



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 33 504 T2** 2005.05.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 884 319 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 33 504.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 114 130.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.03.1993**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.12.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **06.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.05.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 498/04**
A61K 31/535

(30) Unionspriorität:

9205428 **12.03.1992** **GB**

9218846 **05.09.1992** **GB**

9227045 **29.12.1992** **GB**

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Gaster, Laramie Mary, Harlow, Essex CM19 5AW,
GB; Wyman, Paul Adrian, Harlow, Essex CM19
5AW, GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **N-(1-nButyl-4-piperidyl)methyl-3,4-dihydro-2H-1,3 oxazino 3,2-a indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine neue Verbindung mit pharmakologischer Aktivität, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

[0002] EP-A-429984 (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.) beschreibt Indolderivate mit 5-HT₃-Rezeptorantagonistenaktivität.

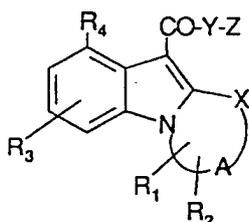
[0003] European Journal of Pharmacology 146 (1988), 187 – 188, und Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340 (1989), 403 – 410, beschreiben einen nichtklassischen 5-Hydroxytryptaminrezeptor, der nun als der 5-HT₄-Rezeptor bezeichnet wird, und daß ICS 205–930, das auch ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist ist, als ein Antagonist an diesem Rezeptor wirkt.

[0004] WO 91/16045 (SmithKline and French Laboratories Limited) beschreibt die Verwendung von herzaktiven 5-HT₄-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung von Vorhoffarrhythmien und Schlaganfall.

[0005] EP-A-501322 (Glaxo Group Limited) beschreibt Indolderivate mit 5-HT₄-Antagonistenaktivität.

[0006] Eine neue strukturell unterschiedliche Verbindung wurde nun gefunden, wobei die Verbindung ein Indolderivat mit einer azacyclischen Einheit ist, das durch Alkylendioxyreste 1,2-disubstituiert ist. Diese Verbindung besitzt 5-HT₄-Rezeptorantagonistenaktivität.

[0007] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid bereit, d.h. die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon:



(I)

wobei

X für O steht;

A für -(CH₂)₃- steht;

R₁, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom sind;

Y für NH steht;

Z für die Formel (i) steht:



(i)

[0008] Die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindung der Formel (I) umfassen Säureadditionssalze mit herkömmlichen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Bor-, Phosphor-, Schwefelsäure sowie pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, wie Essig-, Wein-, Malein-, Zitronen-, Bernstein-, Benzoe-, Ascorbin-, Methansulfon-, α-Ketoglutar-, α-Glycerophosphor- und Glucose-1-phosphorsäure.

[0009] Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen quaternäre Derivate der Verbindung der Formel (I), bei denen es sich um die Verbindung handelt, die durch Verbindungen R_x-T quaternisiert wurde, wobei R_x für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Benzyl oder Phenethyl steht und T ein Rest ist, der einem Anion einer Säure entspricht. Geeignete Beispiele für T umfassen Halogenid, wie Chlorid, Bromid und Iodid.

[0010] Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen auch innere Salze, wie N-Oxide.

[0011] Die Verbindung der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze (einschließlich quaternärer Derivate und N-Oxide) kann auch pharmazeutisch verträgliche Solvate, wie Hydrate, erzeugen, die einge-

geschlossen sind, wo immer hier auf die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz derselben Bezug genommen wird.

[0012] Die Verbindung der Formel (I) kann durch herkömmliches Kuppeln der Indoleinheit mit Z hergestellt werden. Geeignete Verfahren sind wie in GB 2125398A (Sandoz Limited), GB 1593146A und EP-A-36269 (Beecham Group p.l.c.), EP-A-429984 (Nisshin Flour Milling Co.) und EP-A-328200 (Merck Sharp & Dohme Limited) beschrieben. Auf EP-A-501322 (Glaxo Group Limited) wird auch Bezug genommen. Es ist klar, daß die Einführung/Modifikation des $(\text{CH}_2)_r$ -O-haltigen Rings oder von R_3/R_4 vor oder nach dem Kuppeln durchgeführt werden kann.

