

Deriváty kyseliny benzoové, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů kyseliny benzoové jako antagonistů 5-HT₄ receptorů k léčení poruch žaludeční a střevní soustavy, způsobu jejich výroby a farmaceutického prostředku s jejich obsahem.

10

Dosavadní stav techniky

15 V publikacích European Journal of Pharmacology 146 (1988) 187-188 a Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1989) 340: 403-410, se popisuje 5-hydroxytryptaminový receptor, odlišný od receptoru klasického typu a označovaný 5-HT₄. Rovněž se popisuje, že ICS 205 až 930, antagonistující také 5-HT₃-receptor, antagonizuje i tento nový receptor.

20 Bylo zjištěno, že některé látky, antagonistující 5-HT₃-receptor mají své použití při léčení některých příznaků dráždivého tračníku, například podle EP 189 002 (Sandoz Limited) a EP 201 165 (Beecham Group p.l.o.).

25 Interakce 5-HT₃-receptorů, které by bylo možno využít při léčení IBS jsou zejména takové, které jsou spojeny s bolestmi ve vnitřnostech a s abnormálním vnímáním projevů tohoto onemocnění, nebo jsou spojeny se schopností některých antagonistů 5-HT₃-receptorů vyvolávat u dobrovolníků zácpu.

30 Bylo také prokázáno, že některé z těchto antagonistů by bylo možno použít k léčení poruch zažívací soustavy, spojených s motilitou tenkého střeva, například podle EP 226 266 (Glaxo Group Ltd.) a EP 189 002 (Sandoz Limited). Uvedené látky jsou také dobře známá antiemetika, jako ondansetron, granisetron a tropisetron, jak bylo popsáno v publikaci Drugs of the Future 1989, 14 (9), str. 875, F. D. King a G. J. Sanger.

35 V PCT/GB91/00650 (SmithKline and French Laboratories Limited) se popisuje použití srdečních 5-HT₄-receptorových antagonistů při léčení předsíňových arytmii a infarktu.

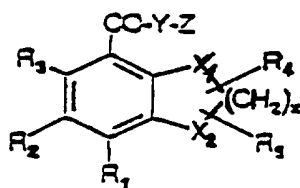
V EP 362 69 (Beecham Group p.l.o.) se popisuje skupina sloučenin, které je potenciálně možno použít k léčení motility žaludečního a střevního systému.

40 Ve WP 92/10494 (Beecham Group p.l.o.) se popisují látky, antagonistující 5-HT₃-receptory, odvozené od benzoové kyseliny, distribuované v poloze 2,3-alkylendioxykupinami.

45 Nyní bylo prokázáno, že některé sloučeniny, které spadají do obecného vzorce, uvedeného v této přihlášce a také některé další příbuzné sloučeniny mohou antagonizovat receptory 5-HT₄ a je tedy možno je potenciálně použít při léčení IBS, předsíňové arytmie a infarktu.

Podstata vynálezu

50 Podstatu vynálezu tvoří deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I



(I)

v nichž skupina $X_1-(CH_2)_x-X_2$ tvoří spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány skupiny X_1 a X_2 5 až 7-členný kruh, kde

5

X_1 znamená atom kyslíku nebo síry,

X_2 znamená O, S, NR nebo NRCO, kde R je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

10

x znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená atom vodíku, aminoskupinu, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

15

R_2 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

20

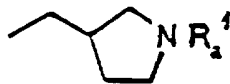
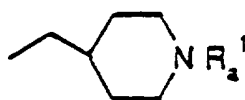
R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo aminoskupinu,

R_4 a R_5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

25

Y znamená O nebo NH a

Z znamená skupinu obecného vzorce



30

kde R_2^1 znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 12 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 12 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

35

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Příklady alkylových skupin nebo skupin, obsahujících alkylové zbytky zahrnují skupiny s obsahem 1 až 12 atomů uhlíku, přímé, rozvětvené nebo cyklické, alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku zahrnují methyl, ethyl, n- a isopropyl, n-, iso-, sek- a terc.butyl. Cyklické alkylové skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklopentyl.

Atom halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou chloru.

Vhodnými příklady pro skupinu $X_1-(CH_2)_x-X_2$ zahrnují skupiny $O-(CH_2)_2-O$, $O-(CH_2)_3-O$, $O-CH_2-O$, $O-(CH_2)_2-NR_4$, $O-(CH_2)_2-S$ nebo $O-CH_2-CONR_4$, přičemž jakákoliv z methylenových vazeb je popřípadě mono- nebo disubstituována alkylovými skupinami o 1 až 6 atomech uhlíku, například methylovou skupinou. Výhodným významem pro uvedenou skupinu může být skupina $O-(CH_2)_2-O$.

Výhodným významem pro R_1 je atom vodíku nebo aminoskupina.

Výhodným významem pro R_2 je atom vodíku nebo atom halogenu.

Výhodným významem pro R_3 je atom vodíku nebo atom halogenu.

Běžným významem pro R_4 a R_5 je atom vodíku. V případě, že R_4 nebo R_5 znamenají alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jde zvláště o methyl. V tomto případě má disubstituent, obsahující skupiny X_1 a X_2 význam $O-C(CH_3)_2-O$.

Výhodným významem pro Y je atom kyslíku.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční soli s běžnými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, boritá, fosforečná, sírová, octová, vinná, maleinová, citronová, jantarová, benzoová, askorbová, methansulfonová, alfa-ketoglutarová, alfa-glycerofosforečná a glukoso-1-fosforečná.

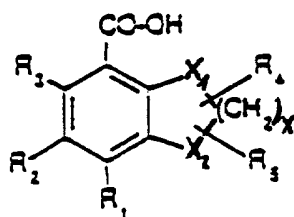
Příkladem farmaceuticky přijatelných solí mohou být také kvarterní deriváty sloučenin obecného vzorce I, například sloučeniny, kvarternizované působením sloučeniny obecného vzorce R_x-T , kde R_x znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části nebo cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku a T je zbytek, odpovídající aniontu kyseliny. Vhodným příkladem pro R_x je methyl, ethyl, n-propyl a isopropyl, dále benzyl a fenethyl. Vhodným příkladem pro T je halogenidový ion, například chloridový, bromidový nebo jodidový ion.

Příkladem farmaceuticky přijatelných solí mohou být také vnitřní soli, například N-oxidy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, včetně kvarterních derivátů a N-oxidů mohou tvořit také farmaceuticky přijatelné solváty, například hydráty, které jsou zahrnuty, kdykoliv se uvádí sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž $CO-Y$ znamená esterovou nebo amidovou vazbu, je možno připravit běžnou vazbou skupiny Z na příslušnou kyselinu. Vhodné postupy jsou popsány v GB 2 125 398A (Sandoz Limited), GB 1 593 146A, EP 36269, EP 289 170 a WO 92/05174 (Beecham Group p.l.c.). V případě, že skupina $CO-Y$ je nahrazena heterocyklickou bioisotericou skupinou, jsou vhodné postupy popsány v EP 328 200 (Merck Sharp and Dohme Limited).

Podstatu vynálezu tvoří také způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II nebo její reaktivní derivát



(II)

5 kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený shora, se sloučeninou obecného vzorce HOZ nebo
 H₂NZ, kde Z má svrchu uvedený význam. Při provádění postupu se uvede do reakce derivát
 benzoové kyseliny s požadovanými substituenty na aromatickém kruhu nebo se substituenty,
 které je možno převést na substituenty, požadované ve výsledném produktu obecného vzorce I,
 s alkoholem nebo aminem, obsahujícím skupinu Z nebo skupinu, kterou je možno na tuto
 10 skupinu převést, načež se popřípadě převedou substituenty na benzenovém kruhu a/nebo na
 skupině Z na požadované substituenty a popřípadě se vytvoří farmaceuticky přijatelná sůl.

Vhodnými příklady přeměny substituentů na aromatickém kruhu může být chlorace vodíku na
 atom chloru, redukce nitroskupiny na aminoskupinu, dehydrohalogenace, například debromace
 a/nebo zpracování 2,3-disubstituované benzoové kyseliny působením ethylenglykolu za vzniku
 15 benzodioxanu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou antagonisty 5-HT₄-receptorů a bude tedy možno je použít při
 20 léčení nebo profylaxi žaludečních a střevních poruch, při poruchách srdečního a cévního systému
 a při poruchách CNS.

Uvedené látky mohou mít svůj význam při léčení syndromu dráždivého tračníku (IBS), zvláště
 při doprovodném průjmu vzhledem k tomu, že tyto látky blokují schopnost 5-HT podporovat
 motilitu střeva aktivací střevních neuronů. Na živočišném modelu IBS je tento účinek možno
 snadno měřit jako snížení počtu stolic. Uvedené látky by mohly být také využity k léčení
 25 inkontinence moči, která často doprovází IBS.

