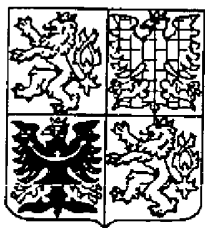


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 754-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 515/04

C 07 D 487/04

A 61 K 31/53

A 61 K 31/415

(22) 12.03.96

(32) 13.03.95

(31) 95/9502863

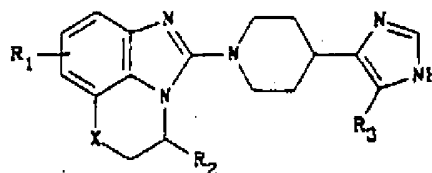
(33) FR

(40) 16.10.96

(71) SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Even Luc, Paris, FR;
Jegham Samir, Argenteuil, FR;
Defosse Gérard, Paris, FR;
Aletu Michel, Paris, FR;

(54) Piperidinové deriváty, způsob jejich přípravy,
tyto deriváty jako léčiva a farmaceutické
kompozice tyto deriváty obsahující



I

(57) Piperidinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku nebo methylovou skupinu, R₁ znamená atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu, methoxy-skupinu nebo amino-skupinu a R₂ a R₃ nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu. Uvedené deriváty mají terapeutické použití.

12

18123
00310

12. III. 96

PŘÍL.
PROSTRAJEN
KLASIFIKACE

Piperidinové deriváty, způsob jejich přípravy, tyto deriváty jako léčiva a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

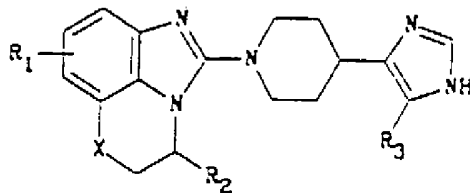
Oblast techniky

Vynález se týká piperidinových derivátů, způsobu jejich přípravy a jejich terapeutického použití.

Podstata vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci

I



(I)

ve kterém

- X znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,
 R₁ znamená atom chloru nebo atom fluoru nebo methylovou skupinu, methoxy-skupinu nebo amino-skupinu a
 R₂ a R₃ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku a R₁ se nachází na kruhu v poloze 8.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou (S)-8-fluor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin a (S)-8-fluor-4-methyl-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin.

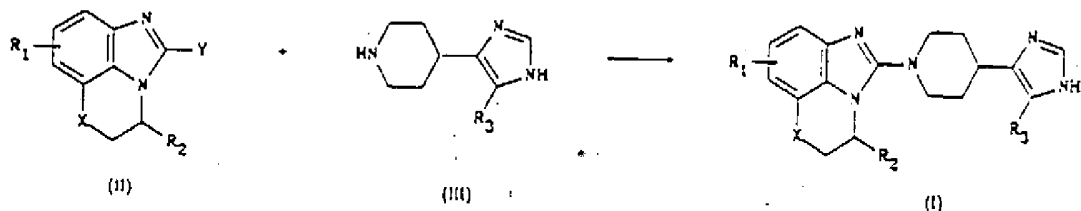
Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat ve formě volných bází nebo ve formě adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Některé sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrický uhlíkový atom a mohou tedy existovat ve formě enantiomerů. Tyto čisté enantiomery nebo ve formě směsí, včetně racemických směsí rovněž tvoří součást vynálezu.

Mesomerní formy sloučenin obecného vzorce I tvoří rovněž součást vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X, R₁ a R₂ mají významy uvedené v souvislosti s obecným vzorcem I a Y znamená atom halogenu; zejména atom chloru, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém R₃ má význam definovaný v souvislosti s obecným vzorcem I, podle následujícího reakčního schématu 1.

Reakční schéma 1

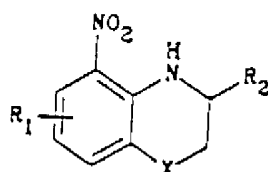


Výchozí sloučeniny jsou komerčně dostupné nebo jsou popsány v literatuře nebo mohou být připraveny způsoby, které jsou popsány v literatuře nebo které jsou pro odborníka známy.

Takto je sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R_3 znamená atom vodíku, popsána v Arch. Pharmaz., 306 (12), 934-942 (1973).

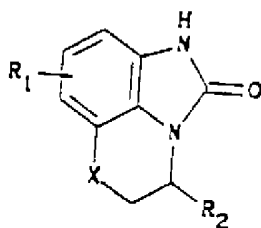
Sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R_3 znamená methylovou skupinu, může být připravena způsobem popsaným v evropské patentové přihlášce 0507650.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Z znamená atom chloru a X , R_1 a R_2 mají významy uvedené v souvislosti s obecným vzorcem I, mohou být připraveny redukcí sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

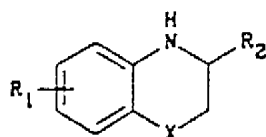
a následnou reakcí s močovinou a reakcí takto získané sloučeniny obecného vzorce V



(V)

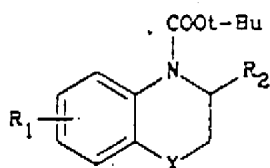
s fosforylchloridem.

Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



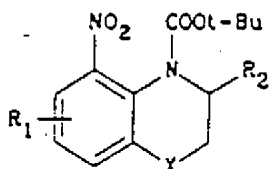
(VI)

s bis(1,1-dimethylethyl)dikarbonátem, nitrací sloučeniny obecného vzorce VII



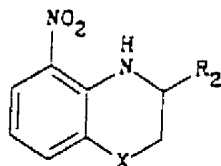
(VII)

a hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

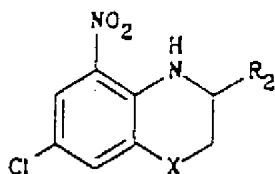
Některé sloučeniny obecného vzorce IV mohou být rovněž připraveny ze sloučeniny obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém X a R_2 mají významy uvedené v souvislosti s obecným vzorcem I.

Zejména sloučeniny obecného vzorce IVa



(IVa)

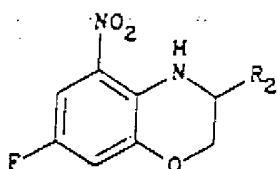
mohou být připraveny chlorací sloučenin obecného vzorce IX.

Příprava sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R_2 znamená methylovou skupinu a X znamená atom kyslíku, je popsána v evropské patentové přihlášce 0646333.

Sloučenina obecného vzorce IX, ve kterém R_2 znamená atom vodíku a X znamená atom kyslíku, může být připravena

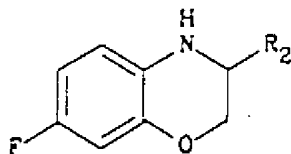
analogickým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce IVb



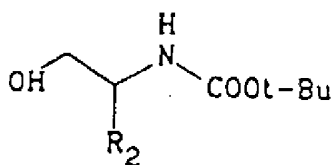
(IVb)

ve kterém R₂ má význam uvedený v souvislosti s obecným vzorcem I, mohou být rovněž připraveny nitrační sloučeniny obecného vzorce X



(X)

Sloučeniny obecného vzorce X se připraví cyklizací 2-brom-5-fluorfenolu se sloučeninou obecného vzorce XI



(XI)

V následující části popisu bude vynález blíže popsán za použití konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak nemězí rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků. Chemické struktury sloučenin připravených v rámci těchto příkladů byly potvrzeny výsledky elementárních mikroanalýz a nukleárními magnetickorezonančními spektry. Poměry x:y odpovídají poměru kyselina:báze. Čísla uvedená v závorkách v záhlaví jednotlivých příkladů odpovídají číslům pod kterými jsou sloučeniny připravené v těchto příkladech uvedeny v dále zařazené tabulce, ve které jsou uvedeny chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(sloučenina č.1)

(S)-8-Chlor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin

1.1. (S)-Chlor-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

5,82 g (0,030 molu) (S)-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu se rozpustí při teplotě 45 °C v kyselině octové. K získanému roztoku se rychle přidá 5,16 g (0,038 molu) N-chlorsukcinimidu a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 50 °C, načež se nalije do vody a třikrát extrahuje diethyletherem. Organické fáze se sloučí, promyjí vodou a potom vodným roztokem hydroxidu sodného, načež se vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Získá se 6,7 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 95 °C.

1.2. (S)-3-Chlor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-
/1,4/benzoxazin-2(1H)-on

Do Parrový aparatury se zavede suspenze 8,9 g (0,039 molu) (S)-7-chlor-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu ve 250 ml ethanolu a katalytické množství Raneyova niklu. Tato směs se potom hydrogenuje po dobu 2 hodin při okolní teplotě a za tlaku 70 kPa. Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje a promyje na filtru ethanolem. Filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu.

K takto získanému zbytku se přidá 3,4 g (0,056 molu) močoviny a získaná směs se zahřívá na olejové lázni na teplotu 170 až 180 po dobu jedné hodiny. Získaný pevný podíl se vyjme směsí vody a diethyletheru v objemovém poměru 50:50, vyloučená sraženina se odstředí, promyje diethyletherem a potom vodou a vysuší za vakua nad oxidem fosforečným. Získá se 6,3 g produktu, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 97:3. Získá se 5,2 g požadované sloučeniny.

1.3. (S)-2,8-Dichlor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]//1,4/benzoxazin

Na 5,2 g (0,023 molu) (S)-8-chlor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]//1,4/benzoxazin-2(1H)-onu se nalije 100 ml fosforylchloridu. Získaná směs se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří k suchu a zbytek se vyjme ledovou vodou a potom koncentrovaným roztokem amoniaku. Po extrakci diethyletherem se organické fáze sloučí, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením k suchu.