[0013] Zwischenstufen mit aza(bi)cyclischer Seitenkette sind bekannte Verbindungen oder können nach den in PCT/GB92/01519 und /01612 (SmithKline Beecham p.l.c.) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind 5-HT₄-Rezeptorantagonisten und es wird deshalb angenommen, daß sie im allgemeinen bei der Behandlung oder Prophylaxe von Magen-Darm-Störungen, kardiovaskulären Störungen und ZNS-Störungen verwendet werden können.

[0015] Sie sind bei der Behandlung des Reizkolon-Syndroms (irritable bowel syndrome: IBS) von potentiellem Interesse, insbesondere im Hinblick auf Diarrhöe bei IBS, d. h. diese Verbindungen blockieren die Fähigkeit von 5-HT, die Darmmotilität über die Aktivierung enterischer Neuronen zu stimulieren. In Tiermodellen für IBS kann dies bequem als Verringerung der Stuhlgangsrate gemessen werden. Sie sind auch bei der Behandlung von Harninkontinenz von potentiellem Nutzen, die oft mit IBS verbunden ist.

[0016] Sie können auch bei anderen Magen-Darm-Störungen, wie denen, die mit der Motilität des oberen Darms verbunden sind, und als Antiemetika von potentiellem Nutzen sein. Insbesondere sind sie bei der Behandlung der Übelkeit und der den Magen betreffenden Symptome der Refluxösophagitis und der Dyspepsie von potentiellem Nutzen. Die antiemetische Aktivität wird in den bekannten Tiermodellen des durch zellschädigende Mittel/Strahlung induzierten Erbrechens bestimmt.

[0017] Von bestimmten herzaktiven 5-HT₄-Rezeptorantagonisten, die Vorhoffibrillation und weitere Vorhoffarrhythmien, die mit 5-HT verknüpft sind, verhindern, wird auch erwartet, daß sie das Auftreten von Schlaganfällen vermindern (siehe A. J. Kaumann 1990, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 619 – 622, für geeignete Tierversuche).

[0018] Es wird angenommen, daß aus Blutplättchen stammendes 5-HT Vorhoffarrhythmien, welche die Vorhoffibrillation verstärken, anregt und daß Vorhoffstörungen mit symptomatischer Hirn- und systemischer Embolie verbunden sind. Hirnembolie ist die häufigste Ursache von ischämischem Schlaganfall und das Herz die häufigste Quelle für embolisches Material. Von besonderer Bedeutung ist die Häufigkeit von Embolien, die mit Vorhoffibrillation verbunden sind.

[0019] Die anxiolytische Aktivität wird wahrscheinlich über den Hippokampus bewirkt (Dumuis et al., Mol. Pharmacol. 34 (1988) 880 – 887). Die Aktivität kann in Standardtiermodellen, dem sozialen Interaktionstest und dem X-Labyrinthtest, gezeigt werden.

[0020] Migränepatienten leiden oft unter Situationen von Angst und emotionalem Stress, die dem Auftreten von Kopfschmerz vorausgehen (Sachs, 1985, Migraine, Pan Books, London). Es wurde auch beobachtet, daß während und innerhalb von 48 Stunden eines Migräneanfalls die cAMP-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit beträchtlich erhöht sind (Welch et al., Headache 16 (1976), 160 – 167). Es wird angenommen, daß eine Migräne, einschließlich der Prodromalphase, und die damit verbundenen erhöhten cAMP-Spiegel mit der Stimulation von 5-HT₄-Rezeptoren in Beziehung stehen, und daß deshalb die Verabreichung eines 5-HT₄-Antagonisten von potentiellem Vorteil bei der Erleichterung eines Migräneanfalls ist.

[0021] Die Erfindung stellt auch ein Arzneimittel bereit, umfassend die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0022] Derartige Zusammensetzungen werden durch Vermischen hergestellt und sind üblicherweise an enterale, wie orale, nasale oder rektale, oder parenterale Verabreichung angepaßt, und können als solche in Form von Tabletten, Kapseln, oralen Flüssigpräparaten, Pulvern, Körnchen, Pastillen, rekonstituierbaren Pulvern, Nasensprays, Suppositorien, injizierbaren und infundierbaren Lösungen oder Suspensionen vorliegen. Sublinguale oder transdermale Verabreichung wird auch ins Auge gefaßt. Oral verabreichbare Zusammensetzungen

zungen sind bevorzugt, da sie für die allgemeine Anwendung bequemer sind.