Uvedené látky by mohly být užity také v případě jiných poruch žaludečního a střevního systému,
 spojených s motilitou horní části tohoto systému, například jako látky proti zvracení. Zejména by
 bylo možno je použít ke zmírnění příznaků, vznikajících při gastro-esofageálním refluxu a při
 30 dyspepsii. Antiemetický účinek je možno stanovit na známém živočišném modelu po podání
 cytotoxických látek nebo ozáření.

Specifické látky, antagonistující 5-HT₄-receptory, které brání fibrilaci předsíní a dalším
 35 arytmiím předsíní, spojeným s činností 5-HT by měly také snížit výskyt mozkové mrtvice a
 infarktu, jak je popsáno například v publikaci A. J. Jaumann 1990, Naunyn-Schmiedberg's Arch.
 Pharmacol. 342, 619-622, na příslušném živočišném modelu.

Anxiolytický účinek je pravděpodobně vyvoláván přes hippocampus podle Dumuis a další, Mol.
 40 Pharmacol., 34, 880-887. Účinek je možno prokázat na běžném živočišném modelu, podle
 sociální interakce a pomocí X-testu.

Lidé, trpící migrénou mají často úzkostné stavy a cítí emotivní stres před záchvatem bolesti
 hlavy, jak bylo popsáno v Sachs, 1985, Migraine, Pan Books, Londýn. Bylo také pozorováno, že
 v průběhu záchvatu migrény a přibližně 48 hodin po něm je možno v mozkomíšním moku
 45 prokázat podstatně zvýšenou hladinu cyklického AMP, podle Welch a další, 1975, Headache 16,
 160 až 167. Je pravděpodobné, že migréna včetně prodormální fáze a včetně zvýšené hladiny

cyklického AMP je vyvolána podrážděním receptoru 5-HT₄, takže podání antagonistů těchto receptorů by mohlo přinést úlevu.

5 Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky, které jako svou účinnou složku obsahují sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

10 Tyto prostředky se obvykle připravují pouhým mísením a mohou být určeny pro enterální, například perorální, rektální nebo nasální podání nebo také parenterální podání a mohou tedy mít formu tablet, kapslí, kapalných prostředků pro perorální podání, prášků, granulátů, prášků pro rekonstituci ve vodě, sprejů do nosu, čípků, nebo roztoků nebo suspenzí pro injekční nebo infusní podání. Výhodné jsou perorální prostředky s ohledem na pohodlí nemocného.

15 Tablety a kapsle pro perorální podání obvykle obsahují jednotlivou dávku účinné látky a mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako pojiva, plniva, ředidla, činidla pro vhodnou úpravu tablet, kluzné látky, desintegrační činidla, barviva, chuťové látky a smáčedla. Tablety je možno povlékat známým způsobem, například enterosolventním povlakem.

20 Vhodnými plnivy jsou například celulóza, mannitol, laktosa a podobné látky. Vhodnými desintegračními činidly mohou být škrob, polyvinylpyrrolidon a škrobové deriváty, jako sodná sůl glykolátu škrobu. Vhodnou kluznou látkou je například stearan hořečnatý.

25 Vhodnými farmaceuticky přijatelnými smáčedly jsou například laurylsíran sodný. Perorální kapalně prostředky mohou být například suspenze, roztoky nebo emulze ve vodě nebo v oleji, sirupy nebo elixíry, nebo může jít o suché prášky, určené pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném nosném prostředí těsně před použitím. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako činidla pro vznik suspenze, například sorbitol, sirup, methylcelulosu, želatinu, hydroxyethylcelulosu, karboxymethylcelulosu, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované požitelné tuky, dále emulgační činidla, jako lecithin, sorbitan monooleát nebo akaciovou gumu, nosná prostředí nevodné povahy včetně požitelných olejů jako jsou mandlový olej, fankcionovaný kokosový olej a také estery olejů, jako estery s glycerolem, propylenglykolem nebo ethylalkoholem konzervační činidla, jako je methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová a popřípadě ještě běžné chuťové látky nebo barviva.

35 Prostředky pro perorální podání mají obvykle formu suspenzí, roztoků nebo emulzí ve vodě nebo v oleji, sirupů nebo elixírů nebo jde o suché produkty, určené pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném nosném prostředí před použitím.

40 Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například činidla, napomáhající vzniku suspenze, emulgátory, nevodná nosná prostředí včetně požitelných olejů, konzervační činidlo a chuťové látky nebo barviva.

45 Prostředky pro perorální podání je možno připravit běžným způsobem mísením, plněním do kapslí nebo zpracováním na tablety. V případě použití velkého množství plniva je možno použít opakované mísení pro dokonalé promísení účinné látky s pomocnými látkami. Ve všech případech jde o běžné postupy.

50 Pro parenterální podání je možno připravit kapalně formy, obsahující účinnou látku ve sterilním nosném prostředí. V závislosti na nosném prostředí a koncentraci může jít o suspenzi nebo roztok. Parenterální roztoky se obvykle připravují rozpuštěním sloučeniny v nosném prostředí a sterilizací pomocí filtrace před plněním do vhodné lahvičky nebo ampule a uzavřením. V nosném prostředí se s výhodou rozpustí také pomocné látky, jako prostředky pro místní znecitlivění, konzervační látky a pufry. Ke zvýšení stálosti je možno po naplnění do lahviček prostředek zmrazit a vodu odstranit ve vakuu.

Suspenze pro parenterální podání se připravují obdobným způsobem až na to, že se sloučenina nerozpustí, nýbrž se uvede do suspenze v nosném prostředí a sterilizuje se ethylenoxidem před uvedením do suspenze ve sterilním prostředí. S výhodou se do prostředku přidává smáčedlo, aby
5 snadněji došlo k rovnoměrné distribuci účinné látky.

Uvedené farmaceutické prostředky je možno použít k léčení nebo profylaxi syndromu dráždivého tračnicku, dyspepsie, arythmií předsíní, mrtvice, úzkostných stavů a/nebo migrény u savců, například u člověka. Běžně se podává účinné množství sloučenin obecného vzorce I
10 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Množství, které bude účinné při léčení uvedených poruch závisí především na relativní účinnosti sloučeniny podle vynálezu, na povaze a závažnosti léčené poruchy a na hmotnosti savce. Jednotlivá dávka pro dospělého s hmotností 70 kg se obvykle bude pohybovat v rozmezí 0,05 až
15 1000, například 0,5 až 500 mg sloučeniny podle vynálezu. Jednotlivou dávku je možno podat jednou nebo vícekrát denně, například 2, 3 nebo 4krát denně, obvykle jeden až třikrát denně, což znamená celkovou dávku přibližně 0,0001 až 50, obvykle 0,0002 až 25 mg/kg/den.

Při použití svrchu uvedeného rozmezí jednotlivých dávek nebylo možno pozorovat žádné toxické
20 účinky.

Podle vynálezu je tedy možno užít sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli jako účinné látky zvláště k léčení syndromu dráždivého tračnicku, při příznacích gastro-esofageálního refluxu, při dyspepsii, u arythmií předsíní a mrtvice, u úzkostných stavů
25 a/nebo při migréně.

V následujících příkladech bude popsána příprava sloučenin obecného vzorce I, v následujících přípravách je uvedena příprava meziproduktů s obsahem skupiny $X_1-(CH_2)_x-X_2$, přípravy 4 až 9 a 10 jsou popisy meziproduktů s postranním řetězcem Z a příprava 12 se týká piperidylových
30 meziproduktů, připravených z odpovídající sloučeniny, v níž Z znamená skupinu, připravenou z odpovídajícího pyridylového derivátu.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad

	R_1	R_2	R_3	X_1/X_2	Y	Z
E1	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E2	NH ₂	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E3	H	Br	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E4	H	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E5	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E6	NH ₂	Cl	Cl	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(i)
E7	NH ₂	I	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(ii)
E8	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(v) <i>ax</i>
E9	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(v) <i>eq</i>
E10	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(ii)
E11	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(vi) <i>eq</i>
E12	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	(vi) <i>eq</i>
E13	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	epm
E14	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	(i)
E15	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	NH	(ii)

Příklad - pokračování

E16	NH ₂	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ -O	O	pm
E17	H	H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	ox	pp
E18	H	H	H	O-CH ₂ -O	O	(i)
E19	H	Cl	H	O-CH ₂ CONH	O	(i)
E20	H	Cl	H	O-CH ₂ CONCH ₃	O	(i)
E21	H	Cl	H	O-(CH ₂) ₂ NH	O	(i)

epm = 1-ethyl-4-piperidyl

5 pm = 4-piperidylmethyl

ox = CO-Y je nahrazeno 1,2,4-oxadiolovou skupinou

pp = 3-(piperidino)propyl

Příklad - pokračování

10

[X₁/X₂ = O-(CH₂)₂-O; Y = O]