Získá se 4,5 g pevného zbytku, který se potom přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 97:3.

Získá se 4,1 g požadované sloučeniny ve formě oleje.

1.4. (S)-8-Chlor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de/-/1,4/benzoxazin

Směs 1,35 g (0,0082 molu) 4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidinu, 1 g (0,0041 molu) (S)-2,8-dichlor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu a 4,5 ml isoamylalkoholu se zahřívá za míchání po dobu 12 hodin na teplotu 120 °C. Reakční směs se potom zbaví rozpouštědla odpařením k suchu a zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 95:5:0,5.

Po rekrystalizaci z acetonu se získá 0,7 g požadované sloučeniny ve formě báze.

Teplota tání: 208 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -23,8^\circ$ (c = 0,01, methanol).

Příklad 2

(sloučenina č.2)

(S)-8-Chlor-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin

Ze směsi (S)-2,8-dichlor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu a 4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinu se za podmínek uvedených v příkladu 1.4. získá po rekrystalizaci z acetonu 0,6 g požadované sloučeniny ve formě báze.

Teplota tání: 215 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -3,7^\circ$ (c=0,01, methanol).

Příklad 3

(sloučenina č.5)

8-Fluor-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]chinolin

3.1. 1,1-Dimethylethyl-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-karboxylát

Směs 16,5 g (0,1 molu) 6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu a 32 g (0,146 molu) bis(1,1-dimethylethyl)dikarbonátu ve 100 ml tetrahydrofuranu se zahřívá po dobu 3 dnů na teplotu 60 °C. Rozpouštědlo se potom odpaří k suchu a zbylé množství dikarbonátu se odežene za podtlaku dosaženého lopatkovým čerpadlem. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10. Získá se 24,5 g požadované sloučeniny ve formě oleje.

3.2. 1,1-Dimethylethyl-6-fluor-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-karboxylát

Roztok 18,4 g (0,0697 molu) 1,1-dimethylethyl-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-karboxylátu a 13,8 ml bezvodého N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu ve 350 ml bezvodého diethyletheru se ochladí na teplotu -78 °C. Potom se k takto ochlazenému roztoku přidá v průběhu 30 minut 64,2 ml 1,3N roztoku sek.butyljodidu ve směsi cyklohexanu a pentanu. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78 °C, načež se k ní přidá 12,3 g (0,103 molu) isobutylnitratu. Reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě -70 °C, načež se neutralizuje nalitím do ledové vody. Směs se extrahuje diethyletherem, organické fáze se sloučí, promyjí vodou, vysuší, načež se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 10:90. Získá se 8,1 g požadované sloučeniny.

3.3. 6-Fluor-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Směs 8,6 g (0,0261 molu) 1,1-dimethylethyl-6-fluor-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-karboxylátu, 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 20 ml toluenu a 30 ml vody se zahřívá po dobu jednoho dne na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ponechá vychladnout na okolní teplotu, dekantuje se a extrahuje toluenem. Organické fáze se sloučí, promyjí vodou, vysuší a potom zbaví rozpouštědla odpařením k suchu.

Získá se 5,6 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 56 °C.

3.4. 8-Fluor-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-chinolin-2(1H)-on

Do Parrovy aparatury se zavede suspenze 5,5 g (0,026 molu) 6-fluor-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu ve 150 ml ethanolu a katalytické množství Raneyova niklu, načež se tato směs hydrogenuje po dobu jedné hodiny při okolní teplotě za tlaku 0,21 MPa. Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje, promyje na filtru ethanolem a filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Ke zbytku se potom přidá 2,6 g (0,043 molu) močoviny a směs se zahřívá na olejové lázni mající teplotu 175 °C po dobu 1,5 hodiny. Získaný pevný zbytek se vyjme směsí vody a diethyletheru v objemovém poměru 50:50, načež se vyloučená sraženina odstředí, promyje diethyletherem a vodou a vysuší nad oxidem fosforečným.

Získá se 4,2 g požadované sloučeniny.

3.5. 2-Chlor-8-fluor-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]chinolin

Na 4,2 g (0,02 molu) 8-fluor-4-methyl-5,6-dihydro-

4H-imidazo/4,5,1-ij/chinolin-2(1H)-onu se nalije 100 ml fosforylchloridu a získaná směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří k suchu a zbytek se vyjme ledovou vodou a potom koncentrovaným roztokem amoniaku. Po extrakci diethyl-etherem se organické frakce sloučí, vysuší a potom zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 70:30. Získá se 2,4 g požadované sloučeniny.
Teplota tání: 80 °C.

3.6. 8-Fluor-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo/4,5,1-ij/chinolin.

