

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3641

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 451/04

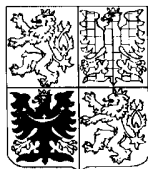
A 61 K 31/46

A 61 P 25/00

A 61 P 9/00

A 61 P 13/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9704802**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/00754**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47898**

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Jegham Samir, Argenteuil, FR;

Lochead Alistair, Charenton, FR;

Galli Frédéric, Vaucresson, FR;

Nedelec Alain, Colombes, FR;

Samson Axelle, Paris, FR;

Gallet Thierry, Palaiseau, FR;

(74) Zástupce:

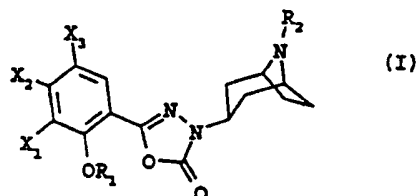
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 5-aryl-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu jako ligandy receptoru 5-HT₄

(57) Anotace:

Sloučenina vzorce I, kde R₁ je alkylová skupina nebo cykloalkylmethyllová skupina, X₁ je atom halogenu nebo alkoxy skupina, nebo alternativně OR₁ a X₁ společně představují skupinu vzorce -OCH₂O-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- nebo -O(CH₂)₃O-, X₂ je atom vodíku nebo aminoskupina, X₃ je atom vodíku nebo atom halogenu a R₂ je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná fenyalkylová skupina nebo skupina vzorce -(CH₂)_nCO-Z, kde n je 1 až 6 a Z je 1-piperidylová skupina. Použití pro léčební účely.



Deriváty 5-aryl-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu jako ligandy receptoru 5-HT₄

Oblast techniky

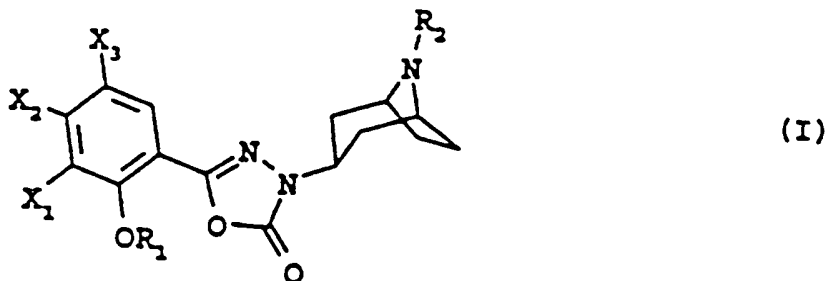
Předkládaný vynález se týká derivátů 5-aryl-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu jako ligandů receptoru 5-HT₄.

Dosavadní stav techniky

N-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-2-yl)benzamidy, které mají strukturu podobnou sloučeninám podle předkládaného vynálezu a mají afinitu k 5-HT₃ a 5-HT₄ receptorům, jsou popsány v patentové přihlášce EP-0554794.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se přesněji týká sloučenin vzorce I



kde

R₁ je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,

X₁ je atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo alternativně

OR₁ a X₁ společně představují skupinu vzorce -OCH₂O-, -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- nebo -O(CH₂)₃O-,

X_2 je atom vodíku nebo aminoskupina,

X_3 je atom vodíku nebo atom halogenu a

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina obecného vzorce $-(CH_2)_nCO-Z$, kde n je 1 až 6 a Z je 1-piperidylová skupina nebo 4-(dimethylamino)-1-piperidylová skupina.

Pokud je R_2 alkylová skupina, je touto skupinou s výhodou butylová skupina.