	R ₁	R ₂	R ₃	Z
E22	NH ₂	Cl	H	1-methyl-4-piperidylmethyl
E23	NH ₂	Cl	H	1-ethyl-4-piperidylmethyl
E24	NH ₂	Cl	H	1-propyl-4-piperidylmethyl
E25	NH ₂	Cl	H	1-butyl-4-piperidylmethyl
E26	NH ₂	Cl	H	1-cyklopropylmethyl-4-piperidylmethyl
E27	NH ₂	Cl	H	1-pentyl-4-piperidylmethyl
E28	NH ₂	Cl	H	2-methylbutyl-4-piperidylmethyl
E29	NH ₂	Cl	H	2-methoxyethyl-4-piperidylmethyl
E30	NH ₂	Cl	H	1-benzyl-4-piperidylmethyl
E31	NH ₂	Cl	H	2-cyklohexylethyl-4-piperidylmethyl
E32	NH ₂	Cl	H	1-hexyl-4-piperidylmethyl
E33	NH ₂	Cl	H	1-heptyl-4-piperidylmethyl
E34	NH ₂	Cl	H	1-octyl-4-piperidylmethyl
E35	NH ₂	Cl	H	1-nonyl-4-piperidylmethyl
E36	NH ₂	Cl	H	1-decyl-4-piperidylmethyl
E37	NH ₂	Cl	H	1-undecyl-4-piperidylmethyl
E38	NH ₂	Cl	H	1-dodecyl-4-piperidylmethyl
E39	NH ₂	Cl	H	1-(4-fluorobenzyl)-4-piperidylmethyl
E40	NH ₂	Cl	H	1-(4-methoxybenzyl)-4-piperidylmethyl
E41	NH ₂	Cl	H	1-(4-methylbenzyl)-4-piperidylmethyl
E42	NH ₂	Cl	H	1-fenylethyl-4-piperidylmethyl

[X₁/X₂ = O-(CH₂)₂-O; Y = NH]

	R ₁	R ₂	R ₃	Z
E43	NH ₂	Cl	H	1-pentyl-4-piperidylmethyl
E44	NH ₂	Cl	H	1-cyklohexylethyl-4-piperidylmethyl
E45	NH ₂	Cl	H	1-isobutyl-4-piperidylmethyl
E46	NH ₂	Cl	H	1-(2-methylbutyl)-4-piperidylmethyl
E47	NH ₂	Cl	H	4-piperidylmethyl
E48	NH ₂	Cl	H	1-methyl-4-piperidylmethyl
E49	NH ₂	Cl	H	1-propyl-4-piperidylmethyl
E50	NH ₂	Cl	H	1-benzyl-4-piperidylmethyl

15

Příklad - pokračování



E51	NH ₂	Cl	H	1-butyl-1-methyl-4-piperidylmethyl jodid
E52	NH ₂	I	H	1-butyl-4-piperidylmethyl
E53	Cl	H	H	1-butyl-4-piperidylmethyl
E54	H	Br	Br	1-butyl-4-piperidylmethyl

5

Příklad 1

8-amino-7-chlor-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E1)

10

Suspenze kyseliny 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylové, připravené z odpovídající 7-H-kyseliny chlorací chráněné formy se v množství 720 mg rozpustí v 10 ml acetonitrilu. Pak se přidá 500 mg karbonyldiimidazolu a reakční směs se ještě 2 hodiny míchá. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se suší. Pak se roztok 510 mg 1-butyl-4-piperidinmethanolu ve 20 ml bezvodého THF po kapkách přidá k roztoku n-butyllithia (1,88 ml, 1,6M roztoku hexanu) při teplotě 0 °C a roztok se 15 minut míchá. Získaný imidazolid se znovu rozpustí ve 25 ml THF a roztok se po kapkách přidá k roztoku alkoxidu lithia v bezvodém THF. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla se odparek dělí mezi ethylacetátu a vodu, ethylacetátová vrstva se oddělí, několikrát se promyje vodou a pak s se suší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá žlutá guma, která se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi 05 % chloroformu a 5 % methanolu jako elučního činidla. Produkt se izoluje ve formě hydrochloridu a teplotou tání 243 až 244 °C.

25

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,49 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,26 - 4,38 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 2,93 - 3,05 (bd, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 1,20 - 2,05 (m, 11H), 0,90 (t, 3H).

30

Příklady 2 až 12

Analogickým způsobem je možno připravit také následující výsledné látky:

35

8-amino-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E2)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

40

7,39 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,3 - 4,42 (m, 4H), 4,05 - 4,16 (4H), 2,9 - 3,1 (bd, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 1,2 - 2,05 (m, 11H), 0,90 (t, 3H).

7-brom-5-(1-butyl-4-piperidyl)-methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E3)

Teplota tání 205 až 206 °C pro hydrochlorid.

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,5 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,3 - 4,42 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 2,9 - 3,05 (bd, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 1,22 - 2,05 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E4)

Teplota tání 144 až 146 °C pro hydrochlorid.

5

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,38 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,28 - 4,4 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 2,9 - 3,05 (bd, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 1,22 - 2,05 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

10

7-chlor-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E5)

Teplota tání 185 až 186 °C pro hydrochlorid.

15

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,37 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,25 - 4,40 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 2,98 (bd, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 1,24 - 2,00 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

20

8-amino-6,7-dichlor-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E6)

Teplota tání 168 až 169 °C pro hydrochlorid.

25

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

4,39 (s, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 2,9 - 3,05 (bd, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 1,22 - 1,98 (m, 11H), 0,92 (t, 3H).

30

8-amino-7-jod-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E7)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,79 (s, 1H), 4,50 - 4,59 (d, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 2,90 - 3,06 (bd, 2H), 0,80 - 2,30 (m, 2OH).

35

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-(ax-3-chinolizidinyl)methylkarboxylát (E8)

Teplota tání 139 až 140 °C.

40

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,42 (s, 1H), 4,19 - 4,5 (m, 8H), 2,72 (dd, 1H), 2,60 (bd, 1H), 1,10 - 2,11 (m, 14H).

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-(eq-3-chinozilidinyl)-methylkarboxylát (E9)

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,49 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,28 - 4,38 (m, 4H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 3,0 (bd, 1H), 2,83 (bd, 1H), 1,01 - 2,20 (m, 14H).

50

8-amino-7-chlor-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E10)

Teplota tání 185 až 186 °C (ve formě hydrochloridu)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,49 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 2,82 - 2,91 (bd, 2H), 2,10 (d, 2H), 0,80 - 1,95 (m, 18H).

5

eq-Chinolizidin-2-ylmethyl-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E11)

Teplota tání 191 až 192 °C pro hydrochlorid.

10 ¹H-NMR (d₆DMSO), hydrochlorid.

7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,28 - 4,36 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,25 - 3,36 (m, 2H), 2,76 - 3,11 (m, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,36 - 1,92 (m, 10H).

15 eq-chinolizidin-2-ylmethyl-8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E12)

Teplota tání 173 až 175 °C

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

20

7,48 (s, 1H), 4,45 (brs, 2H), 4,28 - 4,40 (m, 4H), 4,07 (d, 2H), 2,76 - 2,94 (m, 2H), 1,00 - 2,15 (m, 14H).

25 Příklad 13

8-amino-7-chlor-(1-ethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid (E13)

30

Roztok 500 mg, 0,0022 molu kyseliny 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylové z příkladu 1 ve 30 ml acetonitrilu se zpracovává působením 356 mg, 0,0022 molu biskarbonyldiimidazolu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti.

35

Pak se ke směsi přidá roztok 312 mg, 0,0022 molu 1-ethyl-4-aminomethylpiperidinu ve 25 ml acetonitrilu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová vrstva se oddělí, několikrát promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na oranžovou gumu, která se čistí chromatografií na oxidu křemičitém při použití chloroformu se zvyšujícím se podílem methanolu jako eluční činidlo. Produkt se izoluje jako světlá gumovitá látka.

40 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,69 (s, 1H), 7,50 (bt, 1H), 4,29 - 4,39 (m, 6H), 3,25 (t, 2H), 2,94 (bd, 2H), 2,38 (dd, 2H), 1,20 - 1,95 (m, 7H), 1,01 (t, 3H).

45

Příklady 14 a 15

Obdobným způsobem jako v příkladu 13 je možno připravit také následující sloučeniny.

50 8-amino-7-chlor-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid (E14)

Teplota tání 75 až 76 °C.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

7,73 (s, 1H), 7,58 (bt, 1H), 4,30 - 4,45 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,0 - 3,1 (bd, 2H), 2,39 - 2,48 (m, 2H), 2,0 - 2,14 (bt, 2H), 1,20 - 1,82 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

5 8-amino-7-chlor-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid (E15)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

10 7,72 (s, 1H), 7,55 (bt, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 6H), 3,3 (t, 2H), 2,82 - 2,95 (bd, 2H), 2,10 (d, 2H), 0,78 - 1,9 (m, 18H).