Směs 0,94 g (0,00625 molu) 4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinu, 0,7 g (0,0031 molu) 2-chlor-8-fluor-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo/4,5,1-ij/chinolinu a 3,5 ml isoamylalkoholu se zahřívá za míchání na teplotu 120 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří k suchu a zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 95:5:0,5.
Po rekrystalizaci z acetonu se získá 0,85 g požadované sloučeniny ve formě báze.
Teplota tání: 175-177 °C.

Příklad 4

(sloučenina č.6)

8-Fluor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-5,6-dihydro-4H-imidazo/4,5,1-ij/chinolin

Z 0,7 g (0,0031 molu) 2-chlor-8-fluor-4-methyl-5,6-dihydro-4H-imidazo/4,5,1-ij/chinolinu a 1 g (0,00623 molu)

4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidinu se za podmínek popsaných v příkladu 3.6. získá po rekrystalizaci z acetonu 0,7 g požadovaného produktu ve formě báze.

Teplota tání: 255 °C.

Příklad 5

(sloučenina č.8)

(S)-4-Methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-8-amin

5.1. (S)-5,7-Dinitro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

7,7 g (0,04 molu) (S)-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu se rozpustí při teplotě 60 °C ve 176 ml kyseliny octové. K takto získanému roztoku se potom po kapkách přidá 2,8 ml (0,044 molu) kyseliny dusičné a reakční směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě 60 °C, načež se k ní přidá 176 ml vody. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a vyloučená sraženina se odstředí, promyje vodou a vysuší za vakua.

Získá se 8,13 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 170 °C.

5.2. (S)-3-Methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin

7,63 g (0,032 molu) (S)-5,7-dinitro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu se zahřeje na teplotu 50 °C, načež se po kapkách přidá roztok 30,52 g (0,391 molu) sulfidu sodného a 10,70 g hydrogenuhličitanu sodného rozpuštěného ve 46 ml vody.

Reakční směs se pozvolna přivede na teplotu varu pod zpětným chladičem a po 30 minutách míchání se přilije stej-

ný objem vody. Směs se ponechá vychladnout, načež se třikrát extrahuje diethyletherem. Organické fáze se sloučí, promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Získá se 5,98 g požadované sloučeniny.

5.3. (S)-4-Methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de/-
/1,4/benzoxazin-2(1H)-on

K 5,98 g (0,029 molu) (S)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-aminu se přidá 3,43 g (0,057 molu) močoviny, načež se získaná směs zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 175 °C. Reakční směs se vyjme vroucí vodou, sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Filtrát se extrahuje dichlormethanem, promyje vodou, vysuší a odpaří k suchu. Získaný zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2. Získá se 3,86 g požadované sloučeniny.

5.4. (S)-2-Chlor-4-methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo-
/1,5,4-de//1,4/benzoxazin

3,86 g (0,021 molu) (S)-4-methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin-2(1H)-onu se v přítomnosti 76 ml fosforylchloridu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Reakční směs se potom zbaví rozpouštědla odpařením k suchu a získaný zbytek se vyjme ledem. Reakční směs se zalkalizuje vodným amoniakem, vyloučená sraženina se odfiltruje, propláchne vodou a odstředí. Získaný pevný podíl se vysuší ve vakuové sušárně. Vysušený podíl se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Získá se 3,6 g požadované sloučeniny.

5.5. (S)-4-Methyl-8-nitro-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-

piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/-
benzoxazin

Směs 1,87 g (0,00788 molu) 4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidinu, 1 g (0,00394 molu) (S)-2-chlor-4-methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu a 5 ml isoamylalkoholu se zahřívá na teplotu 120 °C za míchání po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří k suchu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 94:6:0,6 .

Po rekrytalizaci z ethanolu se získá 1,3 g požadované sloučeniny ve formě báze.

Teplota tání: 125 °C.

5.6. (S)-4-Methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin-8-amin

Do Parrovy aparatury se zavede suspenze 1,1 g (0,00287 molu) (S)-4-methyl-8-nitro-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu v 50 ml ethanolu a katalitické množství oxidu platičitého, načez se tato směs hydrogenuje po dobu jedné hodiny při okolní teplotě a za tlaku 0,28 MPa. Hydrogenační katalyzátor se odfiltruje, promyje ethanolem a ethylacetátem a filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu.

Získá se 0,8 g požadované sloučeniny, která krystalizuje ve formě báze.

Teplota tání: 245 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -23,4^\circ$ (c = 0,01, methanol).

Příklad 6

(sloučenina č.7)

(S)-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4-methyl-4,5-di-

hydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin-8-amin

Ze směsi (S)-2-chlor-4-methyl-8-nitro-4,5-dihydroimi-
dazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu a 4-(1H-imidazol-4-yl)piperi-
dinu se za podmínek popsaných v příkladu 5.5. získá po chro-
matografii na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy
tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemo-
vém poměru 94:6:0,6 1,3 g produktu, který se zpracuje za
podmínek popsaných v příkladu 5.6.

Získá se 0,7 g požadované sloučeniny ve formě báze.

Teplota tání: 235-238 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -1,4^\circ$ (c = 0,1, methanol).

Příklad 7

(sloučenina č.14)

(S)-8-Fluor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piper-
idin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de/benzoxazin

7.1. 1,1-Dimethylethyl-(S)-/2-(2-brom-5-fluorfenoxy)-1-
methylethyl/karbamát

Do tříhrdlé baňky o obsahu 4 litrů obsahující 2,3
litru toluenu se zaveđe 130 g (0,74 molu) 1,1-dimethylethyl-
(S)-(2-hydroxy-1-methylethyl)karbamátu a 191 g (0,728 molu)
trifenyfosfinu. Získaná směs se ochladí na ledu, načež se
po kapkách přidá 115 ml (0,726 molu) diethylazodikarboxylátu.
Směs se míchá po dobu jedné hodiny, načež se k ní přidá
po kapkách 100 g (0,52 molu) 2-brom-5-fluorfenolu a směs
se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C. Teplota reakční
směsi se potom ponechá vystoupit na okolní teplotu a směs
se při této teplotě míchá přes noc. Vyloučená sraženina se
potom odfiltruje a filtrát se promyje 1N roztokem hydroxi-
du sodného a vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se přečistí
chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční
soustavy tvořené směsí dichlormethanu a heptanu v objemovém

poměru 70:30.

Získá se 170 g požadované sloučeniny.

$[\alpha]_D^{20} = -45,6^\circ$ ($c = 0,01$, dichlormethan).

7.2. (S)-1-/(2-Brom-5-fluorfenoxy) /propan-2-amin

170 g (0,48 molu) 1,1-dimethylethyl-(S)-/2-(2-brom-5-fluorfenoxy)-1-methylethyl/karbamátu rozpuštěného v 520 ml vody a 260 ml 12N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přilije se 500 ml ledové vody a směs se extrahuje jednou 600 ml toluenu a jednou 400 ml etheru. Vodná fáze se ochladí v lázni ledové vody a zalkalizuje 10N roztokem hydroxidu sodného. Směs se třikrát extrahuje 500 ml etheru, organické fáze se sloučí, dvakrát promyjou vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 118 g požadované sloučeniny ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{20} = +2,8^\circ$ ($c=0,01$, dichlormethan).

7.3. (S)-7-Fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

Do tříhrdlé baňky o obsahu 4 litrů se pod inertní atmosférou zavede 72 g (0,768 molu) terc.butoxidu sodného v 1 litru toluenu. Přidá se 5 g palladium-tetrakis(trifenylfosfinu) a potom roztok 120 g (0,48 molu) (S)-1-/(2-brom-5-fluorfenoxy) /propan-2-aminu ve 250 ml toluenu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 110°C , načež se míchá po dobu 2,5 hodiny. Znovu se přidají 3 gramy katalyzátoru a po 5,5 hodinovém míchání při teplotě 110°C se reakční směs ponechá vychladnout, načež se k ní přidá 1 litr vody. Směs se míchá, ponechá dekantovat a extrahuje toluenem. Organické fáze se sloučí, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití elučního činidla tvořeného dichlormethanem.

Získá se 21,5 g požadované sloučeniny.
 $[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$ ($c = 0,01$, methanol).

7.4. (S)-4-Acetyl-7-fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

Roztok 21,5 g (0,128 molu) (S)-7-fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu v 60 ml pyridinu se ochladí na ledu, načež se k němu přidá 15,1 g (0,15 molu) anhydridu kyseliny octové, teplota směsi se ponechá vystoupit na okolní teplotu a směs se při této teplotě míchá po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom nalije na ledovou vodu a dvakrát extrahuje etherem. Organické fáze se sloučí, postupně promyjí vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou, načež se vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku.

Získá se 24,2 g požadované sloučeniny.
 $[\alpha]_D^{20} = +102,9^\circ$ ($c = 0,01$, dichlormethan).

7.5. (S)-7-Fluor-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

Rozpustí se 24 g (0,114 molu) (S)-4-acetyl-7-fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu ve 350 ml kyseliny octové. Po kapkách se přidá 8,4 ml (0,134 molu) kyseliny dusičné a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě asi 100°C . Kyselina octová se odpaří za sníženého tlaku, přidá se 100 ml toluenu a potom 500 ml 3N roztoku hydroxidu sodného, načež se směs za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se dekantuje a extrahuje toluenem. Organické fáze se sloučí, promyjí vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a heptanu v objemovém poměru 50:50. Získají se dva produkty.
Získá se 3,8 g (S)-7-fluor-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-

2H-1,4-benzoxazinu.

Teplota tání: 116 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ ($c = 0,016$, dichlormethan).

Získá se také 15 g regioizomeru výše uvedeného produktu, tj. (S)-7-fluor-3-methyl-6-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu.

Teplota tání: 132 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -79,7^\circ$ ($c = 0,01$, dichlormethan).

7.6. (S)-7-Fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin

Do Parrovy aparatury se zavede roztok 3,45 g (0,0162 molu) (S)-7-fluor-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu v 90 ml ethanolu a katalytické množství oxidu platinitého. Směs se hydrogenuje po dobu jedné hodiny při okolní teplotě a za tlaku 0,28 MPa. Hydrogenační katalyzátor se odfiltruje a promyje na filtru ethanolem. Filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu.

Získá se 2,9 g krystalického produktu.

Teplota tání: 72 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -70,7^\circ$ ($c = 0,01$, dichlormethan).

7.7. (S)-8-Fluor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]/[1,4]benzoxazin-2(1H)-on

2,9 g (0,0162 molu) (S)-7-fluor-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-aminu v přítomnosti 1,8 g (0,03 molu) močoviny se zahřívá na teplotu 175 °C na olejové lázni po dobu 1,5 hodiny. Zbytek se vyjme směsí vody a etheru v objemovém poměru 50:50 a rozetře za vzniku sraženiny, která se odfiltruje, promyje vodou a etherem a potom vysuší.

Získá se 3,1 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 175 °C,

$[\alpha]_D^{20} = +33,9^\circ$ ($c = 0,01$, dimethylformamid).

7.8. (S)-2-Chlor-8-fluor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo-
/1,5,4-de//1,4/benzoxazin

3,1 g (0,0148 molu) (S)-8-fluor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin-2(1H)-onu v 70 ml fosforylchloridu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Směs se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu, zbytek se vyjme ledovou vodou a pH-směsi se nastáví na hodnotu 8 amoniakem. Směs se potom dvakrát extrahuje etherem, organické fáze se sloučí, promyjí vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením k suchu. Zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a heptanu v objemovém poměru 50:50.

Získá se 1,85 g požadované sloučeniny.

Teplota tání: 102 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -15,85^\circ$ (c = 0,01, dichlormethan).

7.9. (S)-8-Fluor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/-benzoxazin

Směs 1,47 g (0,00617 molu) 4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidinu, 0,7 g (0,00308 molu) (S)-2-chlor-8-fluor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinu a 4 ml isoamylalkoholu se zahřívá za míchání na teplotu 120 °C po dobu 24 hodin. Směs se zbaví rozpouštědla odpařením k suchu a zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 95:5:0,5. Po rekrystalizaci z ethanolu se získá 0,6 g požadovaného produktu ve formě báze.

Teplota tání: 224 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (c = 0,991, methanol).

Příklad 8

(sloučenina č.13)

(S)-8-Fluor-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl/-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazin-(Z)-but-2-endioát.
(2:1)

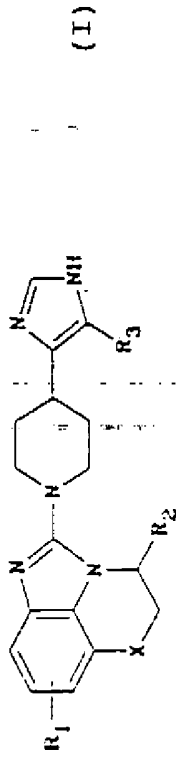
Ze směsi (S)-2-chlor-8-fluor-4-methyl-4,5-dihydroimidazo/1,5,4-de//1,4/benzoxazinů a 4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinu se za podmínek popsaných v příkladu 7.9 získá produkt ve formě báze, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 95:5:0,5. Po přidání dvou ekvivalentů kyseliny maleinové v methanolu k uvedené bázi se získá 0,26 g maleátu.

Teplota tání: 142 °C,

$[\alpha]_D^{20} = + 8,13^\circ$ (c = 0,504, methanol).

V následující tabulce jsou uvedeny chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin podle vynálezu. V této tabulce ve sloupci "sůl" znamená poměr uvedený v závorce poměr sůl:báze, přičemž symbol "-" znamená bázi, symbol "HCl" znamená hydrochlorid a symbol "mal." znamená maleát.

Tabulka



Č.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Sůl.	mp. t. (°C)	[α] _D ²⁰ (c=0,01; methanol)
1	O	8-Cl	(S)-CH ₃	-CH ₃	-	208	- 23,8
2	O	8-Cl	(S)-CH ₃	-H	-	215	- 3,7
3	O	8-Cl	-H	-H	HCl	275	-
4	O	8-Cl	-H	-CH ₃	HCl	234	-
5	CH ₂	8-F	-CH ₃	-H	-	175-177	-
6	CH ₂	8-F	-CH ₃	-CH ₃	-	255	-
7	O	8-NH ₂	(S)-CH ₃	-H	-	235-238	- 1,4
8	O	8-NH ₂	(S)-CH ₃	-CH ₃	-	245	- 23,4

Tabulka (pokračování)

Č.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Sůl	T. t. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=0,01; methanol)
9	O	8-F	-H	-H	-	187	-
10	O	8-F	-H	-CH ₃	-	210-217	-
11	O	8-F	-CH ₃	-H	-	174	-
12	O	8-F	-CH ₃	-CH ₃	-	242	-
13	O	8-F	(S)-CH ₃	-H	mal.	142	+ 8,13 ^a
14	O	8-F	(S)-CH ₃	-CH ₃	-	224	- 11 ^b
15	O	8-F	(R)-CH ₃	-CH ₃	-		

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny farmakologických testům, které prokázaly jejich použitelnost ve funkci terapeuticky účinných látek.

Tyto sloučeniny byly zejména testovány za účelem stanovení jejich inhibičního účinku na vazbu $^3\text{H}/-(\text{S})\text{-zacopridu}$ se serotoninergními receptory typu 5-HT_3 kůry mozkové u krys metodou popsanou N.M. Barnes-em a kol. v J.Pharm. Pharmacol., 40, 548-551 (1988).

Krysí samečkové Sprague-Dawley (OFA, Iffa credo) s tělesnou hmotností 200 až 250 g se utratí a odebere se jim mozek. Z mozku se vypreparuje kůra mozková, která se homogenizuje pomocí dezintegračního zařízení Polytron^R (poloha 7,2 s) ve 20 objemech Tris-puftru (25 mM, pH = 7,4, 22 °C). Homogenizát se potom odstřeďuje po dobu 10 minut při 45000xg (v odstředivce Sorvall vybavené rotorem SS34), načez se odstředěná peleta suspenduje v 10 objemech Tris-puftru a inkubuje při teplotě 37 °C po dobu 10 minut za míchání. Rezultující suspenze se potom zředí 20 objemy Tris-puftru a suspenze se odstředí za stejných podmínek jako v předcházejícím případě. Získaná odstředěná peleta se suspenduje 5 objemy Tris-puftru a potom rozdělí na 5 ml alikvotní podíly, které se zmrazí při teplotě -80 °C. V den vlastního testu se preparát rozmrazí při teplotě 4 °C a potom zředí 1,2-krát inkubačním pufrem Tris-NaCl (Tris 25 mM, NaCl 150 mM, pH= 7,4, 22°C).

Membránová suspenze (100 μl , 1 mg proteinů) se inkubuje při teplotě 25 °C po dobu 25 minut v přítomnosti 0,5 nM $^3\text{H}/-(\text{S})\text{-zacopridu}$ (specifická aktivita: 75-85 Ci/mmol, Amersham, Little Chalfont, Royaume Uni) ve finálním objemu 500 μl puftru Tris-NaCl v nepřítomnosti nebo přítomnosti testované sloučeniny.

Inkubace se přeruší filtrací za použití filtrů What-

man GF/B, které byly předpreparovány polyethyleniminem (0,1 %). Každá reakční kyveta se předředí 4 ml pufru Tris-NaCl a potom se třikrát propláchne 4,5 ml pufru Tris-NaCl. Filtry se vysuší po dobu 5 minut při teplotě 120 °C. Radioaktivita zadržaná na filtru se měří kapalinovou scintigrafií. Nеспецифická vazba se stanoví v přítomnosti 10 μM produktu MDE 72222.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se stanoví procentická inhibice specifické vazby [³H]-(-S)-zacopridu a potom koncentrace testované sloučeniny inhibující 50 % specifické vazby [³H]-(-S)-zacopridu (CI₅₀).

Hodnoty CI₅₀ sloučenin podle vynálezu se při tomto testu pohybují mezi 0,5 nM a 1 μM.

Sloučeniny podle vynálezu byly rovněž testovány za účelem stanovení jejich afinity k receptorům 5-HT₄ ve striatu morčate metodou popsanou Grossman-em a kol. v Br.J.Pharmacol., 109, 618-624 (1993).

Morčata (Hartley, Charles River) s tělesnou hmotností 300 až 400 g se utratí a odebere se jim mozek. Z mozku se vypreparuje striatum, které se zmrazí při teplotě -80 °C. V den testu se tkáň rozmrazí při teplotě 4 °C ve 33 objemech pufru HEPES-NaOH (50 mM, pH = 7,4 při 20 °C) a suspenze se homogenizuje v dezintegračním zařízení Polytron^R. Získaný homogenizát se potom odstřeďuje po dobu 10 minut při 48000xg, získaná odstředěná peleta se oddělí a resuspenduje a znovu odstřeďuje za stejných podmínek jako v předěšlém případě. Finální peleta se suspenduje v pufru HEPES-NaOH (30 mg čerstvé tkáně/ml). Tato membránová suspenze se použije jako taková.

100 μl membránové suspenze se inkubuje při teplotě

0 °C po dobu 120 minut v přítomnosti 0,1 nM /³H/-GR113808 (specifická aktivita: 80-85 Ci/mmol) ve finálním objemu 1 ml pufru Hepes-NaOH (50 mM, pH = 7,4) v nepřítomnosti nebo v přítomnosti testované sloučeniny. Inkubace se přerušuje filtrací na filtrech Whatman GF/B^R, které byly předpreparovány 0,1% polyethyleniminem. Každá kyveta se propláchne 4 ml pufru při teplotě 0 °C a tento pufr se znovu zfiltruje. Radioaktivita zadržaná na filtrech se měří kapalinovou scintigrafií. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 30 μM serotoninu.

Specifická vazba představuje 90 % z celkové radioaktivity zachycené na filtru.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se stanoví procentická inhibice specifické vazby /³H/-GR113808 a potom koncentrace testované sloučeniny, která inhibuje 50 % uvedené specifické vazby (CI₅₀).

Hodnoty CI₅₀ sloučenin podle vynálezu se při tomto testu pohybují mezi 0,02 a 2 μM.

Výsledky uvedených biologických testů ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou antagonistickými činidly serotoninerních receptorů 5-HT₃ a 5-HT₄.

Tyto sloučeniny mohou být tedy použity pro léčení a prevenci poruch, v rámci kterých se uplatňují receptory 5-HT₃ a 5-HT₄ a jakými jsou zejména nevolnosti a zvracení, například následující po protinádorovém léčení nebo po podání anestetik, poruchy centrální nervové soustavy, jako schizofrenie, mánie, úzkost a deprese, poruchy poznání, jako senilní demence nebo presenilní Alzheimerova nemoc, dyskineze, bolesti, migréna a bolesti hlavy, poruchy spojené se závislostí na alkoholu a drogách a s léčením těchto závislostí, poruchy gastrointestinální funkce, jako dyspepsie,

peptický vřed, pálení žáhy, flatulence, poruchy kardio-
vaskulárního systému a poruchy dýchacího traktu. Tyto slou-
čeniny mohou být rovněž použity při léčení a prevenci poruch,
jakými jsou průjem, iritovatelný tračník, oesofagický re-
flux, poruchy střevní motoriky, poruchy intestinální sekre-
ce, cystická fibrosa pankreasu, karcinoidní syndrom a
inkontinence.

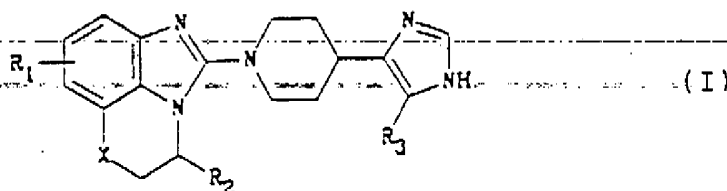
Sloučeniny podle vynálezu mohou být v kombinaci s
příslušnými pomocnými látkami formulovány do libovolných
forem vhodných pro perorální nebo parenterální podání, jaký-
mi jsou zejména tablety, dražé, želatinové tobolky, kapsle,
injikovatelne nebo pitné suspenze nebo roztoky, přičemž jsou
v těchto formách dávkovány tak, aby umožnili podání 0,005
až 5 mg účinné látky na kilogram tělesné hmotnosti pacienta
1 až 4 krát denně.

W 754-96

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

1. Piperidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

X znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

R₁ znamená atom chloru, atom fluoru, methylovou skupinu, methoxy-skupinu nebo amino-skupinu a

R₂ a R₃ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

ve formě čistých enantiomerů nebo směsí enantiomerů, včetně racemických směsí, jakož i jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

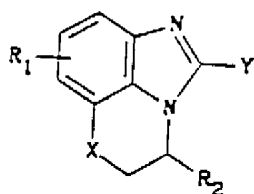
2. Piperidinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku a R₁ se nachází na kruhu v poloze 3, jakož i jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

3. (S)-8-Fluor-4-methyl-2-/4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-

piperidin-1-yl/-4,5-dihydroimidazó/1,5,4-de//1,4/benzoxa-
zin, jakož i jeho adiční soli s farmaceuticky přijatelnými
kyselinami.

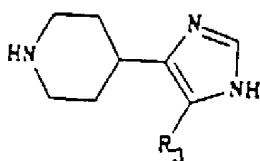
4. (S)-8-Fluor-4-methyl-2-/4-(1H-imidazol-4-yl)piperi-
din-1-yl/-4,5-dihydroimidazó/1,5,4-de//1,4/benzoxazin, ja-
kož i jeho adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyseli-
nami.

5. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle ná-
roku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se uvede v reakci
sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém X, R₁ a R₂ mají významy uvedené v nároku 1 a Y
znamená atom halogenu, zejména atom chloru, se sloučeninou
obecného vzorce III



(III)

ve kterém R_3 má význam uvedený v nároku 1.

6. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4.

7. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4 v kombinaci s příslušnými pomocnými látkami.

Zastupuje :