[0023] Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung werden üblicherweise in einer Einheitsdosis dargeboten und enthalten herkömmliche Exzipienten, wie Bindemittel, Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Tablettiermittel, Schmiermittel, Sprengmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Benetzungsmittel. Die Tabletten können gemäß im Fachgebiet bekannter Verfahren beispielsweise mit einer enterischen Beschichtung beschichtet werden:

[0024] Zur Verwendung geeignete Füllstoffe schließen Cellulose, Mannit, Laktose und weitere vergleichbare Mittel ein. Geeignete Sprengmittel schließen Stärke, Polyvinylpyrrolidon und Stärkederivate, wie Natriumstärkeglycollat, ein. Geeignete Schmiermittel schließen beispielsweise Magnesiumstearat ein.

[0025] Geeignete pharmazeutisch verträgliche Benetzungsmittel schließen Natriumlaurylsulfat ein. Orale Flüssigpräparate können in Form von beispielsweise wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als Trockenprodukt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten werden. Solche Flüssigpräparate können herkömmliche Zusatzstoffe, wie Suspendiermittel, beispielsweise Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte Speisefette, Emulgiermittel, beispielsweise Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akaziengummi; nicht-wäßrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), beispielsweise Mandelöl, fraktioniertes Kokosnußöl, Ölester, wie Ester von Glycerin, Propylenglykol oder Ethylalkohol; Konservierungsstoffe, beispielsweise Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und, falls gewünscht, herkömmliche Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten.

[0026] Orale Flüssigpräparate liegen üblicherweise in Form von wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vor oder werden als Trockenprodukt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung dargeboten. Solche Flüssigpräparate können herkömmliche Zusatzstoffe, wie Suspendiermittel, Emulgiermittel, nicht-wäßrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), Konservierungsstoffe und Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten.

[0027] Die oralen Zusammensetzungen können mit den herkömmlichen Verfahren des Mischens, Abfüllens oder Tablettierens hergestellt werden. Wiederholte Mischvorgänge können angewendet werden, um den Wirkstoff in diesen Zusammensetzungen, die große Mengen an Füllstoffen einsetzen, überall zu verteilen. Derartige Vorgänge sind selbstverständlich im Fachgebiet üblich.

[0028] Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige Einheitsdosisformen hergestellt, die eine erfindungsgemäße Verbindung und ein steriles Vehikel enthalten. In Abhängigkeit vom Vehikel und der Konzentration kann die Verbindung entweder suspendiert oder gelöst werden. Parenterale Lösungen werden normalerweise hergestellt, indem die Verbindung in einem Vehikel gelöst und filtersterilisiert wird, bevor sie in eine geeignete Phiolen- oder Ampullen gefüllt und versiegelt wird. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe, wie ein Lokalanästhetikum, Konservierungsstoffe und Puffermittel, auch im Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zusammensetzung nach dem Abfüllen in die Phiolen eingefroren und das Wasser im Vakuum entfernt werden.

[0029] Parenterale Suspensionen werden im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt, ausgenommen daß die Verbindung im Vehikel suspendiert anstatt gelöst wird und durch Aussetzen an Ethylenoxid vor dem Suspendieren im sterilen Vehikel sterilisiert wird. Vorteilhafterweise ist ein grenzflächenaktives Mittel oder Benetzungsmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um die einheitliche Verteilung der erfindungsgemäßen Verbindung zu erleichtern.

[0030] Die Erfindung stellt ferner die Verwendung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers bei der Herstellung, durch Beimischen, eines Arzneimittels zur Behandlung von Reizkolon-Syndrom, Refluxösophagitis, Dyspepsie, Vorhoffarrhythmien und Schlaganfall, Angst und/oder Migräne bei Säugern, wie Menschen, bereit, wobei die Zusammensetzung zum Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bestimmt ist. Insbesondere ist die Zusammensetzung zur Behandlung von IBS oder Vorhoffarrhythmien und Schlaganfall bestimmt.

[0031] Die Menge, die zur Behandlung der vorstehend beschriebenen Störungen wirksam ist, hängt von den relativen Wirksamkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen, der Art und Schwere der behandelten Störung und dem Gewicht des Säugers ab. Jedoch enthält eine Einheitsdosis für einen 70 kg schweren Erwachsenen normalerweise 0,05 bis 1000 mg, beispielsweise 0,5 bis 500 mg, erfindungsgemäße Verbindung. Einheitsdo-

sen können einmal oder mehr als einmal pro Tag, beispielsweise 2-, 3- oder 4-mal pro Tag, üblicher 1- bis 3-mal pro Tag, verabreicht werden, das heißt im Bereich von ungefähr 0,0001 bis 50 mg/kg/Tag, üblicher 0,0002 bis 25 mg/kg/Tag.

