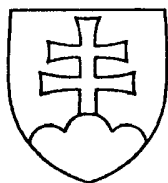


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

788-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/14,
C 07 D 417/14,
319/16 //
A 61 K 31/495

- (22) Dátum podania: 30.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 93 201950.8
(32) Dátum priority: 05.07.93
(33) Krajina priority: EP
(43) Dátum zverejnenia: 08.03.95
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Duphar International Research B.V., Weesp, NL;

(72) Pôvodca vynálezu: Hartog Jan, Weesp, NL;
Van Steen Bartholomeus Johannes, Weesp, NL;
Mos Johannes, Weesp, NL; Schipper Jacques, Weesp, NL;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty 2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl-pipe-razínu s 5-HT_{1A}-antagonistickou aktivitou

(57) Anotácia:
Deriváty 2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl-piperazínu všeobecného vzorca I majú antagonistickú aktivitu voči 5-HT_{1A} a sú vhodné na liečenie porúch centrálného nervového systému, R¹ predstavuje halogén, nižšiu alkylovú alebo alkoxylovú skupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo kyanoskupinu, m má hodnotu 1 alebo 2, n má hodnotu 0 alebo 1, A znamená alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka, ktorý môže byť substituovaný jednou alebo niekoľkými nižšími alkylovými skupinami alebo monocyklickou heteroarylovou skupinou, B predstavuje metylénovú, etylénovú, karbonylovú, sulfinylovú či sulfonylovú skupinu alebo atóm síry. Ďalej je opísaný spôsob ich výroby a prostriedky, ktoré ich obsahujú.

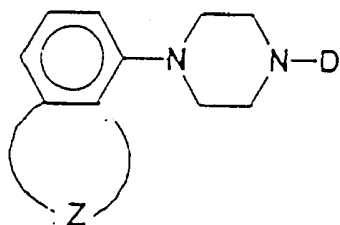
Deriváty 2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl-piperazínu s 5-HT_{1A}-antagonistickou aktivitou, spôsob ich výroby, a prostriedky, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny ako účinné zložky

Oblasť techniky

Vynález sa týka skupiny nových derivátov 2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl-piperazínu so zaujímavými farmakologickými vlastnosťami, výroby týchto zlúčenín a prostriedkov, ktoré obsahujú aspoň jednu z týchto zlúčenín alebo ich solí ako účinnú zložku.

Doterajší stav techniky

Európsky patent č. 0190472 sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



(I)

v ktorých

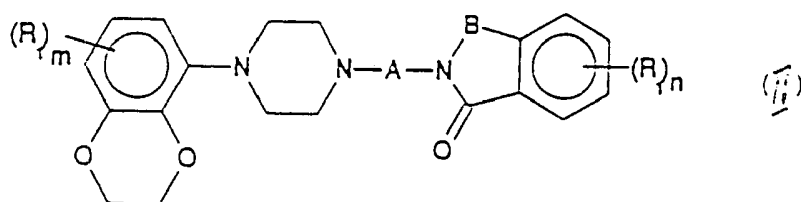
- Z spoločne s fenylovou skupinou výhodne znamená prípadne substituovanú benzofuranylovú skupinu alebo benzodioxolylovú skupinu, a
- D môže predstavovať alkylový reťazec prípadne substituovaný fenylovou skupinou, heteroarylovou skupinou alebo heterocyklickou skupinou.

Je opísané, že tieto zlúčeniny majú zaujímavé psycho-

tropné vlastnosti, najmä antipsychotické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

- R_1 predstavuje atóm halogénu, nižšiu alkylovú alebo alkoxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo kyanoskupinu,
- m má hodnotu 1 alebo 2, a
- n má hodnotu 0 alebo 1,
- A znamená alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka, ktorý môže byť substituovaný jednou alebo niekoľkými nižšími alkylovými skupinami alebo monocyklickou (hetero)arylovou skupinou, a
- B predstavuje metylénovú, etylénovú, karbonylovú, sulfonylovú či sulfonylovú skupinu alebo atóm síry,
- a ich soli vykazujú selektívne antagonistické pôsobenie voči 5-HT_{1A}.

Nižšími alkylovými a alkoxylovými skupinami sú skupiny, ktoré majú 1 až 4 atómy uhlíka, a ich reťazce môžu byť priame alebo rozvetvené.

Vhodnými kyselinami, s ktorými môžu zlúčeniny všeobec-

ného vzorca I vytvárať farmaceuticky upotrebitelné adičné soli s kyselinami, sú napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, a organické kyseliny, ako je kyselina citrónová, kyselina fumárová, kyselina maleínová, kyselina vínna, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina naftalénsulfónová a podobne.

Pokiaľ je alkylénový reťazec A substituovaný, je v zlúčenine prítomné centrum chiralít. Vynález sa týka ako racemických zlúčenín, tak jednotlivých enantiomérov.

S prekvapením sa zistilo, že tieto nové deriváty piperazínu všeobecného vzorca II a ich soli sú selektívnymi antagonistami 5-HT_{1A} , ktoré sa môžu použiť pre liečenie porúch centrálného nervového systému, pri ktorých je porušený serotonergný prenos, napríklad stavov úzkosti, depresie, psychózy, straty pamäti, porúch spánku, chorobného príjmu potravy a sexuálnej dysfunkcie.

U zlúčenín sa testovala ich schopnosť vytesniť $[^3\text{H}]\text{-2-(di-n-propylamino)-8-hydroxytetralín}([^3\text{H}]\text{-8-OH-DPAT})$ z jeho špecifických väzobných miest v homogenátoch čelnej kôry mozgovej krýs. Tento test je založený na postupe, ktorý opísali Gozlan a kol. (Nature, 305, (1983), str. 140 - 142). Všeobecne sa tieto zlúčeniny viažu na 5-HT_{1A} -receptory v oveľa väčšom rozsahu než na iné receptory, ako sú receptory D_2 a α_1 a ďalšie receptory 5-HT .

Na základe tohoto zistenia sa pri zlúčeninách testoval ich antagonizmus voči 5-HT_{1A} -receptoru v testoch, ktoré zahŕňajú antagonizmus voči účinkom vyvolaným 8-OH-DPAT u krýs, napríklad antagonizmus voči hypotermii a retrakcii dolného pysku (na základe postupu, ktorý opísali Broekkamp a kol.,

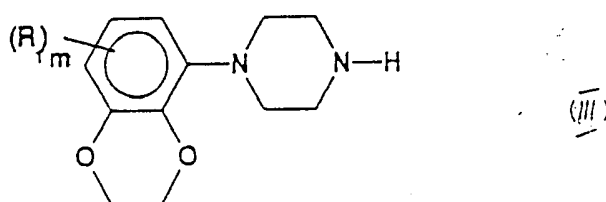
Pharmacol. Biochem. Behav. 33, (1989), 821 - 827).

Z farmakologických testov je zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu sú selektívnymi antagonistami 5-HT_{1A}. Navyše tieto zlúčeniny pri orálnom podaní vykazujú dobrú biologickú dostupnosť, ktorá má za následok vysokú účinnosť a dlhodobé pôsobenie.

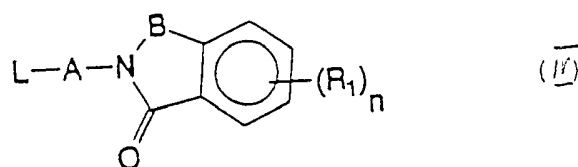
Účinné zlúčeniny a ich soli môžu byť začlenené pomocou štandardných spôsobov do prostriedkov, napríklad piluliek, tabliet, poťahovaných tabliet, kapsulí, práškov, kvapalín pre injekčnú aplikáciu a podobne, pri použití pomocných látok, ako sú kvapalné alebo pevné nosiče.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú novými zlúčeninami, ktoré sa môžu pripraviť podľa spôsobov vhodných pre štruktúrne príbuzné deriváty piperazínu.

Presnejšie, tieto zlúčeniny sa môžu získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III



so zlúčeninou všeobecného vzorca IV.



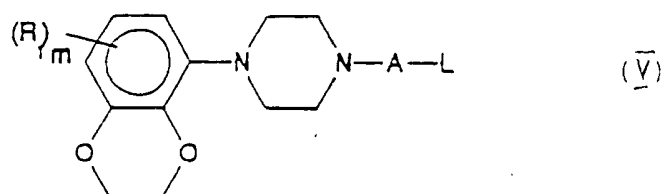
ktoré v týchto všeobecných vzorcoch majú všeobecné symboly R_1 , m , n , A a B významy, ako sú uvedené vyššie a L predstavuje takzvanú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu alebo sulfonátovú skupinu.

Táto reakcia sa môže uskutočňovať buď v prítomnosti alebo za neprítomnosti aprotického organického rozpúšťadla, prípadne v prítomnosti činidla viažúceho kyseliny. Medzi príklady vhodných rozpúšťadiel patrí metyletylketón, tetrahydrofuran, acetonitril, dimetylformamid, toluén a petroléter. Ako činidlá viažúce kyseliny sa môžu použiť látky, ktoré môžu byť rozpustné alebo nerozpustné v reakčnom médiu, napríklad organické dusíkaté bázy, ako sú trialkylamíny, pyridín, močovina, a anorganické bázy, ako sú uhličitan alebo hydrogénuhličitan sodný alebo draselný. Reakčná teplota je zvyčajne medzi teplotou miestnosti a teplotou varu použitého rozpúšťadla pod spätným chladičom, a doba reakcie môže kolísať medzi jednou hodinou a niekoľkými dňami.

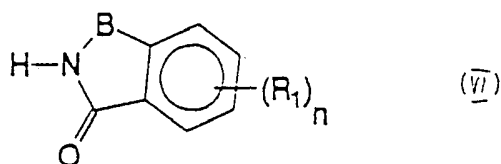
Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca III sa môžu získať podľa spôsobov známych pre analogické zlúčeniny, ako je opísané v európskom patente č. 0189612.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú známymi zlúčeninami, alebo sa dajú získať podobne ako štruktúrne príbuzné známe zlúčeniny.

Ďalej je možné zlúčeniny všeobecného vzorca II získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V



so zlúčeninou všeobecného vzorca $\overline{\text{VI}}$



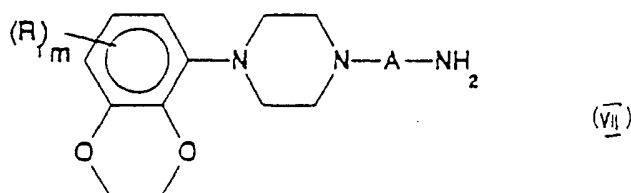
ktoré v týchto všeobecných vzorcoch majú symboly R_1 , m , n , A , B a L význam uvedený vyššie.

Táto reakcia sa môže uskutočňovať v podmienkach, ktoré sú obvyklé pre tento typ kondenzačných reakcií.

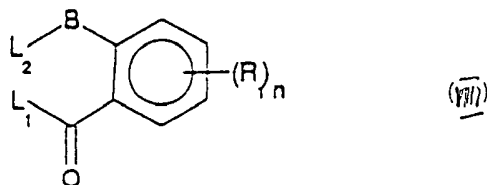
Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca $\overline{\text{V}}$ sa môžu pripraviť podľa spôsobov známych pre analogické zlúčeniny, ako je opísané v európskom patente č. 0190472.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca $\overline{\text{VI}}$ sú známymi zlúčeninami, alebo sa môžu pripraviť analogicky ako známe zlúčeniny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca $\overline{\text{II}}$ sa môžu získať tiež reakciou zlúčenín všeobecného vzorca $\overline{\text{VII}}$



so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



v týchto všeobecných vzorcoch majú všeobecné symboly R_1 , m , n , A a B význam uvedený vyššie a symboly L_1 a L_2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, majú význam uvedený vyššie pre všeobecný symbol L .

Táto reakcia sa môže uskutočňovať za rovnakých podmienok, ako sú uvedené vyššie pre reakciu zlúčeniny III so zlúčeninou IV.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa môžu získať zo zlúčenín vyššie uvedeného všeobecného vzorca III pomocou štandardných chemických postupov, napríklad reakciou zlúčeniny III s chlóracetónitrilom alebo chlórpropionitrilom pri použití činidla viažúceho kyseliny. Táto reakcia sa môže uskutočňovať napríklad v acetonitrile alebo dimetylformamide. Takto získané medziprodukty sa môžu potom redukovať na zlúčeninu VII známym spôsobom napríklad pri použití lítiumaluminiumhydridu.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, sú známymi zlúčeninami, alebo sa môžu získať analogicky ako známe zlúčeniny.

Vynález ilustrujú nasledujúce špecifické príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-(2-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)etyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-hydrochlorid

K miešanej suspenzii 0,31 g (13 mmol) natriumhydridu v 12 ml suchého dimetylformamidu sa pridá 2,29 g (13 mmol) sacharínu v 12 ml suchého dimetylformamidu. V miešaní sa pokračuje po dobu 10 minút a potom sa pridá 4,12 g (13 mmol) 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(2-chlóretyl)piperazínu (ktorý sa môže získať podľa opisu v EP-A-0190472) v 20 ml suchého dimetylformamidu. Reakčná zmes sa zahrieva v atmosfére dusíka po dobu 7 hodín, ochladí sa, a extrahuje trikrát 100 ml etylacetátu. Zmiešané organické vrstvy sa premyjú 5% hydrogénuhličitanom sodným, roztokom chloridu sodného, vysušia a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi acetónu a hexánu v pomere 1 : 3 ako elučného činidla, a takto získaná voľná zásada sa premení na jej hydrochlorid. Výťažok tvorí 3,13 g (50 %), teplota topenia produktu je 267 - -70 °C.

Príklad 2

2-(4-(4-yl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-mesy-
lát

- a. Medziprodukt 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín-hydrochlorid sa získa analogickým spôsobom, ako je opísané v EP 0189612.
- b. Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví spôsobom opísaným pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid (príklad 3) pri použití medziproduktu vyššie uvedeného v bode a). Teplota topenia je 242 °C.

Príklad 3

2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazi-
nyl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. Medziprodukt 1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-piperazín-hydrochlorid sa získa analogickým spôsobom, ako je opísaný v EP 0189612.
- b. K miešanému roztoku 1,68 g (5,0 mmol) medziproduktu v 50 ml acetonitrilu sa pridá 4,50 ml (5 ekvivalentov) diizopropyletylamínu a 1,63 g (5,1 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu (ktorý sa syntetizuje z 1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu a 1,4-dibrómbutánu pri použití štandardných postupov). Zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín, ochladí sa, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Pridá sa 200 ml etylacetátu a roztok sa premyje dva razy 50 ml 2N hydroxidu sodného. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou veľmi rýchlej chroma-

tografie na stĺpci silikagélu pri použití dietyléteru ako elučného činidla, a premení sa na jej dihydrochlorid. Výťažok tvorí 1,60 g (53%), teplota topenia je vyššia ako 177 °C (rozklad).

¹H-NMR (dimetylsulfoxid : deuteriochloroform v pomere 4:1): δ 1,78 - 1,92 (zhluk, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 3,06 - 3,25 (zhluk, 6H), 3,53 (m, 4H, H_α pipCH₂), 3,80 (t, 2H, CH₂CH₂NSO₂, J = 6 Hz), 4,24 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6,61 (d, 1H, H-6, J = 2 Hz), 6,75 (d, 1H, H-8, J = 2 Hz), 7,97 - 8,13 (zhluk, 3H), 8,26 (m, 1H), 10,6 (široký signál, 1H, NH+).

Príklad 4

2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-dión-dihydrochlorid

K miešanému roztoku 1,75 g (5,2 mmol) medziproduktu z bodu a) príkladu 3 v 75 ml acetonitrilu sa pridá 1,76 g (6,2 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom počas troch dní, potom sa ochladí a vyleje do 50 ml etylacetátu a 100 ml 2N hydroxidu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje tri razy 50 ml etylacetátu a zmiešané organické vrstvy sa premyjú dva razy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysušia sa a odparia do sucha. Po vyčistení pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití etylacetátu ako elučného činidla sa získa s výťažkom 76 % voľná zásada, ktorá sa premení na jej dihydrochlorid. Výťažok tvorí 1,70 g (59 %), teplota topenia 230 - 1 °C.

Príklad 5

2-(2-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazín-yl)etyl)-6-chlór-3,4-dihydroizochinolín-1(2H)-ón-dihydrochlorid

Táto zlúčenina sa získa analogicky podľa spôsobu opísaného v EP-A-0190472 pre 1-(benzo-[b]furan-7-yl)-4-[3-(4-fluór-benzoy)propyl]piperazín pri použití 1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(2-chlóretyl)piperazínu (ktorý sa pripraví podobným spôsobom, ako je opísaný v EP-A-0190472 pre 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(2-chlóretyl)piperazín) a 6-chlór-3,4-dihydroizochinolín-1(2H)-ónu. Výťažok tvorí 37 %, teplota topenia je vyššia ako 240 °C (rozklad).

¹H-NMR (dimetylsulfoxid : deuteriochloroform v pomere 4 : 1):

δ 3,09 (t, 2H, NCH₂CH₂Ar, J = 7 Hz), 3,16 (m, 2H, H_{ax} pipCH₂), 3,45 (m, 2H, + NCH₂CH₂), 3,55 (m, 2H, H_{eq} pipCH₂), 3,65 - 3,75 (zhluk, 4H), 3,94 (t, 2H, CH₂CH₂NC=O), 4,26 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6,62 (d, 1H, H-6, J = 2 Hz), 6,75 (d, 1H, H-8, J = 2 Hz), 7,37 (zhluk, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 8 Hz), 11,0 (široký signál, 1H, NH+).

Príklad 6

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazín-yl)butyl)-6-chlór-3,4-dihydroizochinolín-1(2H)-ón-dihydrochlorid

- a. K roztoku 3,00 g (17 mmol) 6-chlór-3,4-dihydroizochinolín-1(2H)-ónu v 50 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote miestnosti 60 % suspenzie natriumhydridu v minerálnom oleji (0,80 g). V miešaní sa pokračuje po dobu troch hodín a pri teplote 10 °C sa pridá 10 ml 1,4-dibrómbutánu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným

chladičom po dobu 24 hodín, ochladí sa a vyleje do etylacetátu a vody. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Po vyčistení pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi éteru a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla sa získa medziprodukt 2-(4-brómbutyl)-6-chlór-3,4-dihydroizochinolín-1(2H)-ón.

- b. K miešanému roztoku 1,20 g (3,8 mmol) medziproduktu z bodu a) v príklade 2 a 2,00 ml (12 mmol) diizopropyletylamínu v 15 ml acetonitrilu sa pridá 1,30 g (4,1 mmol) medziproduktu 6a. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu dvoch dní, ochladí sa a potom extrahuje trikrát 100 ml etylacetátu. Zmiešané organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmétánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla, a takto získaná voľná zásada sa premení na jej dihydrochlorid. Výťažok tvorí 1,10 g (52 %) zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 214 - 6 °C.

Príklad 7

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)-3-metylbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. Miešaný roztok 8,00 g (54 mmol) 1-bróm-3-metyl-3-buténu (ktorý sa môže získať ako je opísané v J.Org. Chem., 46, 1981, 3526 - 30), 9,90 g (54 mmol) sacharínu a 9,40 ml (54 mmol) diizopropyletylamínu v 50 ml acetonitrilu sa zahrieva do varu pod spätným chladičom v at-

mosfére dusíka po dobu 18 hodín. Reakčná zmes sa zahusťí vo vákuu, extrahuje etylacetátom a zmiešané organické vrstvy sa premyjú vodou. Surový medziprodukt 2-(3-metyl-3-butenyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid sa ďalej vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi éteru a hexánu v pomere 1 : 3 ako elučného činidla.

- b. 0,50 g (2,0 mmol) medziproduktu a. sa rozpustí v 80 ml pentánu v atmosfére dusíka. Reakcia roztoku s bromovodíkom, ktorá sa uskutoční analogickým postupom, ako je opísaný v J. Org. Chem., 47 (27), 1982, 5378 a J.A.C.S., 109 (23), 1987, 6943, má za následok vznik 0,54 g (81 %) medziproduktu 2-(4-bróm-3-metylbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu.
- c. K miešanému roztoku 2,1 g (7,2 mmol) medziproduktu 2a v 75 ml acetonitrilu sa pridá 2,14 g (obsahujúci 7,2 mmol) medziproduktu 7b a 2,60 ml (15 mmol) diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu troch dní, potom sa ochladí a zahusťí vo vákuu. Zvyšok sa vyberie etylacetátom a premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla, a takto získaná voľná zásada sa premení na zlúčeninu uvedenú v názve. Výťažok tvorí 1,00 g (33 %), teplota topenia 210 -2 °C.

Príklad 8

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl))-1-piperaziny)butyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-dión-hydrochlorid

Táto zlúčenina sa pripraví analogickým spôsobom ako je opísané v príklade 4 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-dión-dihydrochlorid pri použití 1,30 g (4,5 mmol) medziproduktu 2a a 1,40 g (4,9 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu. Výťažok tvorí 2,20 g, teplota topenia 222 - 4 °C.

Príklad 9

2-(5-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)pentyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-hydrochlorid

Táto zlúčenina sa pripraví analogickým spôsobom ako je opísaný v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid pri použití 2,00 g (6,9 mmol) medziproduktu 2a a 2,52 g (7,6 mmol) 2-(5-brómpentyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu. Výťažok tvorí 1,40 g, teplota topenia 193 -5 °C.

Príklad 10

2-(4-(4-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid

- a. K miešanej suspenzii 6,77 g (20 mmol) medziproduktu 3a v 50 ml suchého dimetylformamidu sa pridá 5,60 g (41 mmol) uhličitanu draselného a 2,60 ml (22 mmol) benzylbromidu. V miešaní sa pokračuje pri teplote 85 °C po dobu 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, vyleje na ľad a vyberie etylacetátom, ďalej sa premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélou pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a amo-

niaku v pomere 92,5 : 7 : 0,5 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 7,18 g (91 %) medziproduktu 4-benzyl-1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu.

- b. Medziprodukt 10a, ktorý je brómderivátom, sa premení na odpovedajúci hydroxyderivát pomocou spôsobu opísaného v J. Org. Chem., 48 (12), 1983, 1941 -4 s Chem. Ber., 103, 1970, 1412 - 9 pri použití 6,68 g (17 mmol) medziproduktu 10a, 1,40 ml (17 mmol) tetrametyletyléndiamínu, 10,3 ml (26 mmol) 2,5M n-butyllítia a 5,30 ml (52 mmol) nitrobenzénu. Vyčistením surového produktu pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi éteru a hexánu v pomere 3 : 1 ako elučného činidla sa získa s výťažkom 48 % medziprodukt 4-benzyl-1-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-piperazín ako voľná zásada.
- c. Debenziláciou medziproduktu 10b pri použití 10% paládia na uhlí a mravčanu amonného v metanole sa po vyčistení pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi tetrahydrofuranu, metanolu a amoniaku v pomere 83 : 15 : 2 ako elučného činidla získa s výťažkom 89 % medziprodukt 1-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín.
- d. Medziprodukt 10c sa premení na zlúčeninu uvedenú v názve spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid pri použití 1,70 g (7,2 mmol) medziproduktu 10c, 1,20 g (15,0 mmol) octanu sodného, 2,50 g (7,9 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu v 75 ml acetonitrilu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu

pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla a výsledná penovitá látka sa kryštalizuje z etylacetátu. Výťažok tvorí 1,73 g (51 %), teplota topenia 179 - 181 °C.

Príkld 11

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-2,3-dihydro-1H-izoindol-1-ón-hydrochlorid

- a. K miešanému roztoku 6,40 g (22 mmol) medziproduktu 2a v 80 ml acetonitrilu sa pridá 6,60 g (66 mmol) trietylaminu a 3,90 g (26 mmol) butyronitrilu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín, ochladí sa, a zahustí vo vákuu. K zvyšku sa pridá etylacetát a voda. Organická vrstva sa oddelí a premyje vodou, vysuší a zahustí do sucha. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 6,80 g (96 %) medziproduktu 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(3-kyanpropyl)piperazínu.
- b. 6,80 g (21 mmol) medziproduktu 11a sa rozpustí v 140 ml 96% etanolu a pridá sa 0,85 g (11 mmol) hydroxidu draselného v 7 ml vody. Pridá sa Raney-nikel a zmes sa mieša v atmosfére vodíka pri teplote miestnosti po dobu 24 hodín. Reakčná zmes sa sfiltruje cez vrstvu kremeliny a etanol sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa vyberie dichlórmetánom, premyje sa vodou, vysuší, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a amoniaku v pomere 35 : 14 : 1 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 2,50 g

(36 %) medziproduktu 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(4-aminobutyl)piperazínu.

- c. K miešanej suspenzii 0,33 g (1,0 mmol) medziproduktu 11b v 10 ml acetónu sa pridá 0,34 g (85 %) (6,0 mmol) hydroxidu draselného a 0,23 g (1,0 mmol) o-brómmetylén-benzoylchloridu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 24 hodín, zahustí sa vo vákuu, a zvyšok sa vyberie dichlórmetánom. Pridá sa voda a organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,20 g (45 %), teplota topenia 241 -2 °C.

Príklad 12

2-(4-(4-(7-metoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny-1-butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-fumarát

- a. K miešanému roztoku 2,60 g (11 mmol) medziproduktu 10c v 200 ml dichlórmetánu sa pridá 4,60 g (33 mmol) uhličitanu draselného. Zmes sa ochladí na teplotu 4 °C a pridá sa 3,60 g (17 mmol) terc.butyloxykarbonylanhydridu. V miešaní sa pokračuje pri teplote miestnosti po dobu 1,5 hodiny. Pridá sa 2N hydroxid sodný a etanol a zmes sa ďalej mieša po dobu 1 hodiny. Zmes sa extrahuje etylacetátom, zmiešané organické vrstvy sa premyjú 5% hydrogénuhličitanom sodným a vodou, vysušia sa a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Výťažok tvorí 1,70 g (47 %) medziproduktu 1-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(terc.butyloxykarbonyl)piperazínu.

- b. K miešanému roztoku 1,70 g (5,1 mmol) medziproduktu 12a

a 1,40 g (10 mmol) uhličitanu draselného v 50 ml acetonitrilu sa pridá 0,65 ml (10 mmol) metyljodidu. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 40 °C po dobu 18 hodín, ochladí sa, zahustí, a surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci oxidu hlinitého pri použití éteru ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,71 g (57 %) 1-(7-metoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(terc.butyloxykarbonyl)piperazínu.

- c. K roztoku 1,00 g (3,0 mmol) medziproduktu 12b v 25 ml etylacetátu sa pridá 25 ml etanolu obsahujúceho 5 ekvivalentov kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa mieša po dobu 18 hodín pri teplote miestnosti a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Získa sa 0,80 g medziproduktu 1-(7-metoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín-hydrochloridu.
- d. 0,80 g (2,8 mmol) medziproduktu 12c sa premení na zlúčeninu uvedenú v názve ako je opísané v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazinyl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid-dihydrochlorid. Vyčistenie surového produktu sa uskutoční pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití etylacetátu ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,90 g (54 %), teplota topenia 74 - 7 °C.

Príklad 13

2-(4-(4-(7-kyan-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazinyl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid

- a. Medziprodukt 1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(terc.butyloxykarbonyl)piperazín sa pripraví podobným spôsobom, ako je opísaný pre 1-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(terc.butyloxykarbonyl)

piperazín (medziprodukt 12a), pri použití 1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu.

- b. K miešanému roztoku 4,10 g (10 mmol) medziproduktu 13a v 100 ml toluénu sa pridá 4,20 g (2,1 mmol) paládium-(O)tetrakis-trifenylfosfínu a 6,00 g (12 mmol) kyanidu sodného suspendovaného na 12 g oxidu hlinitého. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 110 °C po dobu 18 hodín, ochladí sa a zahustí vo vákuu. Odparok sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi éteru a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 1,90 g (54 %) medziproduktu 1-(7-kyan-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(terc.butyloxykarbonyl)piperazínu.
- c. 1,90 g (5,5 mmol) medziproduktu 13b sa premení na 1-(7-kyan-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-piperazín reakciou s 1,20 ml (8,4 mmol) trimetylsilyljodidu v 75 ml acetonitrilu pri teplote 4 °C. Získaný materiál sa po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a amoniaku v pomere 83 : 15 : 2 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 1,25 g (93 %).
- d. 1,25 g (5,1 mmolu) medziproduktu 13c sa premení na zlúčeninu uvedenú v názve spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazinyl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití etylacetátu ako elučného činidla. Výťažok tvorí 2,11 g (86 %), teplota topenia 162 -4 °C.

2-(4-(4-(7-chlór-8-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid

- a. Medziprodukt 4-benzyl-1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín sa získa spôsobom, ktorý je opísaný pre 4-benzyl-1-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín (medziprodukt 10a). Vyčistenie surového produktu sa uskutoční pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a amoniaku v pomere 83 : 15 : 2 ako elučného činidla.
- b. K miešanému roztoku 7,30 g (21 mmol) medziproduktu 14a v 100 ml toluénu sa pridá 1,73 ml (21 mmol) tetrametyl-etyléndiamínu. Zmes sa ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pridá sa 11,0 ml (28 mmol) 2,5M n-butyllítia. Zmes sa mieša pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3,5 hodiny a potom sa pridá 4,90 ml (64 mmol) dimetylförmamidu. V miešaní sa pokračuje pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 45 minút a po dobu 45 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa hydrolyzuje 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej po dobu 1 hodiny, pridá sa 20 ml 2N hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Zmiešané organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Získa sa tak medziprodukt 4-benzyl-1-(7-chlór-8-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín.
- c. K miešanej suspenzii 4,38 g (12 mmol) medziproduktu 14b v 75 ml metanolu sa pridá pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,34 g (35 mmol) natriumborohydridu. Po 30 minútach sa zmes vyleje do etylacetátu a 5% hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší, a roz-

púšťadlo sa odparí. Odparok sa rozpustí v 30 ml dichlórmetánu a pridá sa po kvapkách k roztoku 5,60 ml (35 mmol) trietylsilylhydridu a 2,70 ml (35 mmol) kyseliny trifluóroctovej v 25 ml dichlórmetánu. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes extrahuje etylacetátom a premyje sa 5% hydrogénuhličitanom sodným. Zmiešané organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití éteru ako elučného činidla, čím sa získa 4,02 g (81 %) medziproduktu 4-benzyl-1-(7-chlór-8-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu.

- d. 4,03 g (11 mmol) medziproduktu 14c sa debenzyluje pri použití 1,35 ml (12 mmol) α -chlóretyl-chlórformiátu a 100 ml 1,2-dichlórétánu. Zmes sa zahrieva na teplotu 80 °C po dobu dvoch hodín, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. K zvyšku sa pridá 100 ml metanolu a zmes sa mieša pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu ďalšej 1 hodiny. Reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa mieša s diizopropyléterom. Pevná látka sa odfiltruje, čím sa získa 3,02 g (88 %) medziproduktu 1-(7-chlór-8-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín-hydrochloridu.
- e. 3,02 g (9,9 mmol) medziproduktu 14d sa premení na zlúčeninu uvedenú v názve spôsobom opísaným v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazinyl)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid. Výťažok tvorí 3,68 g (64 %), teplota topenia 136 - 7 °C.

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)-2,2-dimetylbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. Medziprodukt 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(4-amino-3,3-dimetylbutyl)piperazín sa pripraví analogickým spôsobom, ako je opísaný pre 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(4-aminobutyl)piperazín (medziprodukt 11b) pri použití 4-chlór-2,2-dimetylbutyronitrilu.
- b. K miešanému roztoku 1,10 g (3,1 mmol) medziproduktu 15a v 40 ml acetonitrilu sa pridá 0,73 g (3,1 mmol) metylochlórsulfonylbenzoátu v 5 ml metanolu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 1 hodiny a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 1,30 g (76 %) medziproduktu N-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)-2,2-dimetylbutyl)-2-metyloxykarbonylfenylsulfonamidu.
- c. 1,15 g (2,1 mmol) medziproduktu 15b sa rozpustí v 25 ml metyletylketónu. Pridá sa 0,58 g (4,2 mmol) uhličitanu draselného a zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 3 hodín. Rozpúšťadlo sa potom odstráni vo vákuu a zvyšok sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 1,10 g (94 %) zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 260 - 2 °C.

Príklad 16

2-(4-(4-(6-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl))-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. K miešanému roztoku 7,4 g (33 mmol) 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu v 100 ml dichlórmetánu sa pridá katalytické množstvo chloridu hlinitého a difenylsulfidu. Zmes sa ochladí na teplotu 10 °C a pridá sa 2,65 ml (33 mmol) sulfurylchloridu. V miešaní sa pokračuje po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti, a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. K zvyšku sa pridá dichlórmetán a 2N hydroxid sodný. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší, a rozpúšťadlo sa odstráni. Zvyšok obsahuje 17 % mol. medziproduktu 1-(6-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu, ktorý sa izoluje pri použití kvapalinovej chromatografie s vysokou rozlišovacou schopnosťou (HPLC).
- b. Zlúčenina uvedená v názve sa získa spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 4 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl))-1-piperaziny)butyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-dión-dihydrochlorid pri použití 1,42 g (5,6 mmol) medziproduktu 16a, 1,80 g (5,6 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu, 1,50 ml (11 mmol) trietylamínu a 0,84 g (5,6 mmol) jodidu sodného v 30 ml acetonitrilu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,21 g (7 %), teplota topenia 211 - 3 °C.

Príklad 17

2-(4-(4-(8-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. Medziprodukt 1-(8-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín sa izoluje z reakčnej zmesi 16a (ktorá obsahuje 24 % mol. tohoto produktu), ako je opísané pre medziprodukt 16a.
- b. Zlúčenina uvedená v názve sa získa spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 4 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1H-isoin-dol-1,3(2H)-dión-dihydrochlorid pri použití 0,87 g (3,4 mmol) medziproduktu 17a, 1,10 g (3,4 mmol) 2-(4-brómbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu, 0,94 ml (6,8 mmol) trietylamínu a 0,51 g (3,4 mmol) jodidu sodného v 25 ml acetonitrilu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,72 g (37 %), teplota topenia 204 - 5 °C.

Príklad 18

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-6-chlór-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-hydrochlorid

- a. K suspenzii 2,0 g (5,8 mmol) dichloridu difenyldisulfid-2,2'-dikarboxylovej kyseliny (ktorá sa získa ako je opísané v Beilstein H10 : 132) v 10 ml tetrachlórmetánu sa pridá jód. Pri teplote 30 °C sa po dobu 15 minút pridáva plynný chlór. Reakčná zmes sa mieša po dobu 1 hodiny pri teplote miestnosti, a zrazenina sa odfiltruje a vysuší. Pri tejto reakčnej teplote sa vytvorí zmes, ktorú tvorí zo 70 % 2-(chlórtio)benzoylchlorid a

z 30 % 6-chlór-2-(chlórtio)benzoylchlorid. Pri reakčnej teplote 10 °C sa vytvorí iba 2-(chlórtio)benzoylchlorid s výťažkom 100 %.

- b. K miešanej suspenzii 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(4-aminobutyl)piperazínu (medziprodukt 11b) v 10 ml dichlórmetánu sa pridá 1,9 g (obsahujúcich 1,74 mmol) 6-chlór-2-(chlórtio)benzoylchloridu. Suspenzia sa mieša po dobu 18 hodín a pridá sa 10 % roztok uhličitanu draselného. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší, ďalej sa vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla, a premení sa na jej dihydrochlorid. Výťažok tvorí 0,47 g (48 %) zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 207 - 9 °C.

Príklad 19

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1-oxid-dihydrochlorid

- a. K 7,6 g (36 mmol) 2-(chlórtio)benzoylchloridu získaného ako je opísané v príklade 18, v 100 ml suchého éteru sa pridáva v priebehu 15 minút plynný amoniak. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 1 hodiny, a izoluje sa pevná látka, ktorá sa ďalej vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 5,30 g (96 %) medziproduktu 1,2-benzizotiazol-3(2H)-ónu.
- b. K miešanému roztoku 5,30 g (35 mmol) medziproduktu 19a v 150 ml metanolu sa pridá 17,6 g (82 mmol) jodistanu sodného v 30 ml vody. Reakčná zmes sa mieša pri teplote

miestnosti po dobu 78 hodín a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne, premyje sa vodou, vysuší a zahustí do sucha. Výťažok tvorí 3,20 g (55 %) medziproduktu 1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1-oxidu.

- c. Medziprodukt 19b sa premení na 2-(4-chlórbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1-oxid podľa Mitsunobuovej reakcie pri použití trifenylofosfínu a dietylazodikarboxylátu pri použití štandardných postupov. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučného činidla.
- d. Zlúčenina uvedená v názve sa získa analogickým spôsobom ako je opísaný v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid pri použití 2,50 g (8,54 mmol) 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu (medziproduktu 2a) a 2,20 g (8,54 mmol) 2-(4-chlórbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1-oxidu (medziproduktu 19c). Výťažok tvorí 1,90 g (41 %) zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 258 - 60 °C.

Príklad 20

2-(2-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)-3-fenylbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. K miešanému roztoku 50,0 g kyseliny tropovej v 650 ml vody sa pridá 140,0 g (0,44 mol) oktahydrátu hydroxidu bárnateho. Zmes sa mieša pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 20 hodín, a potom sa ochladí. K fil-

trátu sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková, takto získaná suspenzia sa mieša pri teplote 0 °C po dobu 2 hodín, odfiltruje sa pevná látka, premyje vodou a vysuší. Výťažok tvorí 36,2 g (81 %) medziproduktu 2-fenylpropénovej kyseliny.

- b. K miešanému roztoku 43,7 g (0,17 mol) 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperazínu (medziproduktu 2a) v 500 ml etanolu sa pridá 25,2 g (0,17 mol) 2-fenylpropénovej kyseliny (medziproduktu 20a). Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 78 hodín a potom sa ochladí. Zrazenina sa odfiltruje a premyje etanolom. Surový produkt sa ďalej vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a amoniaku v pomere 75 : 20 : 5 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 20,4 g (30 %) medziproduktu 3-(1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)piperaziny)-2-fenylpropiónovej kyseliny.
- c. Medziprodukt 20b sa premení na 8,7 g (22 mmol) 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(2-fenylpropanol)piperazínu pri použití lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofurane pri teplote 50 °C. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 5,40 g (64 %).
- d. K miešanému roztoku 5,1 g (13 mmol) medziproduktu 20c v 80 ml chloroformu sa pridá 6,3 g (52 mmol) tionylchloridu. Zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 5 hodín a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Pridá sa 100 ml 1N hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické vrstvy sa zmiešajú, premyjú vodou, vysušia a rozpúšťadlo sa odstráni. Odparok sa

vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 4,80 g (90 %) medziroduktu 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(3-chlór-2-fenylpropyl)piperazínu.

- e. 4,8 g (12 mmol) medziroduktu 20d sa premení na 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(3-kyan-2-fenylpropyl)piperazín pri použití kyanidu draselného, 18-crown-6, a jodidu sodného v acetonitrile podľa štandardných postupov. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 3,40 g (73 %).
- f. 3,4 g (8,6 mmol) medziroduktu 20e sa redukuje na 1-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-4-(4-amino-2-fenylbutyl)piperazín pri použití vodíka, Raney-niklu, a hydroxidu draselného v zmesi etanolu a vody. Surový produkt sa vyčistí pomocou veľmi rýchlej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a amoniaku v pomere 92 : 7,5 : 0,5 ako elučného činidla. Výťažok tvorí 0,50 g (15 %).
- g. Zlúčenina uvedená v názve sa získa reakciou 0,5 g (1,3 mmol) medziroduktu 20f s 0,29 g (1,3 mmol) metyl-o-(sulfonylchlorid)benzoátu a 0,25 g (2,5 mmol) trietylamínu v acetonitrile. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 24 hodín, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a surový produkt sa vyčistí pomocou chromatografie na suchom stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučného činidla, a premení sa na jeho dihydrochlorid. Výťažok tvorí 0,41 g (60 %), teplota topenia 212 - 4 °C.

Príklad 21

2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-5-chlór-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid

- a. Medziprodukt 2-(4-brómbutyl)-5-chlór-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid sa získa analogickým spôsobom ako je opísaný pre 2-(4-brómbutyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid (viď príklad 3, medziprodukt 3b) pri použití 1,4-dibrómbutánu a 5-chlór-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxidu.
- b. Zlúčenina uvedená v názve sa získa analogickým spôsobom ako je opísaný v príklade 3 pre 2-(4-(4-(7-bróm-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid-dihydrochlorid pri použití 1,0 g (3,4 mmol) medziproduktu 2a, 1,32 g (3,8 mmol) medziproduktu 21a a 1,00 g (1,4 mmol) diizopropyletylamínu v 15 ml acetonitrilu. Surový produkt sa vyčistí pomocou stĺpcovej chromatografie na stĺpci silikagélu pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučného činidla, a premení sa na jeho dihydrochlorid. Výťažok tvorí 1,88 g (91 %), teplota topenia 190 - 2 °C.

Príklad 22

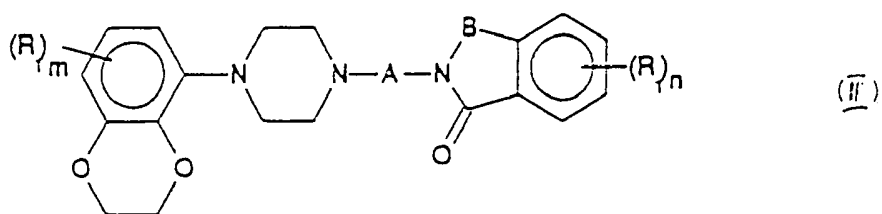
2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-dihydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 18 pre 2-(4-(4-(7-chlór-2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperaziny)butyl)-6-chlór-1,2-benzizotiazol-

-3(2H)-ón-dihydrochlorid pri použití 2-(chlórtio)-benzoylchloridu, ktorý sa získa ako je opísané pre medziprodukt 18a. Teplota topenia je 243 - 5 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-5-yl)-1-piperazínu všeobecného vzorca II



v ktorom

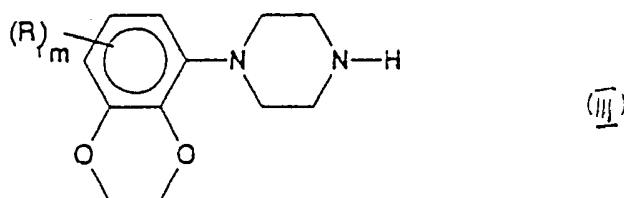
- R_1 predstavuje atóm halogénu, nižšiu alkylovú alebo alkoxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo kyanoskupinu,
- m má hodnotu 1 alebo 2, a
- n má hodnotu 0 alebo 1,
- A znamená alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka, ktorý môže byť substituovaný jednou alebo niekoľkými nižšími alkylovými skupinami alebo monocyklickou (hetero)arylovou skupinou, a
- B predstavuje metylénovú, etylénovú, karbonylovú, sulfonylovú či sulfonylovú skupinu alebo atóm síry,
- a ich soli

2. Farmaceutický prostriedok so selektívnou 5-HT_{1A}-antagonistickou aktivitou, v y z n a č e n ý t ý m, že obsahuje aspoň jeden piperazínový derivát podľa nároku 1 ako účinnú zložku.

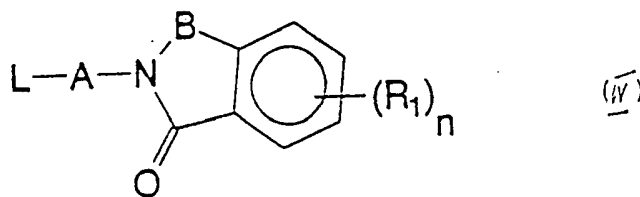
3. Spôsob výroby farmaceutických prostriedkov, v y z n a č e n ý t ý m, že sa prostriedok podľa nároku 2 vyrobí uvedením piperazínového derivátu podľa nároku 1 do formy vhodnej pre podanie.

4. Spôsob výroby piperazínových derivátov, v y z n a č e n ý t ý m, že sa piperazínové deriváty podľa nároku 1 vyrobia spôsobom známym pre analogické zlúčeniny.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III

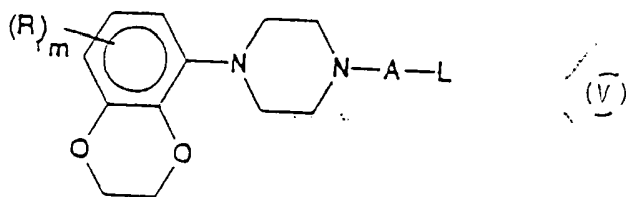


nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca IV

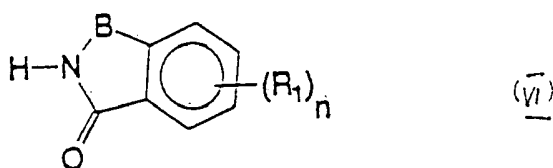


pričom v týchto všeobecných vzorcoch majú všeobecné symboly R_1 , m , n , A a B významy uvedené v nároku 1 a L predstavuje odštiepiteľnú skupinu.

6. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca V

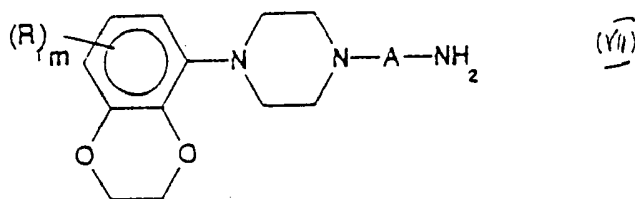


nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)

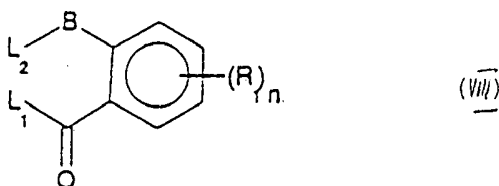


pričom v týchto vzorcoch majú všeobecné symboly R_1 , m , n , A a B významy uvedené v nároku 1 a L predstavuje odštiepiteľnú skupinu.

7. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (VIII)



pričom v týchto vzorcoch majú symboly R_1 , m , n , A a B významy uvedené v nároku 1 a L_1 a L_2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, majú význam uvedený vyššie pre symbol L .

8. Spôsob liečenia porúch centrálného nervového systému pri ktorých je porušený serotonergný prenos, v y z n a č e - n ý t ý m, že sa použije piperazínový derivát podľa nároku 1.