Příklad 16

15

8-amino-7-chlor-(4-piperidylmethyl)-1,4-benzodioxan-5-karboxylát hydrochlorid (E16)

a) K míchanému roztoku 1,10 g kyseliny 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylové z příkladu 1 v acetonitrilu se přidá 0,77 g biskarbonyldiimidazolu. Reakční směs se míchá 20 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-imidazolid.

b) K roztoku 0,25 g N-terc.butoxykarbonyl-4-hydroxymethylpiperidinu v 10 ml bezvodého THF se přidá 0,78 ml 1,5M roztoku methyllithia v diethyletheru při teplotě 0 °C pod dusíkem. Směs se míchá ještě 10 minut při teplotě místnosti, pak se přidá roztok 0,33 g 8-amino-7-chlor-25 1,4-benzodioxan-5-imidolidu v 10 ml THF a směs se míchá ještě 2 hodiny. Pak se reakční směs zchladí na 0 °C a přidá se voda. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se dělí mezi chloroform a vodu. Organická fáze se třikrát promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. rychlou chromatografií na oxidu křemičitém při použití 30 chloroformu a ethanolu jako elučního činidla se získá 0,26 g výsledné látky.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

35 7,47 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 - 4,22 (m, 4H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 - 1,38 (m, 2H).

c) Roztokem 0,26 g 8-amino-7-chlor-(N-terc.butoxykarbonyl-4-piperidylmethyl)-1,4-benzodioxan-5-karboxylátu v 50 ml dioxanu se 25 minut nechá probublávat plynný chlorovodík. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,12 g 40 produktu.

Teplota tání 249 až 251 °C

¹H-NMR (250 MHz, DMSO)

45 8,99 - 9,10 (m, 1H), 8,59 - 8,78 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,25 - 4,34 (s, 4H), 4,03 (d, 2H), 3,20 - 3,42 (m, 2H), 2,75 - 2,97 (m, 2H), 1,76 - 2,06 (m, 3H), 1,48 - 1,57 (m, 2H).

Příklad 17

50

5-/3-(piperidino)propyl-/3-/benzo-1,4-dioxan-5-yl-/1,2,4-oxadiazol (E17)

0,300 g, 1,55 mmol 1,4-benzodioxan-5-karboxamidoximu se rozpustí za míchání v 10 ml bezvodého THF a pod dusíkem se přidá 1 g mletého molekulového síta 4A. Po 30 minutách se

přidá ještě 0,051 g, 1,71 mmol hydridu sodíku ve formě 80% disperze v minerálním oleji. Pak se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 30 minutách se směs nechá krátkou dobu chladnout a pak se přidá 0,340 g, 1,71 mmol ethyl-4-(piperidino)butyrátu. Pak se reakční směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ještě 2,5 hodiny, načež se nechá zchladnout. Pak se směs zfiltruje a filtrační koláč se dvakrát promyje THF. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí chromatografií na oxidu křemičitém, jako eluční činidlo se užije pentan a ethylacetát v poměru 1 : 1 až více než 2 : 3, čímž se získá výsledný produkt jako bleděžlutý olej, který se převede na hydrochlorid s teplotou tání 175 až 176 °C.

10 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

12,20 - 12,5 (s, br, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,90 - 7,08 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 2,97 - 3,20 (m, 4H), 2,47 - 2,80 (m, 4H), 2,15 - 2,45 (m, 2H), 1,74 - 2,00 (m, 3H), 1,30 - 1,54 (m, 1H).

15

Příklad 18

(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,3-benzodioxol-4-karboxyláthydrochlorid (E18)

20

Způsobem podle příkladu se převede 705 mg kyseliny 1,3-benzodioxol-4-karboxylové (D11) na 393 mg výsledného produktu s teplotou tání 168 až 169 °C, výtěžek 29 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

25

7,4 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,04 (br d, 2H), 2,45 - 2,3 (m, 2H), 2,1 - 1,2 (m, 11H), 0,94 (t, 3H).

30 Příklady 19 až 21

Kyseliny, z nichž se vychází v příkladech 19 až 21 jsou popsány EP 407 137 a EP 313 393 (Yoshitomi).

35 (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát (E19)

Teplota tání 245 až 247 °C pro hydrochlorid.

40 ¹H-NMR (250 MHz, CD₃SOCD₃)hydrochlorid

11,17 (s, 1H), 10,34 - 10,10 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,20 - 2,85 (m, 4H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

45 (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-4-methyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát (E20)

Teplota tání 87 až 88 °C.

50 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,54 - 1,25 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

(1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát (E21)

Teplota tání 177 až 178 °C hydrochlorid

5 ¹H-NMR (250 MHz, CD₃SOCD₃)hydrochlorid

19,28 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,45 (m, 3H),
3,10 - 2,90 (m, 3H), 2,15 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

10

Příklad 22

8-amino-7-chlor-5-(1-methyl-4-piperidinylmethyl)-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid
(E22)

15

K roztoku 100 mg 8-amino-7-chlor-5-(1H-4-piperidylmethyl)-1,4-benzodioxankarboxylátu
(E15) a 70 mikrolitrů triethylaminu v 15 ml acetonu se přidá 20 mikrolitrů jodmethanu. Reakční
směs se míchá 64 hodin při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a
odparek se dělí mezi chloroform a vodu. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a
20 odpaří ve vakuu. Chromatografií na oxidu křemičitém při použití chloroformu a ethanolu jako
elučního činidla se získá čistý produkt. Působením etherového roztoku chlorovodíku se získá
40 mg výsledného hydrochloridu.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

25

7,49 (s, 1H), 4,53 (bs, 2H), 4,31 - 4,44 (m, 4H), 4,19 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,69 - 2,85 (m, 5H),
1,97 - 2,15 (m, 5H).

30 Příklady 23 až 43

Způsobem podle příkladu 22 je možno při použití sloučeniny z příkladu 16 získat také
následující produkty:

35 8-amino-7-chlor-5-(1-ethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid
(R23)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze.

40 7,47 (s, 1H), 4,53 (bs, 2H), 4,29 - 4,46 (m, 4H), 4,17 (d, 2H), 3,44 (d, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,51 -
2,69 (m, 2H), 1,90 - 2,12 (m, 5H), 1,40 (t, 3H).

8-amino-7-chlor-5-(1-propyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát hydrochlorid
(E24)

45

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD)

7,44 (s, 1H), 4,27 - 4,38 (m, 4H), 4,16 (d, 2H), 3,64 (d, 2H), 2,94 - 3,13 (m, 4H), 2,03 - 2,17 (m,
3H), 1,59 - 1,88 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

50

8-amino-7-chlor-5-(1-isobutyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid
(E25)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze:

7,50 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,31 - 4,39 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,69 - 1,95 (m, 6H), 1,31 - 1,49 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

5 8-amino-7-chlor-5-(1-cyklopropylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E26)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

10 7,49 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 4,29 - 4,45 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,29 - 2,48 (m, 2H), 1,69 - 2,00 (m, 5H), 1,04 - 1,18 (m, 1H), 0,54 (d, 2H), 0,27 (d, 2H).

8-amino-7-chlor-5-(1-fenyl-4-piperidinyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E27)

15

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD)

7,43 (s, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 4H), 4,17 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 2,95 - 3,17 (m, 4H), 2,01 - 2,18 (m, 3H), 1,61 - 1,86 (m, 4H), 1,29 - 1,49 (m, 4H), 0,95 (t, 3H).

20

8-amino-7-chlor-5-(2-methylbutyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E28)

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD)

25

7,43 (s, 1H), 4,28 - 4,43 (m, 4H), 4,18 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 2,95 - 3,19 (m, 4H), 2,02 - 2,19 (m, 3H), 1,59 - 1,78 (m, 5H), 0,97 (d, 6H).

8-amino-7-chlor-5-(2-methoxyethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E29)

30

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

35 7,49 (s, 1H), 4,49 (bs, 2H), 4,30 - 4,42 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (d, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 3H), 1,38 - 1,57 (m, 2H).

8-amino-7-chlor-5-(1-benzyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E30)

40

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,49 (s, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 5H), 4,49 (bs, 2H), 4,28 - 4,52 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 1,33 - 1,51 (m, 2H).

45 8-amino-7-chlor-5-(2-cyklohexylethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E31)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

50 7,49 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,29 - 4,41 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,35 - 1,87 (m, 12H), 1,10 - 1,31 (m, 4H), 0,83 - 1,01 (m, 2H).

8-amino-7-chlor-5-(1-hexyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E32)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

5 7,47 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,32 - 4,42 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 3,09 - 3,24 (m, 2H), 2,46 - 2,59 (m, 2H), 2,09 - 2,28 (m, 2H), 1,79 - 1,91 (m, 3H), 1,55 - 1,73 (m, 4H), 1,25 - 1,37 (m, 6H), 0,84 - 0,92 (m, 3H).

8-amino-7-chlor-5-(1-heptyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E33)

10

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

15 7,48 (s, 1H), 4,46 (bs, 2H), 4,30 - 4,39 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 3H), 1,52 - 1,69 (m, 4H), 1,29 - 1,45 (m, 8H), 0,83 - 0,91 (m, 3H).

8-amino-7-chlor-5-(1-oktyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E34)

20

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,50 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,31 - 4,39 (m, 4H), 4,12 (d, 2H), 3,04 - 3,13 (m, 2H), 2,38 - 2,48 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 3H), 1,51 - 1,65 (m, 4H), 1,24 - 1,32 (m, 10H), 0,85 - 0,91 (m, 3H).

25 8-amino-7-chlor-5-(1-nonyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E35)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

30 7,47 (s, 1H), 4,51 (bs, 2H), 4,31 - 4,40 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,59 (t, 1H), 2,31 (t, 2H), 1,62 - 1,94 (m, 7H), 1,21 - 1,35 (m, 12H), 0,85 - 0,93 (m, 3H).

8-amino-7-chlor-5-(1-decyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E36)

35

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

40 7,41 (s, 1H), 4,44 (bs, 2H), 4,24 - 4,32 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,48 - 2,57 (m, 2H), 2,24 (d, 2H), 1,57 - 1,88 (m, 7H), 1,13 - 1,28 (m, 14H), 0,79 - 0,84 (m, 3H).

8-amino-7-chlor-5-(1-undecyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E37)

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,49 (s, 1H), 4,50 (bs, 2H), 4,32 - 4,41 (m, 4H), 4,15 (d, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,50 - 2,52 (m, 2H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 3H), 1,60 - 1,78 (m, 4H), 1,21 - 1,35 (m, 16H), 0,88 - 0,92 (m, 3H).

50 8-amino-7-chlor-5-(1-dodecyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E38)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,49 (s, 1H), 4,49 (bs, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 2,49 - 2,57 (m, 3H), 2,22 (t, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,76 (m, 4H), 1,22 - 1,33 (m, 18H), 0,85 - 0,91 (m, 3H).

5 8-amino-7-chlor-5-(1-(4-fluorbenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E39)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

10 7,48 (s, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 4,49 (bs, 2H), 4,30 - 4,39 (m, 4H), 4,11 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 3H), 1,39 - 1,52 (m, 2H).

8-amino-7-chlor-5-(1-(4-methoxybenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E40)

15 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,49 (bs, 2H), 4,29 - 4,36 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,96 (t, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 3H), 1,20 - 1,47 (m, 2H).

20 8-amino-7-chlor-5-(1-(4-methylbenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát-hydrochlorid (E41)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

25 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,45 (bs, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (t, 2H), 1,70 - 1,81 (m, 3H), 1,32 - 1,50 (m, 2H).

8-amino-7-chlor-5-(1-fenethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxyláthydrochlorid (E42)

30 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,50 (s, 1H), 7,15 - 7,34 (m, 5H), 4,49 (bs, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 4H), 4,13 (d, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,71 - 1,90 (m, 3H), 1,38 - 1,54 (m, 2H).

35

Příklad 43

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-pentyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E43)

40

Na roztok 60 mg 8-acetamido-7-chlorbenzodioxan-5-(1-pentyl-4-piperidyl) methylkarboxamidu (D13) v 10 ml ethanolu se působí 110 mikrolitry 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Výsledná směs se zahřívá 5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi vodu a chloroform. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu na olej. Působením etherového roztoku chlorovodíku se získá 39 mg čistého produktu.

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

50

7,70 (s, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 4,24 - 4,49 (m, 6H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,13 - 1,71 (m, 11H), 0,83 (t, 3H).

Příklady 44 až 46

Způsobem podle příkladu 43 je možno připravit také následující sloučeniny:

- 5 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-cyklohexylethyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E44)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

- 10 7,69 (s, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 4,22 - 4,38 (m, 6H), 3,24 (t, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,18 - 2,31 (m, 2H), 1,81 (t, 2H), 0,95 - 1,72 (m, 16H), 0,70 - 0,93 (m, 2H).

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-isobutyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E45)

15

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,78 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 6H), 3,34 (t, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,52 - 1,91 (m, 6H), 1,23 - 1,40 (m, 2H), 0,89 (d, 6H).

20

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-(2-methylbutyl)-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E46)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

25

7,70 (s, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 4,24 - 4,37 (6H), 2,28 (t, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 1,42 - 1,71 (m, 4H), 1,15 - 1,37 (m, 4H), 0,83 (d, 6H).

30 Příklad 47

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E47)

- 35 Roztok 1,65 g 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)methylkarboxamidu (D12) v 50 ml ethanolu se zpracovává působením 4,5 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se nasytí uhličitánem draselným a extrahuje chloroformem. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 0,89 g 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)methylkarboxamidu.
- 40 Působením etherového roztoku chlorovodíku se pak získá výsledný produkt.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

- 45 7,74 (s, 1H), 6,48 - 7,54 (m, 1H), 4,26 - 4,48 (m, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,59 (dt, 2H), 2,03 (bs, 1H), 1,62 - 1,81 (m, 3H), 1,08 - 1,28 (m, 2H).

Příklady 48 až 50

- 50 Způsobem podle přípravy 13 je možno připravit ještě následující sloučeniny:

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-methyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E48)

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD), volná báze

8,15 - 8,25 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,31 - 4,48 (m, 4H), 3,51 (d, 2H), 3,37 - 3,41 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,88 - 2,09 (m, 3H), 1,42 - 1,63 (m, 2H).

5

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-n-propyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E49)

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD). volná báze

10

7,53 (s, 1H), 4,38 - 4,54 (m, 4H), 3,57 (d, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 2H), 2,83 - 3,15 (m, 4H), 1,54 - 2,12 (m, 7H), 1,03 (t, 3H).

8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-benzyl-4-piperidyl)methylkarboxamidhydrochlorid (E50)

15

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,75 (s, 1H), 7,48 - 7,69 (m, 1H), 7,17 - 7,38 (m, 5H), 4,28 - 4,46 (m, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,98 (t, 2H), 1,52 - 1,78 (m, 3H), 1,23 - 1,42 (m, 2H).

20

M⁺ (EI) 359

Příklad 51

8-amino-7-chlor-(1-butyl-1-methyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylátjodid (E51)

Roztok 75 mg 8-amino-7-chlor-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát-hydrochloridu (E1) se převede na volnou bázi, která se pak rozpustí v 10 ml acetonu. Přidá se 20 mikrolitrů jodmethanu a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se suší, čímž se získá 70 mg bleděžluté pevné látky, tento produkt existuje ve dvou isomerních formách.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO)

35

7,28 (s, 1H), 5,72 (bs, 2H), 4,28 (bs, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,38 - 3,5 (m, 2H), 3,2 - 3,37 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,20 - 2,05 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

Příklad 52

8-amino-7-jod-1,4-benzodioxan-5-(1-butyl-4-piperidyl)methylkarboxylát-hydrochlorid (E52)

Výsledná látka se připraví z kyseliny 8-amino-7-jod-1,4-benzodioxan-5-karboxylové (D1) způsobem podle příkladu 1.

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,81 (s, 1H), 4,53 (bs, 2H), 4,29 - 4,40 (m, 4H), 4,09 (d, 2H), 2,91 - 3,08 (m, 2H), 2,28 - 2,44 (m, 2H), 1,89 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,88 (m, 3H), 1,23 - 1,60 (6H), 0,93 (t, 3H).

50

Příklad 53

(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E53)

- 5 Výsledná látka se připraví z kyseliny 8-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylové z příkladu 1 způsobem podle příkladu 1.

Teplota tání 153 až 154 °C (pro hydrochlorid).

- 10 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,38 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,41 (s, 4H), 4,13 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,54 - 1,20 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

15

Příklad 54

(1-butyl-4-piperidyl)methyl-6,7-dibrom-1,4-benzodioxan-5-karboxylát

- 20 Výsledná látka se připraví z kyseliny 6,7-dibrom-1,4-benzodioxan-5-karboxylové z příkladu 1 způsobem podle příkladu 1.

Teplota tání 175 až 177 °C (pro hydrochlorid).

- 25 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), volná báze

7,20 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,20 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,87 - 1,65 (m, 3H), 1,55 - 1,28 (m, 6H), 0,94 (t, 3H).

- 30 Přípravy (výroba meziproduktů)

Příprava 1 (meziprodukt pro příklad 7)

Kyselina 8-amino-7-jod-1,4-benzodioxan-5-karboxylová

35

Roztok 500 mg, 0,0025 molu kyseliny 8-amino-1,4-benzodioxan-5-karboxylové v 50 ml AcOH se smísí s roztokem 0,423 g, 0,0026 molu monochloridu jodu v 10 ml AcOH. Reakční směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se promyje vodou. Získá se 0,60 g červené pevné látky, která se odfiltruje a promyje vodou.

40

¹H-NMR (250 MHz, DMSO)

7,69 (s, 1H), 5 - 5,5 (b, 1H), 4,3 (s, 6H).

- 45 Příprava 2 (meziprodukt pro příklad 6)

Kyselina 8-amino-6,7-dichlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylová

- 50 6,14 g, 0,029 molu kyseliny 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-karboxylové se uvede do suspenze ve 200 ml AcOH a přidá se 52 ml roztoku chloru s obsahem 9,6 g této látky ve 100 ml. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s vodou a suší, čímž se získá 6,20 g produktu.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO)

12,4 - 12,5 (b, 1H), 9,3 (bs, 1H), 4,35 (s, 4H), 2,07 (s, 3H).

Příprava 3 (meziprodukt pro příklad 17)

5

1,4-benzodioxan-5-karboxamidoxim

0,720 g, 0,031 molu sodíku se za míchání rozpustí v 8 ml methanolu. Pak se po kapkách přidá roztok 2,18 g, 0,031 molu hydroxylaminhydrochloridu ve 40 ml methanolu. Směs se míchá ještě 10 půl hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zfiltruje a filtrační koláč se promyje methanolem. Pak se k filtrátu přidá 2,52 g, 0,016 molu 1,4-benzodioxan-5-nitrilu (citace 2). Reakční směs se pak míchá a současně zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 12 hodinách se reakční směs nechá zchladnout a pak se odpaří za sníženého tlaku na hnědou olejovitou pevnou látku. Překrystalováním tohoto odparku z methanolu se získá 2,57 g krémově 15 zbarvených krystalků s teplotou tání 146 až 148 °C.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO)

9,42 (s, 1H), 6,75 - 6,96 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 4,25 (s, 4H).

20

Příprava 4 (Z znamená skupinu (i), Y = O)

1-butyl-4-piperidinmethanol

Směs 31,4 g, 0,2 molu ethylisonipekotátu, 54 g, 0,4 molu uhličitanu draselného a 27,4 g, 0,2 molu n-butylbromidu ve 400 ml ethanolu se míchá 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs nechá zchladnout, zfiltruje se přes infusoriovou hlinku a filtrát se odpaří na 25 bleděžlutý olej. Tento olej se rozpustí ve 200 ml bezvodého diethyletheru a roztok se po 30 kapkách přidá k suspenzi 20 g, 0,26 molu lithiualuminiumhydridu v bezvodém diethyletheru. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se zchladí v ledové lázni. Opatrně se přidá 20 ml vody a pak ještě 20 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného, a nakonec 60 ml vody. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se zfiltruje přes infusoriovou hlinku. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 25,0 g bezbarvého oleje.

35 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

3,48 (d, 2H), 2,93 - 2,99 (bd, 2H), 1,17 - 2,4 (m, 14H), 0,9 (t, 3H).

40

Příprava 5 (Z znamená skupinu (ii), Y = O)

1-cyklohexylmethyl-4-piperidinmethanol

Produkt je možno získat způsobem podle přípravy 4 z ethylisonipekotátu a cyklohexylmethylbromidu.

45

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

3,48 (d, 2H), 2,84 - 2,94 (bd, 2H), 0,78 - 2,4 (m, 21H inc. d, 2H).

50

Příprava 6 (Z znamená skupinu (ii), Y = NH₂)

4-aminomethyl-1-cyklohexylmethylpiperidin

Roztok 7 g, 0,055 molu isonikopetamidu ve 150 ml ethanolu se smísí s 13,8 g, 0,1 molu uhličitanu draselného a 12,4 g, 0,07 molu cyklohexylmethylbromidu a reakční směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs nechá zchladnout, pevný podíl se odfiltruje přes infusoriovou hlinku a filtrát se odpaří ve vakuu na 7,3 g růžové pevné látky. Tento amid se uvede do suspenze ve 30 ml bezvodého THF a suspenze se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se po kapkách v průběhu 15 minut přidá 4,8 ml $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ a směs se ještě jednu hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se dimethylsulfid ze směsi odstraní při použití zpětného chladiče. Pak se směs zahřívá ještě přes noc, načež se zchladí. Přidá se 6 ml 5N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Pak se roztok zchladí, alkalizuje 40% vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje chloroformem. Po vysušení a odpaření extraktu se získá bezbarvý olej.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

2,8 - 2,91 (bd, 2H), 2,55 (d, 2H), 2,09 (d, 2H), 0,75 - 1,9 (m, 20H).

Příprava 7 (Z znamená skupinu (i), Y = NH)

4-aminomethyl-1-butylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle přípravy 6 z isonipekotamidu a butylbromidu.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

2,88 - 3,0 (bd, 2H), 2,56 (d, 2H), 1,18 - 1,95 (m, 15H), 0,92 (t, 3H).

Příprava 8 (Z znamená epm, Y = NH)

4-aminomethyl-1-ethylpiperidin

Výsledná látka se připraví způsobem podle přípravy 6 z isonipekotamidu a ethyljodidu.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

2,9 - 3,0 (bd, 2H), 2,56 (d, 2H), 2,48 (dd, 2H), 1,1 - 1,95 (m, 9H), 1,05 (t, 3H).

Příprava 9 (Z znamená pm, Y = O)

N-terc.butoxykarbonyl-4-hydroxymethylpiperidin

K míchané suspenzi 14,48 g lithiualuminiumhydridu ve 200 ml diethyletheru se po kapkách při teplotě 0 °C a pod dusíkem přidá roztok 19,3 ml ethylisonipekotátu ve 100 ml diethyletheru. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se zchladí a přidá se 14,5 ml vody, 21,8 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a pak ještě 36,2 ml vody. Směs se jednu hodinu míchá při teplotě místnosti, sraženina se odfiltruje přes infusoriovou hlinku a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 4,71 g surového 4-hydroxymethylpiperidinu. K roztoku 4,71 g 4-hydroxymethylpiperidinu v 50% vodném THF se přidá 9,83 g diterc.butylidkarbonátu. Pevný uhličitan draselný se přidává k udržení pH směsi a hodnotě 9 a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se dělí mezi diethylether a vodu. Vodná fáze se extrahuje diethyletherem, organické fáze se spojí, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu, čímž se získá 6,12 g produktu jako bleděžluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

4,08 - 4,2 (bd, 2E), 3,45 - 3,52 (bt, 2H), 2,6 - 2,78 (m, 2H), 1,58 - 1,9 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,03 - 1,22 (m, 2H).

5 Příprava 10

eq-2-hydroxymethylchinolizidin

10 Produkt byl připraven způsobem podle publikace N.J. Leonard a další, J.Org.Chem., 1957, 22, 1445.

eq-3-hydroxymethylchinolizidin

15 Produkt byl připraven způsobem podle publikace H. Lewis a C. Shoppee, J. Chem. Soc., 1956, 313.

Příprava 11 (meziprodukt pro příklad 18)

20 a) Ethyl-1,3-benzodioxol-4-karboxylát

Postupuje se způsobem podle publikace J. H. Clark a další, Tetrahedron Letters, č. 38, 3361, 1976, čímž se 4,5 g ethyl-2,3-dihydroxybenzoátu převede ve výtěžku 46 % na 2,21 g výsledné látky.

25 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

7,42 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

30 b) Kyselina 1,3-benzodioxol-4-karboxylová

Roztok 1 g ethyl-1,3-benzodioxol-4-karboxylátu (D13) v 5 ml vody a 8 ml ethanolu se smísí s 3,1 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a směs se 30 minut vaří pod zpětným chladičem. Po zchlazení se reakční směs okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, a vytvořená sraženina se odfiltruje a promyje vodou, čímž se ve výtěžku 84 % a získá 0,71 g produktu (D13).

35 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $d_6\text{-DMSO}$)

13,01 (br s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (b, 1H), 6,13 (s, 2H).

40 Příprava 12 (meziprodukt pro příklad 47)

a) 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-pyridyl)-methylkarboxamid

45 2,5 g kyseliny 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-karboxylové se uvede do suspenze ve 100 ml acetonitrilu a přidá se 1,7 g N,N^2 -karbonyldiimidazolu. Pak se reakční směs míchá jednu hodinu pod dusíkem za mírného zahřívání. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získaný olej se chromatografuje na oxidu křemičitém při použití chloroformu a ethanolu jako elučního činidla. Pak se olej rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a k roztoku se přidá 1,17 ml 4-(aminomethyl)pyridinu. Výsledná směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod
50 zpětným chladičem. Pak se roztok zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém, jako eluční činidlo se užije směs ethanolu a chloroformu, čímž se získá 1,47 g čistého pevného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

8,58 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,92 - 8,00 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (bs, 1H), 7,28 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 4,39 - 4,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

5 b) 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)-methylkarboxamid

Roztok 3,0 g 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-pyridyl)-methylkarboxamidu ve 200 ml kyseliny octové se hydrogenuje při tlaku 0,35 MPa při použití oxidu platičitého jako katalyzátoru. Po 4 hodinách se katalyzátor odfiltruje přes infusoriovou hlinku a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje uhličitánem draselným a pak extrahuje chloroformem. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu na 2,85 g výsledné látky.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

8,03 (d, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (bs, 1H), 1,68 - 1,80 (m, 3H), 1,11 - 1,29 (m, 2H).