[0032] Innerhalb der vorstehend erwähnten Dosierungsbereiche werden keine toxikologischen Wirkungen angezeigt.

[0033] Die Erfindung stellt auch die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als wirksames Therapeutikum, insbesondere zur Verwendung als 5-HT₄-Rezeptorantagonist, bei der Behandlung der vorstehend beschriebenen Störungen bereit.

[0034] Die Erfindung stellt auch die Verwendung der Verbindung der Formel (I) bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung der vorstehend beschriebenen Störungen bereit.

[0035] Das folgende Beispiel veranschaulicht die Herstellung der Verbindung der Formel (I); die folgende Beschreibung veranschaulicht die Herstellung einer Zwischenstufe.

Beispiel

N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid

[0036] Verfahren 1: Eine gerührte Lösung von N-Chlorsuccinimid (57 mg, 0,48 mMol) in Chloroform (3 ml) wurde mit einer Lösung von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-carboxamid (100 mg, 0,32 mMol) in Chloroform (8 ml) behandelt und 2 Std. bei Raumtemperatur gehalten, dann mit 3-Brom-1-propanol (0,03 ml, 0,32 mMol) behandelt. Nach 16-stündigem Rühren wurde weiteres 3-Brom-1-propanol (0,03 ml, 0,32 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde weitere 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann mit einem Überschuß von 10%iger Na₂CO₃-Lösung behandelt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt, wodurch ein gelbes Öl zurückblieb, das in Aceton (10 ml) gelöst, mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (130 mg, 0,96 mMol) behandelt und 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Gemisch wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung (10 ml) behandelt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt, wodurch ein gelbes Öl zurückblieb, das chromatographiert wurde, anfangs an Silicagel, wobei mit Chloroform/Methanol (19:1) eluiert wurde, dann an basischem Aluminiumoxid, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Das erhaltene farblose Öl kristallisierte aus Ether, wodurch sich die Titelverbindung als weißer Feststoff (20 mg, 17%) ergab, Schmp. 110 – 113 °C.

¹H NMR (CDCl₃)

δ: 8,34 (d, 1H), 7,05 – 7,30 (m, 3H), 6,55 (t, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,90 – 3,05 (m, 2H), 2,25 – 2,45 (m, 4H), 1,90 – 2,25 (m, 2H), 1,20 – 1,85 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH⁺ 370.

[0037] Verfahren 2: Eine gerührte Suspension von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-carboxamid (120 g, 0,38 Mol) in Chloroform (2 l) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff mit frisch destilliertem 3-Brom-1-propanol (69 ml, 0,77 Mol) behandelt, gefolgt von der portionsweisen Zugabe von trockenem N-Chlorsuccinimid (55 g, 0,42 Mol) während 5 Minuten. Die entstehende gelbe Lösung wurde 2,5 Std. gerührt, dann mit 1M HCl in Ether (15 ml, 0,015 Mol) behandelt. Es trat eine mäßig exotherme Reaktion auf und die Farbe des Ansatzes veränderte sich zu orange. Nach weiteren 2 Std. wurde das Gemisch mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung (700 ml) behandelt und die Chloroformschicht abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt, wodurch ein dickes rotes Öl zurückblieb. Dieses wurde mit Aceton (1,5 l) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (130 g, 0,95 Mol) behandelt, dann 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Wasser (1 l) behandelt und mit Ethylacetat (1 l) extrahiert. Beim Stehenlassen begann ein Feststoff aus dem Ethylacetatextrakt zu kristallisieren. Nach 2 Std. bei 8 °C wurde dieser abfiltriert und getrocknet, wodurch sich 51,7 g Titelverbindung (E3) als beiger Feststoff ergaben. Die Mutterlaugen wurden mit 1M HCl-Säure (800 ml) extrahiert, der saure Extrakt dann mit K₂CO₃ basisch gemacht und mit Chloroform (2 × 700 ml) extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), im Vakuum eingengt und der Rückstand an Silicagel chromatographiert, wobei mit Chloroform/Methanol (96:4) eluiert wurde. Ein gelbes Öl wurde erhalten, das beim Verreiben mit Ether weitere 21,3 g Titelverbindung als weißen Feststoff ergab. Die Überführung in das Hydrochloridsalz und Umkristallisation aus Ethanol/60-80-Petrolether ergab einen weißen Feststoff, Schmp. 254 – 256 °C Zers.

HCl-Salz -¹H NMR (D₂O)

δ : 7,90 (d, 1H), 6,88 – 7,20 (m, 3H), 4,35 (br t, 2H), 3,70 (br t, 2H), 3,40 (br d, 2H), 3,20 (br d, 2H), 2,9 (br t, 2H), 2,65 (br t, 2H), 2,12 (br t, 2H), 1,20 – 1,90 (m, 9H), 0,87 (t, 3H).

[0038] Die erhaltene Elementaranalyse war wie folgt:

	<u>Theorie</u>	<u>Gefunden</u>	
Kohlenstoff	65,09	64,76	64,75
Wasserstoff	7,95	7,73	7,77
Stickstoff	10,35	10,35	10,36

Beschreibung (Zwischenstufe für Beispiel)

a) N-(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methylamin

[0039] Eine gerührte Lösung von Isonipecotamid (70 g, 0,55 Mol) und 1-Brombutan (58,8 ml, 0,55 Mol) in Ethanol (700 ml) wurde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (152 g, 1,10 Mol) behandelt und 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abkühlen gelassen, dann filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das restliche Öl wurde in Chloroform (400 ml) gelöst und mit Wasser (1 × 300 ml) gewaschen, dann getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein gelbes Öl (77,5 g) zurückblieb. Dieses Öl wurde gründlich mit Phosphorpentoxid (75 g) gemischt und das Gemisch 2,5 Std. unter Stickstoff bei vorsichtigem Rühren auf 160 – 180°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abkühlen gelassen und dann mit Wasser (500 ml) behandelt. Als sich die feste Masse aufgelöst hatte, wurde die Lösung durch Zugabe von festem K₂CO₃ basisch gemacht und mit Ethylacetat (2 × 400 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein braunes Öl (78 g) zurückblieb. Dieses wurde in trockenem Ether (400 ml) gelöst und innerhalb von 30 Minuten unter Stickstoff bei 0°C zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (25 g, 0,66 Mol) in Ether (200 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und es wurde 18 Std. gerührt. Es wurde erneut auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit Wasser (25 ml), 10%iger NaOH-Lösung (25 ml) und wiederum Wasser (75 ml) behandelt. Das Gemisch wurde durch Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, wodurch ein braunes Öl zurückblieb, das im Vakuum destilliert wurde, wodurch sich die Titelverbindung als farbloses Öl (66 g, 71 %) ergab, Sdp. 96 – 99°C bei 3 mm Hg.

¹H NMR (CDCl₃)

δ : 2,90 – 3,02 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,25 – 2,38 (m, 2H), 1,65 – 2,00 (m, 4H), 1,08 – 1,58 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

b) N-((1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-carboxamid

[0040] Zu einer bei 0 °C unter Stickstoff gerührten Lösung von Indol-3-carbonsäure (1 g) in Dichlormethan (20 ml) wurde Oxalylchlorid (0,81 ml) und trockenes Dimethylformamid (3 Tropfen) gegeben. Nach 3 Stunden wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Ein Teil des verbliebenen Säurechlorids (420 mg) wurde in Dichlormethan (12 ml) gelöst und zu einer Lösung von N-(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methylamin (400 mg) in Dichlormethan (12 ml) gegeben, gefolgt von Triethylamin (0,36 ml). Nach Rühren bei Umgebungstemperatur über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen und die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch sich die Titelverbindung ergab (467 mg, 64%).

¹H NMR (CDCl₃) 250 MHz

δ : 9,29 (br s, 1H), 8,05 – 7,9 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 – 7,4 (m, 1H), 7,39 – 7,2 (m, 2H), 6,28 (br s, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,0 (br d, 2H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,1 – 1,1 (m, 11H), 0,9 (t, 3H).

5-HT₄-REZEPTORANTAGONISTENAKTIVITÄT

1) Meerschweinchenkolon

[0041] Es werden männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 250 bis 400 g verwendet. Ungefähr 3 cm lange Präparate von longitudinalem Muskel- und Plexus-myentericus-Gewebe werden aus der distalen Kolonregion erhalten. Diese werden unter einer Last von 0,5 g in isolierten Gewebebädern suspendiert, die Krebs'sche Lösung enthalten, welche mit 5% CO₂ in O₂ durchperlt und bei 37°C gehalten wird. In allen Experimenten enthält die Krebs'sche Lösung auch Methiothepin 10⁻⁷ M und Granisetron 10⁻⁶ M, um Wirkungen an den 5-HT₁-, 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren zu blockieren.

[0042] Nach Erstellen einer einfachen Konzentration-Reaktions-Kurve mit 5-HT unter Verwendung von Kontaktzeiten von 30 s und einem Dosierungszyklus von 15 nun wird eine Konzentration von 5-HT gewählt, so daß eine Kontraktion des Muskels auf ungefähr 40 bis 70% des Maximums (ungef. 10^{-9} M) erhalten wird. Das Gewebe wird dann abwechselnd alle 15 nun mit dieser 5-HT-Konzentration und dann mit einer ungefähr gleich wirksamen Konzentration des Nikotinrezeptor-Stimulans, Dimethylphenylpiperazinium (DMPP), dosiert. Nachdem sowohl auf 5-HT als auch auf DMPP konsistente Reaktionen erhalten wurden, werden dann zunehmende Konzentrationen eines mutmaßlichen 5-HT₄-Rezeptorantagonisten zur Badlösung gegeben. Die Wirkungen dieser Verbindung werden dann als prozentuale Verminderung der durch 5-HT oder DMPP hervorgerufenen Kontraktionen bestimmt. Aus diesen Daten werden pIC_{50} -Werte bestimmt, die als der negative Logarithmus der Konzentration des Antagonisten definiert sind, die die Kontraktion um 50% vermindert. Von einer Verbindung, die die Reaktion auf 5-HT, aber nicht die auf DMPP, vermindert, wird angenommen, daß sie als 5-HT₄-Rezeptorantagonist wirkt.

[0043] Die Verbindung war im allgemeinen im Bereich von Konzentrationen der Größenordnung von $pIC_{50} = 7$ oder mehr wirksam.

2) Vorhöfe von Ferkeln

[0044] Die Verbindung wurde in Untersuchungsverfahren zum spontanen Herzschlag von Ferkeln (Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 342, 619 – 622) geprüft. Der pK_B ($-\log_{10} K_B$) Wert für die Verbindung des Beispiels betrug 10,05.

3) Rattenspeiseröhre

[0045] Tunica muscularis mucosae aus der Speiseröhre von Ratten wird gemäß Baxter et. al., Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 343 (1991), 439 – 446, vorbereitet. Die innere glatte Muskelröhre der Muscularis mucosae wird isoliert und zur Aufzeichnung der isometrischen Spannung in oxygenierter (95% O₂/5% CO₂) Tyrode-Lösung bei 37 °C montiert. Alle Experimente werden an mit Pargylin vorbehandelten Präparaten (100 µM für 15 min, gefolgt von Auswaschen) und in Gegenwart von Kokain (30 µM) durchgeführt. Relaxierende Reaktionen auf 5-HT werden erhalten, nachdem das Speiseröhrengewebe mit Carbachol (3 µM) vorkontrahiert wurde.

4) 5-HT-induzierte Motilität im Magensack von Hunden

[0046] Die Verbindung wird in dem in „Stimulation of canine motility by BRL 24924, a new gastric prokinetic agent“, Bermudez et al., J. Gastrointestinal Motility, 2(4) (1990) 281 – 286, beschriebenen in vivo-Verfahren auf Hemmung geprüft.

IN VIVO PRÜFUNG AUF ANXIOLYTISCHE AKTIVITÄT

Prüfung der sozialen Interaktion bei Ratten

[0047] Ratten (männlich, Sprague Dawleys, Charles River, 250 bis 300g) werden in Gruppen zu acht 5 Tage in einem Halteraum gehalten. Sie werden dann 4 Tage lang vor dem Tag des Experiments einzeln in einem an den Experimentalraum grenzenden Raum gehalten. Am Tag des Experiments werden den Ratten in 15 Minutenintervallen beginnend um 10:00 Uhr vormittags in Paaren (n = 8 bis 16) p. o. Vehikel, Testverbindung oder ein Benzodiazepinanzolytikum, Chlordiazepoxid, verabreicht. 30 Min. später werden sie mit einem gleichschweren Paargenossen (den sie zum ersten Mal treffen) in die soziale Interaktionsbox in einem getrennten Raum gegeben. Die Box besteht aus weißem Perspex 54 cm × 37 cm × 26 cm mit einer transparenten Perspexvorderseite und ohne Deckel. Der Boden ist in 24 Quadrate eingeteilt und die Box ist hell beleuchtet (115 lux). Aktive soziale interaktive Verhaltensweisen (Putzen, Schnüffeln, drüber oder drunter Klettern, Verfolgen, Beißen, Besteigen und Boxen) werden in den nächsten 15 Min mittels Videofernüberwachung blind gezählt, wodurch sich Gesamtinteraktionszahlen ergeben. Die Anzahl der Quadrate, die von jeder Ratte überquert werden, wird auch gezählt und aufsummiert. Nach dem Ende jedes Tests wird die Box sorgfältig gereinigt.

[0048] Die Verbindung des Beispiels erhöhte die Gesamtinteraktionszahlen im Dosisbereich von 0,01 bis 10 mg/kg p. o.

Patentansprüche

1. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
2. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid.
3. Pharmazeutisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 1, welches ein Säureadditionssalz mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Borsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure oder mit einer pharmazeutisch verträglichen organischen Säure ist.
4. Pharmazeutisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 1, welches ein Säureadditionssalz mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Borsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, α -Ketoglutar säure, α -Glycerophosphorsäure oder Glucose-1-phosphorsäure ist.
5. Hydrochloridsalz von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid.
6. Arzneimittel, umfassend N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, welches eine Einheitsdosis für einen 70 kg schweren Erwachsenen ist, welches 0,05 bis 1000 mg einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 enthält.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, welches eine Einheitsdosis für einen 70 kg schweren Erwachsenen ist, welches 0,5 bis 500 mg einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 enthält.
9. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 6, 7 oder 8, welches durch Beimischen hergestellt und für die orale Verabreichung geeignet ist.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9 in Tabletten- oder Kapselform.
11. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als eine therapeutisch wirksame Substanz.
12. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß Anspruch 11 zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Reizcolon, Gastro-Ösophagus-Refluxerkrankung, Dyspepsie, Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall, Angst und/oder Migräne bei Säugern.
13. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß Anspruch 11 zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall bei Säugern.
14. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß Anspruch 11 zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall bei Menschen.
15. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gemäß Anspruch 11 zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Harninkontinenz.
16. Verwendung von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung oder Vorbeugung von Gastrointestinal-Störungen, Herzkreislauf-Störungen und ZNS-Störungen.
17. Verwendung von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxa-

mid zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Reizkolon, Gastro-Ösophagus-Refluxerkrankung, Dyspepsie, Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall, Angst und/oder Migräne bei Säugern.

18. Verwendung von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, und eines pharmazeutisch verträglichen Trägers bei der Herstellung durch Beimischen eines Arzneimittels wie in Anspruch 6 definiert, wobei das Arzneimittel zur Behandlung von Reizkolon, Gastro-Ösophagus-Refluxerkrankung, Dyspepsie, Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall, Angst und/oder Migräne bei Säugern bestimmt ist und wobei das Arzneimittel zur Verabreichung einer wirksamen Menge des N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamids oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bestimmt ist.

19. Verwendung gemäß Anspruch 18, wobei das Arzneimittel eine Einheitsdosis für einen 70 kg schweren Erwachsenen ist, welche 0,5 bis 500 mg einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 enthält.

20. Verwendung gemäß Anspruch 18 oder 19, wobei das Arzneimittel eine Einheitsdosis zur Verabreichung 1 bis 3 Mal täglich im Bereich von 0,0002 bis 25 mg/kg/Tag ist.

21. Verwendung gemäß Anspruch 18, 19 oder 20, wobei das Arzneimittel für die orale Verabreichung geeignet ist.

22. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei das Arzneimittel in Tabletten- oder Kapselform vorliegt.

23. Verwendung gemäß Anspruch 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, wobei das Medikament oder das Arzneimittel zur Behandlung von Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall bei Säugern bestimmt ist.

24. Verwendung gemäß Anspruch 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, wobei das Medikament oder das Arzneimittel zur Behandlung von Vorhoffarrhythmie und Schlaganfall bei Menschen bestimmt ist.

25. Verwendung gemäß Anspruch 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, wobei das Medikament oder das Arzneimittel zur Behandlung von Reizkolon bei Menschen bestimmt ist.

26. Verwendung von N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamid zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als ein 5-HT₄-Rezeptorantagonist bei der Behandlung von Harninkontinenz.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen