщеплюють за допомогою основи, наприклад, гідроксиду натрію. Додавання кислоти призводить до одержання солі з кислотним залишком 3 2-амінометилхроман-4-олу. Подальша гідрогенізація з використанням каталізатора з благородного металу дозволяє одержати сіль із кислотним залишком 4 2-амінометилхроману.

Реакція енантіомерично чистих сполук, тобто реакція (R)-N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду, із воднем при каталізаторі з благородного металу дає (R)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід. Наступне видалення ацетилової групи дає (R)-2-амінометилхроман-4-ол і, у залежності від обробки, його солі. Відновлення у присутності каталізатора із благородного металу дає (R)-2-амінометилхроман, і, в залежності від обробки, його солі. Аналогічними проміжними сполуками в реакції (S)-N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду є (S)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід і (S)-2-амінометилхроман-4-ол.

Крім того, винахід відноситься до сполук

- a) N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід,
- b) 2-амінометилхроман-4-ол,
- c) (R)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід,
- d) (R)-2-амінометилхроман-4-ол,
- e) (S)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетамід

і

- f) (S)-2-амінометилхроман-4-ол.

Винахід відноситься, крім того, до застосування описаних вище сполук від) а) до f) в синтезі (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману та його солей.

Крім того, можна одержувати (R/S)-2-амінометилхроман і його солі в енантіомерично чистому вигляді або у вигляді рацемата, безпосередньо в одній реакційній судині, із N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду, за допомогою відщеплення аміду з наступним відновленням.

Вище і нижче всі температури зазначені в С°. У представлених нижче прикладах, термін "звичайна обробка" означає, що, при необхідності, додають воду, якщо буде потрібно, та доводять рН до значень від 2 до 10, у залежності від складу кінцевого продукту, суміш екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, розділяють фази, органічну фазу висушують над сульфатом натрію і випарюють, а продукт очищають хроматографією на силікагелі і/або кристалізацією. Значення R_f дані на силікагелі.

Приклад 1:

(1) 35,1г N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду суспендували у 90мл толуолу, і в інертних умовах додали 1,6мл 10 мілімолярного розчину, що складає з [Rh((S)-ToIBINAP)(COD)Cl] у толуолі. Цю суспензію гідрогенізували в автоклаві при тиску водню 100 бар і температурі 100°C. Через 12 годин одержали енантіомерично чистий (>99% її) (R)-N-(4-оксохроман-ілметил)ацетамід шляхом його кристалізації в результаті охолодження до кімнатної температури. Потім висушування одер-

жали 31,04г (R)-N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду.

2) 3,7г гідроксиду натрію розчинили в 80мл води. Після додавання 10,13г (R)-N-(4-оксохроман-2-шметил)ацетаміду, суміш дефлегмували протягом 20 годин. Після охолодження, водяну фазу тричі екстрагували ефіром МТВ (метил трет-бутиловий ефір), і зробили відгін розчинника при зниженому тиску. Осад помістили у 50мл етанолу і додали 4,7мл 37% HCl. Випавший осад (R)-2-амінометилхроман-4-ону гідрохлориду відфільтрували і висушили. Вихід 9,55г.

Приклад 2:

Одержання (R)-2-амінометилхроману з (R)-2-амінометил-хроман-4-ону гідрохлориду для наступного синтезу (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману і його солей здійснювали за методикою, описаною в EP 0707007:

9,55г (R)-2-амінометилхроман-4-ону гідрохлориду гідрогенізували при 50°C і тиску водню 7 бар а присутності 950мг 5% Pd/вугілля (вологість 50%) в 100мл метанолу, щоб одержати (R)-2-амінометилхроман. Гарячий відфільтрований розчин випарили до 50мл і охолодили, продукт (R)-2-амінометилхроман, що випав в осад, відфільтрували і висушили (вихід: 8,04г).

Приклад 3:

Альтернативний синтез для одержання (R)-2-амінометилхроману з N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду для наступного синтезу (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману і його солей здійснювали за методикою, описаною в EP 0707007:

(1) 20,9г N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду розчинили в 70мл толуолу при 70°C і проводили

гідрогенізацію протягом 15 годин при 70°C і тиску водню 3 бар в присутності 2г 5% Pd/вугілля (вологість 50%). Теплий гідрогенізований розчин відфільтрували, і при -10°C кристалізували сполуку (R)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетаміду. Висушування дало 19г (R)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетаміду.

(2) 18,99г (R)-N-(4-гідроксихроман-2-ілметил)ацетаміду і 7,5г гідроксиду натрію витримували при температурі дефлегмації протягом 15 годин у 150мл води. Потім продукт екстрагували ефіром МТВ, розчин випарили й осад помістили в 80мл етанолу. Після додавання 10мл 37% HCl, гідрохлорид (R)-2-амінометилхроман-4-олу випав в осад. Висушування забезпечує вихід 19,26г.

(3) 19,2г (R)-2-амінометилхроман-4-олу гідрохлориду розчинили в 300мл метанолу, і гідрогенізували при 50°C і 7 бар в присутності 2г 5% Pd/вугілля (вологість 50%). Після фільтрації і випарювання фільтрату, кристалізується (R)-2-амінометилхроман (вихід 15,5г).

Приклад 4:

Синтез в одному реакторі для одержання (R)-2-амінометилхроману з N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду для наступного синтезу (R)-2-[5-(4-фторфеніл)-3-піридилметиламінометил]хроману і його солей здійснювали за методикою, описаною в EP 0707007:

100мл 5,8M HCl додали до 7,85г N-(4-оксохроман-2-ілметил)ацетаміду і 1,0г 5% Pd/вугілля (вологість 50%), і суміш витримували в автоклаві при температурі 110°C на протязі 24 годин. Потім суміш остудили до 50°C, і інжектували водень до 3 бар. Гідрогенізація була завершена через 16 годин, і, після фільтрації і кристалізації, виділили 4,1г (R)-2-амінометилхроману.