20 c) 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)methylkarboxamidu

Roztok 2,56 g 8-acetamido-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidyl)-methylkarboxamidu ve 100 ml kyseliny octové se smísí s roztokem 0,55 g chloru v 18 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá pryžovitá pevná látka (D12).

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD)

7,47 (s, 1H), 4,29 - 4,46 (m, 4H), 3,29 - 3,49 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,12 - 2,21 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,43 - 1,62 (m, 2H).

30 Příprava 13 (meziprodukt pro příklad 43)

8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-pentyl-4-piperidyl)methylkarboxamid

35 K roztoku 150 mg 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(4-piperidylmethyl)karboxamidu (D12) v 15 ml acetonu se přidá 100 mg uhličitánu draselného a 60 mikrolitrů 1-brompentanu. Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém při použití chloroformu a ethanolu jako elučního činidla, čímž se získá 60 mg čistého produktu (D13).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,72 - 7,79 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 4,32 - 4,50 (m, 4H), 3,45 (t, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,43 - 2,55 (t, 2H), 2,15 - 2,29 (m, 3H), 2,01 (t, 2H), 1,21 - 1,82 (m, 11H), 0,91 (t, 3H).

Přípravy 14 až 16 (meziprodukty pro příklady 44 až 46)

Při použití způsobu podle přípravy 13 je možno získat také následující sloučeniny:

50 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-cyklohexylethyl-4-piperidyl)methylkarboxamid (D14)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,70 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 4,30 - 4,47 (m, 4H), 3,46 (t, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,34 - 2,45 (m, 2H), 2,21 (bs, 3H), 1,99 (t, 2H), 1,57 - 1,82 (m, 8H), 1,09 - 1,49 (m, 8H), 0,83 - 1,00 (m, 2H).

5 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-isobutyl-4-piperidyl)methylkarboxamid (D15)
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

7,73 (s, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 4,32 - 4,49 (m, 4H), 3,34 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,18 (bs, 3H), 2,10 (d, 2H), 1,52 - 1,97 (m, 6H), 1,25 - 1,45 (m, 2H), 0,89 (d, 6H).

10 8-acetamido-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-(2-methylbutyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxamid (D16)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)

15 7,75 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 1H), 4,33 - 4,51 (m, 4H), 3,33 (t, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), 2,19 (bs, 3H), 2,01 (t, 2H), 1,37 - 1,81 (m, 8H), 0,90 (d, 6H).

Literární citace:

20 1. UK patentový spis č. 1571278
 2. R.C. Fuson, R. Gaertner, A.B.B. Chadwick, J. Org. Chem., 1948, 13, 489.

Antagonistická účinnost na 5-HT₄-receptory

25 1) Morčecí tlusté střevo

30 Morčecí samci o hmotnosti 250 až 400 g byli použiti k provedení pokusu. Z oblasti distálního tlustého střeva se připraví preparáty plexus myentericus se svalovými vlákny v podélném směru s délkou přibližně 3 cm. Tyto preparáty se uvedou do supsenze pod zátěží 0,5 g ve tkáňových lázních s obsahem Krebsova roztoku za probublávání 5% oxidem uhličitým v kyslíku, teplota lázně je 37 °C. Ve všech pokusech obsahoval Krebsův roztok také 10⁻⁷ M methiothepinu a 10⁻⁶ M granisetronu k blokování účinku na receptorech 5-HT₁, 5-HT₂ a 5-HT₃.

35 Po konstrukci jednoduché křivky v závislosti účinku na koncentraci při použití 5-HT, době styku 30 sekund a cyklu 15 minut se koncentrace 5-HT volí tak, aby bylo dosaženo 40 až 70 % maximálního stahu svalu, jde o koncentraci přibližně 10⁻⁹ M. Pak se každých 15 minut do lázně přidává střídavě uvedená koncentrace 5-HT a pak přibližně stejně účinná koncentrace látky, stimulující nikotinový receptor, dimethylfenylpiperazinia (DMPP). Jakmile se dosáhne
 40 reprodukovatelné odpovědi na 5-HT i DMPP, dojde k přidávání antagonistů 5-HT₄-receptoru do roztoku v lázni. Účinky této látky se pak stanoví jako snížení kontrakcí, vyvolaných 5-HT nebo DMPP v procentech. Ze získaných údajů se stanoví hodnota pIC₅₀ jako logaritmus koncentrace antagonisty, snižující kontrakci o 50 %. Sloučenina, která snižuje odpověď na 5-HT-, avšak nikoliv na DMPP se považuje za látku, antagonistující 5-HT₄-receptor.

45 Sloučeniny byly obvykle účinné při koncentracích řádu pIC₅₀ = 7 nebo vyšší, zvláště dobrou účinnost měly sloučeniny z příkladů 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 40, 41, 42, 44, 49 a 53.

50 2) Předsíně mladých morčat

Sloučeniny byly zkoušeny na spontánně se stahujících předsíních morčecích mláďat podle publikace Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 619 až 622. Hodnoty pK_B (záporný log₁₀ K_B) pro sloučeninu z příkladu 1, 2, 5, 10, 13, 14, 52, 53 a 55 byly v rozmezí 7 až 10.

3) Jícen krysy

Svalový obal sliznice jícnu krysy byl vypreparován podle publikace Baxter a další, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 343, 439 - 446 (1991). Vnitřní trubice z hladkých svalových vláken, uložená pod sliznicí byla izolována a upevněna pod isometrickým tahem, tak aby bylo možno provádět záznamy v Tyrodově roztoku, probublávaném směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého při teplotě 37 °C. Všechny pokusy byly prováděny na preparátech po předběžném působení pargylinu v koncentraci 100 μmol na 15 minut s následným promytím a v přítomnosti 30 μmol kokainu. Uvolnění působením 5-HT bylo dosaženo po předběžném stažení tkáně působením karbacholu v koncentraci 3 μmol.

Sloučenina E1 podle vynálezu působila jako antagonist 5-HT v jícnu krysy snížením maximální odpovědi, aniž by došlo k podstatnému posunu křivky závislosti účinku na koncentraci směrem doprava.

4) Motilita psího žaludku, vyvolaná 5-HT

Sloučeniny byly zkoušeny in vivo podle publikace „Stimulation of canine motility by BRL 24924, a new gastric prokinetic agent“, Bermudez a další, J. Gastrointestinal Motility, 1990, 2(4), 281 - 286. Sloučeniny podle vynálezu měly inhibiční účinek v dávce přibližně 10 mikrogramů/kg, sloučenina E1 byla účinná v dávce 1 mikrogram/kg.

Zkoušky in vivo na IBS

Metoda je obecně popsána v publikaci J. Physiology, 1958, sv. 141, str. 14P - 15P.

Myši samci kmene CD1 s hmotností 25 až 35 g byli jednotlivě uloženi do klecí z perspexu, dno a strop klecí tvořila síť, myši byly do klecí uloženy 20 minut před první zkouškou. Pak bylo podkožně podáno zvířatům nosné prostředí nebo 5-HTP v dávce 10 mg/kg. Antagonizující látky byly podány rovněž podkožně 5 minut po podání roztoku chloridu sodného nebo 5-HTP. Počet bobků ve stolici byl počítán v intervalech 10 minut první hodinu a pak po dalších 15 minutách, celková doba pozorování byla 75 minut. Pak byla zvířata usmrcena. Pak byl vypočítán průměr a střední chyba celkového počtu částic ve stolici.

Sloučenina E1 v dávce 10 mikrogramů/kg neměla žádný vliv na frekvenci stolic ve srovnání s roztokem chloridu sodného, což znamená, že nevyvolává zácpu. 5-HTP působí zvýšení frekvence stolic a v dávce 10 mikrogramů/kg se vylučují vlhčí pelety, k průjmu však nedochází.

Sloučenina E1 působí inhibiční účinku 5-HTP v množství 0,1 až 1 mikrogram/kg po podání 1 až 100 mikrogramů E1/kg, počet stolic se vrátí na původní úroveň.

Zkoušky in vivo na anxiolytickou účinnost

1) Sociální interakce

Krysí samci kmene Sprague Dawley, Charles River s hmotností 250 až 300 g byli umístěni ve skupinách po 8 na 5 dnů ve větší kleci. Pak byli umístěni jednotlivě v prostoru, přilehlém k pokusné kleci celkem 4 dny před pokusným dnem. V den pokusu bylo krysám podáno podkožně nosné prostředí, sloučenina E1 nebo anxiolytická látka chlórdiazepoxid benzodiazepinového typu po párech (n = 8 - 16) v intervalech 15 minut, pokus začínal v 10 hodin dopoledne. Po 30 minutách byly krysy umístěny po párech do klece pro sociální interakci v odděleném prostoru. Klec byla provedena z bílého perspexu s rozměrem 54 x 37 x 26 cm, přední strana byla průhledná, klec nebyla opatřena víkem. Dno klece bylo rozděleno na

24 čtverců a klec byla jasně osvětlena, 115 luxů. Následujících 15 minut byly videokamerou sledovány krysy tak, aby bylo možno zaznamenat sociální interakce jako vzájemné přelézání, sledování jednoho zvířete druhým, kousání, podlézání, výhružné postoje a boxování. Mimoto byl počítán také počet čtverců, které každá krysa přešla. Na konci každého testu byla klec pečlivě vytřena.

Sloučenina E1 v rozmezí dávek 0,001 až 1,0 mg/kg podkožně zvyšovala celkovou interakci mezi krysami. Pohyb po čtvercích nebyl statisticky významně změněn, přestože v dávce 10,0 mg/kg podkožně bylo možno pozorovat tendenci k menší pohyblivosti. Tento příznak je v souladu se snížením úzkosti.

2) Bludiště ve tvaru X

Bludiště ve tvaru X bylo uloženo 50 cm nad podložkou a bylo tvořeno dvěma uzavřenými rameny s délkou 45 cm, šířkou a výškou 10 cm a dvěma otevřenými rameny s rozměry 45 x 10 x 1 cm s takovou úpravou, že dvě ramena téhož typu byla uložena proti sobě. Oba typy ramen byly rozděleny na dva stejné úseky. Krysy byly uloženy do středu bludiště a pozorovány 5 minut, zaznamenávány byly následující parametry. 1) Počet vstupů a doba trávená a) na otevřených ramenech, b) v uzavřených ramenech, c) na koncích otevřených ramen a d) na koncích uzavřených ramen a 2) počet překročených úseků. Vzhledem k pocitu strachu na otevřených ramenech dávají krysy typicky přednost uzavřeným ramenům. Látky, které potlačují úzkost zvyšují počet vstupů do zevní poloviny otevřených ramen a dobu, strávenou na těchto místech a zvyšují také počet vstupů do celých otevřených ramen a dobu, strávenou na těchto ramenech. Pro každé zvíře byly vypočítány hodnoty pro všechny tyto čtyři ukazatele a také byl určen celkový počet překročených úseků.

V dávkách v rozmezí 0,01 až 1,0 mg/kg podkožně zvyšuje sloučenina E1 ukazatele pro potlačení úzkosti, to znamená dobu, strávenou na otevřených ramenech, vstupy na otevřené rameno, procenta celkového času na otevřených ramenech a procenta vstupů na otevřené rameno, aniž by byla ovlivněna pohyblivost krys v průběhu 5 minut. Ukazatelem, který byl nejvíce změněn bylo procento času, stráveného na otevřených ramenech. Tato charakteristika je v souladu s protiúzkostným účinkem a byla prokázána také pro pozitivní kontrolu, chlórdiazepoxid v dávce 5 mg/kg podkožně.

35 Antiemetická účinnost in vivo

Fretkám byla účinná látka podána v dávce 10 mikrogramů/kg perorálně 15 minut před celkovým ozářením podle publikace Bermudez a další, Br J. Cancer. 1988, 58, str. 644.

40 Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce.

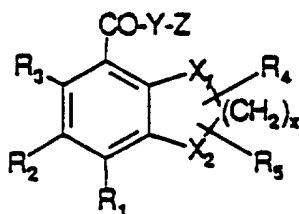
sloučenina	průměrný počet zvracení	průměrný počet dávivých pohybů
kontrola n = 8	14 ± 1,6	120,3 ± 16,1
E1	6,3 ± 1,6	81,5 ± 11,6

Jsou uvedeny průměrné hodnoty ± střední chyba.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I



(I)

10 v nichž skupina $X_1-(CH_2)_x-X_2$ tvoří spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány skupiny X_1 a X_2 5 až 7-členný kruh, kde

X_1 znamená atom kyslíku nebo síry,

15 X_2 znamená O, S, NR nebo NRCO, kde R je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

x znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

20 R_1 znamená atom vodíku, aminoskupinu, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupin alkoxy- skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

25 R_2 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

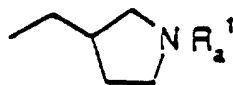
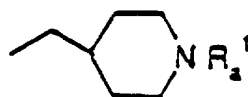
R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo aminoskupinu,

30

R_4 a R_5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

Y znamená O nebo NH a

35 Z znamená skupinu obecného vzorce

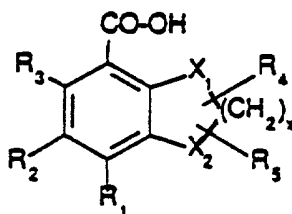


- kde R_a^1 znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 12 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 12 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku,
- 5 a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.
- 10 2. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R_1 je atom vodíku nebo aminoskupina.
3. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž R_2 je atom vodíku nebo halogenu.
- 15 4. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároků 1, 2 nebo 3, v nichž R_3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu.
- 20 5. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, v nichž skupina $X_1-(CH_2)_x-X_2$ znamená některou ze skupin $O-(CH_2)_2-O$, $O-(CH_2)_3-O$, $O-CH_2-O$, $O-(CH_2)_2-NR$, $O-(CH_2)_2-S$ nebo $O-CH_2-CONR$ nebo je tato skupina substituována substituenty R_4 a R_5 , které znamenají methylové skupiny a jde tedy o skupinu $O-(CH_3)_2-O$.
- 25 6. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 5, v nichž uvedená disubstituovaná skupina znamená skupinu $O-(CH_2)_2-O$.
7. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž Y znamená NH.
- 30 8. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, v nichž R_a^1 znamená cyklohexylmethylovou skupinu.
9. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, v nichž R_a^1 znamená alkyl o 3 až 12 atomech uhlíku.
- 35 10. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 9, v nichž R_a^1 znamená n-butyl.
- 40 11. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, v nichž R_a^1 znamená benzyl, popřípadě substituovaný, ve významu z nároku 1.
12. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
- 45 13. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
14. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 7-brom-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
- 50 15. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)-methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.

16. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 7-chlor-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
17. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-6,7-dichlor-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
18. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-jod-5-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
19. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
20. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-ethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid.
21. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid.
22. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-cyklohexylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxan-5-karboxamid.
23. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát.
24. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-4-methyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát.
25. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxylát.
26. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-methyl-4-piperidinylmethyl)-1,4-benzodioxankarboxylát.
27. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-ethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
28. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-propyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
29. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-isobutyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
30. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-cyklopropylmethyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
31. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-pentyl-4-piperidynyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
32. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-chlor-5-(2-methylbutyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.

33. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-benzyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 5 34. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-hexyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
35. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-heptyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 10 36. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-oktyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
37. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-nonyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 15 38. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-decyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
39. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-undecyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 20 40. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-dodecyl-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 25 41. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-(4-fluorbenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
42. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-(4-methoxybenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
- 30 43. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-5-(1-(4-methylbenzyl)-4-piperidyl)methyl-1,4-benzodioxankarboxylát.
44. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-pentyl-4-piperidyl)methylkarboxamid.
- 35 45. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-isobutyl-4-piperidyl)methylkarboxamid.
- 40 46. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-(2-methylbutyl)-4-piperidyl)methylkarboxamid.
47. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-methyl-4-piperidyl)methylkarboxamid.
- 45 48. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-n-propyl-4-piperidyl)methylkarboxamid.
49. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-chlor-1,4-benzodioxan-5-(1-benzyl-4-piperidyl)methylkarboxamid.
- 50

50. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, 8-amino-7-jod-1,4-benzodioxan-5-(1-butyl-4-piperidyl)methylkarboxylát.
51. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-chlor-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
52. Derivát kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1, (1-butyl-4-piperidyl)methyl-6,7-dibrom-1,4-benzodioxan-5-karboxylát.
53. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 12 až 52 ve formě volné báze nebo ve formě soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.
54. Způsob výroby derivátů kyseliny benzoové obecného vzorce I, podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II nebo její reaktivní derivát



(II)

kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce HOZ nebo H₂NZ, kde Z má význam, uvedený v nároku 1.

55. Farmaceutický prostředek pro léčení gastrointestinálních poruch, srdečních a cévních onemocnění a poruch CNS, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 53 spolu s farmaceutickým nosičem.
56. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 54, jako léčivo pro léčení gastrointestinálních poruch, srdečních a cévních onemocnění a poruch CNS.
57. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 54 jako léčivo pro léčení syndromu dráždivého tračníku.
58. Deriváty kyseliny benzoové obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 54 jako léčivo k léčení zvracení, nucení na zvracení a žaludečních příznaků jícnového refluxu a k léčení dyspepsie, předšňových arythmií, mozkové mrtvice, úzkostných stavů a migrény.
59. 4-Aminomethyl-1-butylpiperidin jako meziprodukt pro výrobu derivátů kyseliny benzoové obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu