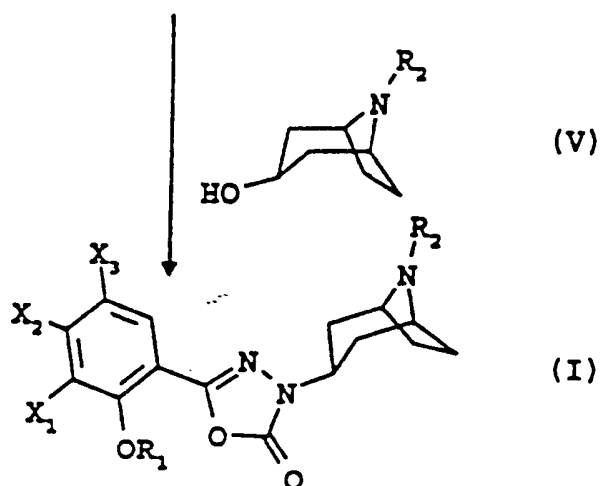
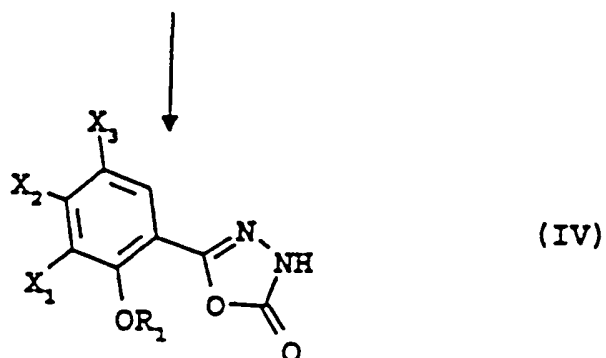
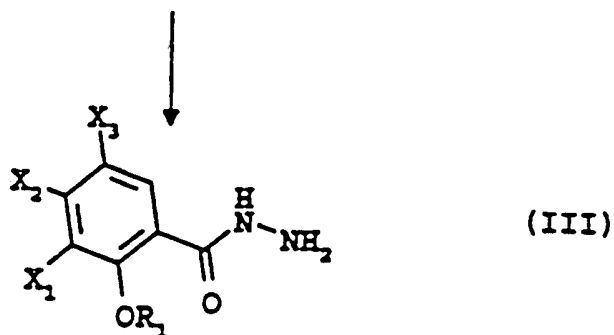
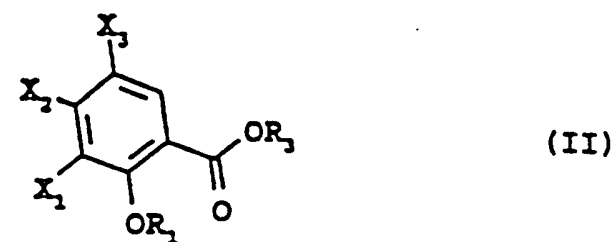
Pokud je R_2 fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, je touto skupinou s výhodou 2-fenylethylová skupina.

Pokud je R_2 skupina obecného vzorce $-(CH_2)_nCO-Z$, je touto skupinou s výhodou 4-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-4-oxobutylová skupina, 5-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-5-oxopentylová skupina nebo 6-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-6-oxohexylová skupina.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou existovat ve formě volných bazí nebo ve formě farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí. Z důvodu přítomnosti tropanového kruhu mohou také existovat ve formě endo nebo exo izomerů. Dále mohou určité substituenty R_2 obsahovat asymetrický atom uhlíku; sloučeniny mohou tedy existovat v různých formách čistých nebo smíšených geometrických a/nebo optických izomerů.

Podle předkládaného vynálezu se mohou sloučeniny obecného vzorce I připravit podle způsobu popsaného ve schématu, které následuje.

Schéma



Ester obecného vzorce II, kde R_1 , X_1 , X_2 a X_3 jsou definovány výše a R_3 je methylová skupina nebo ethylová skupina, se reaguje s hydrátem hydrazinu, v přítomnosti rozpouštědla nebo polárního protického rozpouštědla, například ethanolu, za získání hydrazidu obecného vzorce III, který se cyklizuje na oxa-

diazol obecného vzorce IV buď pomocí fosgenu v aprotickém rozpouštědle, například dioxanu nebo pomocí fenylchloroformiátu v aprotickém rozpouštědle, například toluenu.

Oxadiazol obecného vzorce IV se potom reaguje s tropanolem obecného vzorce V, kde R_2 je definováno podle obecného vzorce I, ale je jiné než atom vodíku nebo je to alternativně (1,1-dimethylethoxy)karbonylová chránicí skupina, v přítomnosti trifenylofosfinu a ethylazodikarboxylátu, v aprotickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, potom se, pokud je to nutné, z atomu dusíku tropanového kruhu odstraní chránicí skupina pomocí kyseliny trifluoroctové za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 je atom vodíku, pokud je to vhodné, získaná sloučenina se reaguje s derivátem obecného vzorce R_2X , kde X je odstupující skupina, například atom halogenu nebo methansulfonátová nebo paratoluensulfonátová skupina a R_2 je definováno podle vzorce I, ale je jiné než atom vodíku, v přítomnosti triethylaminu, v aprotickém rozpouštědle, například acetonitrilu. Výchozí estery obecného vzorce II a/nebo odpovídající kyseliny jsou popsány zejména v patentových přihláškách EP-0,231,139, EP-0,234,872, WO-84/03281, WO-93/16072 a WO-94/19344.

Tropanoly obecného vzorce V jsou známy nebo se mohou připravit podle známých postupů. 8-[(1,1-Dimethylethoxy)karbonyl]-8-azabicyklo[3.2.2]oktan-3-ol se může připravit podle způsobu popsaného v *Drug Metabolism and Disposition* (1992) 20(4) 596-602.

Následující příklady podrobně ilustrují přípravu několika sloučenin podle předkládaného vynálezu. Elementární analýzy a IČ a NMR spektra odpovídají strukturám získaných sloučenin. Čísla sloučenin uvedená v závorkách v názvech odpovídají číslům uvedeným v tabulce dále. V názvech sloučenin tvoří pomlčka „-“ součást názvu a čárka „_“ slouží pouze k označení roz-

dělení slov; pokud se slovo nedělí, může se odstranit a může se nahradit buď pomlčkou nebo mezerou.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (sloučenina číslo 1)

5-(4-Amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-(8-methyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

1.1. Hydrazid kyseliny 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové

51,5 g (0,239 mol) methyl-4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoátu suspenzovaného v 460 ml ethanolu se umístí do 1l reaktoru. Během 15 minut se přidá 119 g (2,39 mol) hydrátu hydrazinu a směs se zahřívá 15 hodin k varu. Směs se ochladí za použití ledové lázně a sraženina se odfiltruje, promyje se ethanolem a suší se za sníženého tlaku při 80 °C 2,5 hodiny. Získá se 47,5 g produktu o teplotě tání 211 °C.

1.2 Fenylmethyl-[2-chlor-5-methoxy-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenyl]karbamát

461 ml (0,875 mol) 1,93M roztoku fosgenu v toluenu se během jedné hodiny, při teplotě místnosti, za míchání magnetickým míchadlem přikape k suspenzi 37,7 g (0,175 mol) hydrazinu kyseliny 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové v 1200 ml dioxanu v 3l reaktoru. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a potom se zahřívá 1 hodinu na 80 °C. Přebytek fosgenu se odvede proplachováním proudem argonu při této teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se 72 ml (0,7 mol) benzylalkoholu a zahřívání pokračuje 1 hodinu při 100 °C. Směs se ochladí a odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje z isopropyletheru. Získaná pevná látka se odfiltruje a suší. Získá se 60,3 g produktu o teplotě tání 214 °C.

1.2. Hydrochlorid fenylmethyl-[2-chlor-4-[4-(8-methyl-8 azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-methoxyfenyl]karbamátu

1 g (2,66 mmol) fenylmethyl-(2-chlor-5-methoxy-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenyl]karbamátu, 0,47 g (3,33 mmol) endo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-olu a 1,05 g (4 mmol) trifenylfosfinu rozpuštěného v 15 ml tetrahydrofuranu se umístí do 50ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem, směs se ochladí na 0 °C, přidá se 0,63 ml, tj. 0,70 g (4 mmol), ethyl-azodikarboxylátu a směs se míchá při 40 °C 3,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 15 ml směsi diethyletheru a diisopropyletheru a pevná látka se odfiltruje. Po propláchnutí a sušení se získá 1,6 g pevné látky. Hydrochlorid této sloučeniny se připraví běžným způsobem a trituruje se z acetonu a rekrystalizuje se z ethanolu. Získá se 2,22 g soli.

1.3. 5-(4-Amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

0,94 g (1,76 mmol) hydrochloridu fenylmethyl-[2-chlor-4-[4-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-methoxyfenyl]karbamátu se zavede do tříhrdlé baňky s kulatým dnem obsahující 17 ml kyseliny octové, přidá se 3,12 ml 33% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (tj. 7 ekvivalentů kyseliny bromovodíkové) a směs se míchá 24 hodin. Přidá se 20 ml diethyletheru, pevná látka se odfiltruje, promyje se diethyletherem a převede se do vody, přidává se vodný amoniak do bazického pH a získá se velmi jemná sraženina, která se odfiltruje. Po sušení se izoluje 0,45 g produktu o teplotě tání 208 °C.

Příklad 2 (sloučenina č. 3)

Hydrochlorid 5-(8-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

2.1. Fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-[8-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)karbamát

7,1 g (0,030 mol) fenylmethyl-endo-8-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu, 10 g (0,025 mol) fenylmethyl-[6-chlor-8-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)karbamátu (získaného z odpovídajícího methylbenzoátu podle způsobu popsaného v krocích 1.1 a 1.2), 8,44 g (0,032 mol) trifenylfosfinu, 5,6 g (0,032 mol) ethylazodikarboxylátu a 400 ml suchého tetrahydrofuranu se umístí do tříhrdlé baňky s kulatým dnem a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 50/50 ethylacetát a heptan a získá se 13,0 g sloučeniny uvedené v názvu.

2.2. Fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)karbamát

13,75 g (0,022 mol) fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-[8-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)karbamátu se rozpustí v 150 ml chlorformu v tříhrdlé baňce s kulatým dnem a během 20 minut se přidá 17,05 ml (0,221 mol) kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 19 hodin. Přidá se dalších 17,05 ml (0,221 mol) kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 5 hodin. Směs se odpaří a zbytek se krystalizuje z 300 ml diethyletheru. Pevná látka se převede do 100 ml vody, přidají se 3 ml 30% hydroxidu sodného, směs se extrahuje chlo-

roformem a odpařený zbytek se trituruje z diisopropyletheru za získání 7,88 g požadované sloučeniny o teplotě tání 140 °C.

2.3. Hydrochlorid 5-(8-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

Připraví se suspenze 0,88 g (1,72 mmol) fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamátu v 10 ml kyseliny octové, přidá se 2,2 ml 33% roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové a směs se míchá přes noc. Ke směsi se přidá diethylether a sraženina se odfiltruje, promyje se diethyletherem a převede se do vody, roztok se promyje ethylacetátem, přidá se 0,5 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného, tato směs se extrahuje čtyřikrát chloroformem, organická vrstva se promyje vodou, suší se nad síranem sodným a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se trituruje diethyletherem, rozpouštědlo se odstraní, převede se do vroucího ethanolu a reaguje se s ethanolickým roztokem chlorovodíku. Nakonec se izoluje 0,61 g hydrochloridu o teplotě tání 210 °C.

Příklad 3 (sloučenina č. 5)

Hydrobromid 5-(8-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(8-butyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

3.1. Fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-(8-butyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamát

1,54 g (3 mmol) fenylmethyl-[6-chlor-8-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamátu a 1,2 g (12 mmol) triethylaminu

se rozpustí v 20 ml acetonitrilu v 100ml tříhrdlé baňce s kulatým dnem a přidá se 0,82 g (6 mmol) 1-brombutanu a směs se zahřívá 20 hodin na 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se převede do vody a extrahuje se ethylacetátem, organická vrstva se promyje vodou a suší se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 95/5/0,5 chloroform, methanol a vodný amoniak. Získá se 1,25 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 142 °C.

3.2. Hydrobromid 5-(8-amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-(8-butyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

1,2 g (2,11 mmol) fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-(8-butyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamátu, 12 ml kyseliny octové a 3 ml 33% kyseliny bromovodíkové a kyselině octové se zavede do 50 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Přidá se diethylether a pevná látka se odfiltruje, propláchne se diethyletherem a krystalizuje se z 2-propanolu. Získá se 0,92 g hydrobromidu, který se trituruje z ethanolu a získá se 0,79 g čisté sloučeniny o teplotě tání větší než 260 °C.

Příklad 4 (sloučenina č. 4)

5-(8-Amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[8-(2-fenylethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

4.1 Fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-[8-(2-fenylethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamát

1,33 g (2,6 mmol) fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-

dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)karbamátu, 1,05 g (10,4 mmol) triethylaminu a 0,96 g (5,2 mmol) (2-bromethyl)benzenu rozpuštěného v 20 ml acetonitrilu se zavede do 100 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem a směs se zahřívá 18 hodin na 60 °C. Přidá se dalších 0,48 g (2,6 mmol) (2-bromethyl)benzenu a zahřívání pokračuje dalších 5 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do vody a extrahuje se chloroformem, organická vrstva se promyje vodou a suší se, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 99/1/0,1 chloroform, methanol a vodný amoniak. Získá se 1,28 g produktu, ze kterého se po krystalizaci z diisopropyletheru izoluje 1,18 g čisté sloučeniny o teplotě tání 118 °C.

4.2. 5-(8-Amino-7-chlor-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[8-(2-fenylethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

1,18 g (1,91 mmol) fenylmethyl-[6-chlor-8-[4-[8-(2-fenylethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]karbamátu, 12 ml kyseliny octové a 2,95 ml kyseliny bromovodíkové rozpuštěné v kyselině octové se zavede do 50ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem a míchá se při teplotě místnosti 18 hodin. Přidá se diethylether, sraženina se odfiltruje, promyje se diethyletherem, surový hydrobromid se převede do 13 ml vody a 20 ml chloroformu, přidá se 0,5 ml 30% hydroxidu sodného, směs se extrahuje chloroformem, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje z diisopropyletheru. Získá se 0,703 g čisté sloučeniny ve formě volné báze o teplotě tání 227 °C.

Příklad 5 (sloučenina č. 7)

Hydrochlorid 3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-(6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

2,83 g (11,2 mmol) 5-(6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu (připraveného z odpovídajícího methylbenzoátu podle postupu popsání v krocích 1.1 a 1.2), 2,54 g (11,2 mmol) endo-8-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu a 4,11 g (15,68 mmol) trifenylfosfinu se zavede do 100 ml tetrahydrofuranu, směs se v argonové atmosféře ochladí na 0 °C, přidá se 3,0 ml ethylazodikarboxylátu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 100 ml dichlormethanu, přidá se 17,3 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 12 hodin. Směs se odpaří do sucha, zbytek se převede do 1N kyseliny chlorovodíkové, směs se promyje diethyletherem a potom ethylacetátem, k vodné vrstvě se přidá uhličitán draselný a směs se extrahuje chloroformem. Vodná vrstva se promyje a suší, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 1 ekvivalentu ethanolického roztoku chlorovodíku, směs se odpaří do sucha a zbytek se krystalizuje ze směsi 9/1 voda a 2-propanol. Po filtraci a sušení se získá 1,8 g požadované sloučeniny o teplotě tání 254 °C.

Příklad 6 (sloučenina č. 9)

Hydrochlorid 3-(8-butyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-(6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

Směs 0,96 g (2,38 mmol) hydrochloridu 3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-(6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu, 0,28 ml, tj. 0,36 g (2,62 mmol) brombutanu, 0,72 g (5,24 mmol) uhličitánu draselného a 40 ml acetonitrilu se 24 hodin zahřívá na 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do vody a extrahuje se chloroformem, vodná vrstva se promyje a suší, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí kolonové

chromatografie na silikagelu za eluce dichlormethanem. Báze se převede do 1 ekvivalentu ethanolického roztoku chlorovodíku, roztok se odpaří a sůl se rekrystalizuje z 2-propanolu, odstraní se rozpouštědlo a produkt se suší. Získá se 0,38 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 242 °C.

Příklad 7 (sloučenina č. 10)

Hydrochlorid 3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-(5-chlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

3,58 g (15 mmol) 5-(5-chlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu (připraveného z odpovídajícího methylbenzoátu podle postupu popsaného v krocích 1.1 a 1.2), 3,41 g (15 mmol) endo-8-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-3-olu a 5,51 g (21 mmol) trifenylfosfinu se přidá k 120 ml tetrahydrofuranu, směs se pod argonem ochladí na 0 °C, přidá se 4,0 ml, tj. 4,44 g (25,5 mmol) ethylazodikarboxylátu a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 150 ml dichlormethanu, přidá se 23,1 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 12 hodin. Směs se odpaří do sucha, zbytek se převede do 1N kyseliny chlorovodíkové, směs se promyje diethyletherem a potom ethylacetátem, k vodné vrstvě se přidává uhličitan draselný do pH 10 a směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje a suší, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 1 ekvivalentu ethanolického roztoku chlorovodíku, směs se odpaří do sucha a zbytek se rekrystalizuje ze směsi 49/1 2-propanol a voda. Po filtraci a sušení se získá 1,7 g sloučeniny z názvu o teplotě tání větší než 260 °C.

Příklad 8 (sloučenina č. 11)

Hydrochlorid 3-[8-(2-fenylethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-5-(5-chlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

Směs 0,80 g (2,08 mmol) hydrochloridu 3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-(5-chlor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu, 0,31 ml, tj. 0,43 g (2,29 mmol) (2-bromethyl)benzenu, 0,63 g (4,58 mmol) uhličitanu draselného a 30 ml acetonitrilu se 24 hodin zahřívá na 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do vody a extrahuje se chloroformem, organická vrstva se promyje a suší, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 98/2 dichlormethan a ethanol. Báze se převede do 1 ekvivalentu ethanolického roztoku chlorovodíku, roztok se odpaří a sůl se rekrystalizuje z ethanolu, rozpouštědlo se odstraní a produkt se suší. Získá se 0,84 g sloučeniny z názvu o teplotě tání 266 °C.

Příklad 9 (sloučenina č. 15)

Hydrobromid 5-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-(8azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

9.1. Fenylmethyl-[2-chlor-4-[4-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-methoxyfenyl]karbamát

5,78 g (15 mmol) fenylmethyl-[2-chlor-5-methoxy-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenyl]karbamátu, 6,0 g (23 mmol) trifenylfosfinu a 3,5 g (15 mmol) 8-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-olu rozpuštěného v 50 ml tetrahydrofuranu se zavede do 100ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem, roztok se ochladí na 0 °C a přikape se 3,64 ml ethylazadikarboxylátu. Směs se nechá ohřát na 20 °C a míchá se 3 hodiny.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se převede do 50 ml dichlormethanu, při 0 °C se přidá 25 ml kyseliny trifluoroctové a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, přidá se 50 ml vody a 100 ml diethyletheru a sraženina se odfiltruje, promyje diethyletherem a suší. Získá se 5,0 g bílé pevné látky o teplotě tání 156-157 °C.

9.2. Hydrobromid 5-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

5,0 g (10,6 mmol) fenylmethyl-[2-chlor-4-[4-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-methoxyfenyl]karbamátu rozpuštěného v 10 ml 33% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové se umístí do 25ml baňky s kulatým dnem a směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Přidá se diethylether a sraženina se odfiltruje a několikrát se promyje etherem. Získá se 4,2 g požadované sloučeniny o teplotě tání 235-237 °C.

Příklad 10 (sloučenina č. 13)

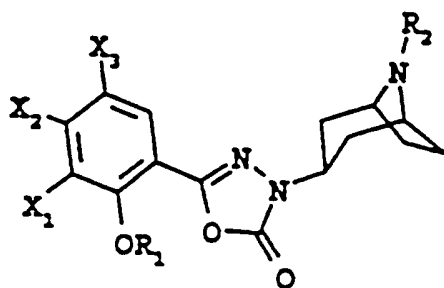
(-)-Bistartrát 5-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-[8-[1-[5-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-5-oxopentyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu

0,5 g (1,16 mmol) hydrobromidu 5-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onu, 0,286 g (1,16 mmol) 1-(5-chlor-1-oxopentyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-aminu a 0,484 ml (3,48 mmol) triethylaminu rozpuštěného v 10 ml N,N-dimethylformamidu se zavede do 25ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem a směs se zahřívá 18 hodin k varu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, přidá se voda a směs se extrahuje dichlormethanem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce nejprve směsí 90/10 dichlorme-

than/methanol a potom směsí 80/20/2 dichlormethan/methanol/vodný amoniak. Získá se olej, který se reaguje se 2 ekvivalenty kyseliny vinné a získá se 0,35 g bílé pevné látky o teplotě tání 198-201 °C.

Následující tabulka ilustruje chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Tabulka



(I)

Č.	OR ₁	X ₁	X ₂	X ₃	R ₂	Sůl	t. t. (°C)
1	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₃	-	208
2	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	-	185
3	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	H	HCl	210
4	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-	227
5	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HBr	>260
6	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH(CH ₃) ₂	-	254
7	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	H	HCl	254
8	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	261
9	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	242
10	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	H	HCl	>260
11	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	266
12	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	238
13	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	*	tar	198-201
14	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	166
15	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	H	HBr	235-237

Ve sloupci Sůl znamená symbol "-" sloučeninu ve formě báze, "HCl" znamená hydrochlorid, "HBr" znamená hydrobromid a "tar" znamená vínan.

* U sloučeniny 13 je R₂ 5-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-5-oxopentylová skupina.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se podrobily testům, pomocí kterých se demonstrovala jejich výhodnost jako terapeuticky aktivních látek.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se tedy testovaly s ohledem na jejich afinitu k 5-HT₄ receptorům ve striatu morčat podle způsobu popsaného v Grossman a kol., Br. J. Pharmacol. (1993) 109 618-624.

Morčata (Hartley, Charles River, Francie) vážící 300 až 400 g se usmrtily, vyjmuly se jejich mozky a vyřízla se striata a zmrazila se na -80 °C.

V den pokusu se tkáň nechala roztát na +4 °C v 33 objemech pufru HEPES-NaOH (50 mM, pH = 7,4 při 20 °C), směs se homogenizovala za použití mixéru PolytronTM, homogenát se odstřeďoval při 48 000xg 10 minut, peleta se vyjmula a suspendovala se, suspenze se znovu odstředila stejným způsobem a finální peleta se znovu suspendovala v pufru HEPES-NaOH v poměru 30 mg tkáně na ml. 100 µl této suspenze membrán se inkubuje 120 minut při 0 °C v přítomnosti [³H]GR113808 (ligand popsaný ve zmíněném článku, specifická aktivita 80-85 Ci/mmol) v konečném objemu 1 ml pufru HEPES-NaOH (50 mM, pH = 7,4), v přítomnosti nebo nepřítomnosti testované sloučeniny. Inkubace se ukončí filtrací přes filtr Whatman GF/B předem upravený 0,1% polyethyleniminem, každá trubička se propláchne 4 ml pufru při 0 °C, provede se další filtrace a pomocí kapalinové scintigrafie se měří radioaktivita zadržaná na filtru.

Nespecifické vazby se určí v přítomnosti 30 μM serotoninu. Specifické vazby představují 90 % celkové radioaktivity získané na filtru.

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se určila procentuální inhibice specifických vazeb [^3H]GR113808, potom IC_{50} , což je koncentrace testované sloučeniny inhibující 50 % specifických vazeb.

Hodnoty IC_{50} nejaktivnějších sloučenin se pohybují mezi 1,3 až 340 nM.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se také testovaly s ohledem na jejich agonistické a antagonistické působení vzhledem k 5-HT₄ receptorům v esofagu krys podle způsobu popsaného v Baxter a kol., Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. (1991) 343, 439.

Použili se samci krys Sprague-Dawley o hmotnosti 300 až 450 g. Rychle se vyjmul asi 1,5 cm fragment koncové části esofagu, odstranila se svalová vrstva a podélně se otevřel vnitřní svalový obal sliznice, upevnil se v tanku pro izolované orgány obsahujícím Krebs-Henseleitův roztok při 32 °C oxygenovaný proudem karbogenu (95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého) a připojil se k isometrickému elektromechanickému měniči za bazálního napětí 0,5 g. Kontrakce tkáně se vyvolala přidáním 0,5 μM karbacholu, počkalo se, než se kontrakce stabilizuje (15 minut), přípravek se vystavil serotoninu (1 μM) aby se určila maximální relaxace. Tkáň se omyla a po 20 minutách se přidal další karbachol (0,5 μM) a prostředek se vystavil testované sloučenině, přičemž vzrůstala kumulativní koncentrace od 0,1 do 1 μM . Sloučeniny, které vyvolaly relaxaci, se považují za 5-HT₄ agonisty.

Pro sloučeniny, které nevyvolaly relaxaci, se prostředek vystavil serotoninu při rostoucích kumulativních koncentracích od 0,1 nM do koncentrace, která vyvolala maximální relaxaci a relaxační křivka způsobená serotoninem, v přítomnosti testované sloučeniny, se potom porovnávala se standardní křivkou v nepřítomnosti jmenované sloučeniny. Pokud její přítomnost vyvolá posun křivky směrem doprava, testovaná sloučenina se považuje za 5-HT₄ antagonistu.

Výsledky těchto dvou biologických testů ukazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou silnými ligandy serotoninergních receptorů typu 5-HT₄ a že působí na tyto receptory buď jako agonisté nebo jako antagonisté.

Nakonec se sloučeniny podle předkládaného vynálezu podrobily *in vitro* studii s ohledem na jejich afinitu k histaminergním receptorům H₃ mozku krys, která je popsána v Korte A. a kol., Biochem. Phys. Res. Commun. (1990) 160 979-986 a West R. E. a kol., Mol. Pharmacol. (1990) 38 610-613.

Samci krys Sprague Dawley (OFA Iffa Credo, Francie) o hmotnosti 250 až 300 g se usmrtily a vyjmuly se jejich mozky. Tkáň se homogenizovala za použití mixéru PolytronTM (poloha 7 20 sekund) v 20 objemech pufru Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 při 22 °C). Homogenát se odstředil při 1000xg 10 minut a supernatant se potom znovu odstředil při 45 000xg 20 minut při 4 °C. Peleta se potom promyla suspendováním v pufru a homogenizací a odstředěním. Finální peleta se suspendovala v poměru 100 mg původní tkáně na mililitr a potom se rozdělila na 11 ml alikvotní díly, které se zmrazily na -80 °C. V den pokusu se suspenze membrán (100 µl, 300 až 400 µg proteinů) inkubovala při 30 °C 60 minut v přítomnosti 0,5 nM [³H]N^α-methylhistaminu (specifická aktivita 75 až 80 Ci/mmol, New England Nuclear, Du Pont de Nemours, Boston, USA) v konečném objemu 500 µl pufru Tris-HCl, v přítomnosti nebo nepřítomnosti testované slouče-

niny. Inkubace se ukončila filtrací přes filtry Whatman GF/BTM předem upravené polyethyleniminem (0,4%). Každá reakční trubka se promyla třikrát 4 ml studeného (0 °C) pufru Tris-HCl. Filtry se sušily v sušárně při 120 °C 5 minut. Radioaktivita zadržená na filtrech se určila pomocí kapalinové scintigrafie. Nespecifické vazby se určily v přítomnosti 10 µM thioperamidu (N-cyklohexyl-4-(1H-imidazol-4-yl)piperidin-1-karbothioamid).

Pro každou koncentraci testované sloučeniny se vypočítala procentuální inhibice specifických vazeb [³H]N^α-methylhistaminu, potom se určila koncentrace sloučenin IC₅₀, při které dochází k 50% inhibici vazeb.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které jsou při tomto testu nejaktivnější, mají hodnoty IC₅₀ okolo 35 nM.

Výsledky různých biologických testů provedených se sloučeninami podle vynálezu ukazují, že tyto sloučeniny jsou ligandy 5-HT₄ receptorů a/nebo H₃ receptorů.

Tyto výsledky naznačují, že se sloučeniny mohou použít pro léčení a prevenci poruch, při kterých jsou zahrnuty 5-HT₄ receptory a/nebo H₃ receptory, zejména poruch centrálního nervového systému, gastrointestinálního systému, dolní části močového systému nebo kardiovaskulárního systému.

Pokud jde o centrální nervový systém, patří mezi tyto poruchy a onemocnění zejména neurologické a psychiatrické poruchy, jako jsou poruchy rozpoznávání, psychózy, nutkavé a utkvělé modely chování a stavy deprese a úzkosti. Mezi poruchy rozpoznávání patří například nedostatek paměti a pozornosti, stavy demence (stařecká demence, jako je Alzheimerova nemoc nebo demence spojená se stárnutím), mozkověcévní nedostatečnost a Parkinsonova nemoc. Mezi psychózy patří například paranoia, schizofrenie, mánie a autismus. Mezi nutkavé a utkvělé modely chování patří například poruchy stravování, jako je bulimie

nebo ztráta chuti. Mezi stavy deprese a úzkosti patří úzkosti anticipačního typu (před chirurgickou operací, před ošetřením u zubaře, a tak dále) a úzkosti způsobené při odvykání alkoholu nebo drogám. Konečně je možné uvést mánie, epilepsii, poruchy spánku, sezónní onemocnění a migrénu.

Mezi onemocnění gastrointestinálního systému patří například mimo jiné přímé nebo nepřímé poruchy gastromotility esofagu, žaludku nebo střeva, nausea, specifická onemocnění, jako je dyspensie, vředy, gastroesofagiální reflux, nadýmání, syndrom podráždění střev, poruchy intestinální sekrece, průjem, například vyvolaný cholerou nebo karcinoidním syndromem a onemocnění, které mohou a nemusí souviset se znečištěním atmosféry, jako je astma, rhinitida a obtíže při dýchání.

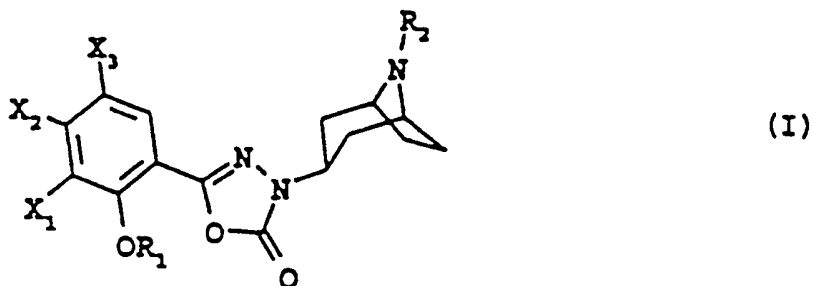
Pokud jde o nižší močový systém, patří mezi tyto poruchy a onemocnění zejména neudržení moči, bolestivé močení a zadržování moči.

Pokud jde o kardiovaskulární systém, patří mezi tyto poruchy a onemocnění zejména onemocnění spojená, přímo nebo nepřímo, se srdeční arytmií, s vysokým tlakem, s ischémií, s infarktem myokardu nebo s nestabilní anginou, problémy opětovného uzavření po drenáži, například po fibrinolytické nebo thrombolytické terapii, angioplastice nebo chirurgických zákrocích v srdci. Glaukom je také poruchou, kterou je možné léčit sloučeninami podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být přítomny ve všech formách prostředků vhodných pro enterální nebo parenterální podávání, jako jsou tablety, tablety potažené cukrem, želatinové tobolky, vodní tobolky, suspenze pro pití a injekční podávání nebo roztoky, jako jsou sirupy nebo viálky, a tak dále, v kombinaci s vhodnými přísadami a v dávkách umožňujících denní podávání 0,001 až 20 mg/kg.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina ve formě čistého geometrického nebo optického izomeru nebo směsi izomerů obecného vzorce I



-kde

R_1 je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
 X_1 je atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
 nebo alternativně

OR_1 a X_1 společně představují skupinu vzorce $-OCH_2O-$,
 $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_2O-$ nebo $-O(CH_2)_3O-$,

X_2 je atom vodíku nebo aminoskupina,

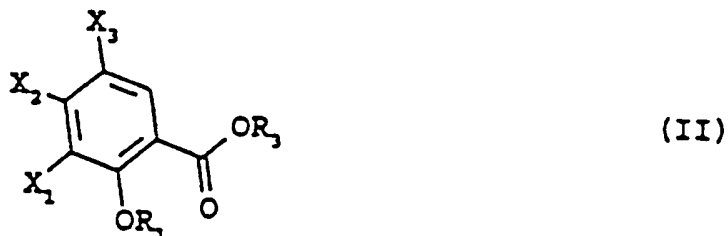
X_3 je atom vodíku nebo atom halogenu a

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina obecného vzorce $-(CH_2)_nCO-Z$, kde n je 1 až 6 a Z je 1-piperidylová skupina nebo 4-(dimethylamino)-1-piperidylová skupina, ve formě volné báze nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

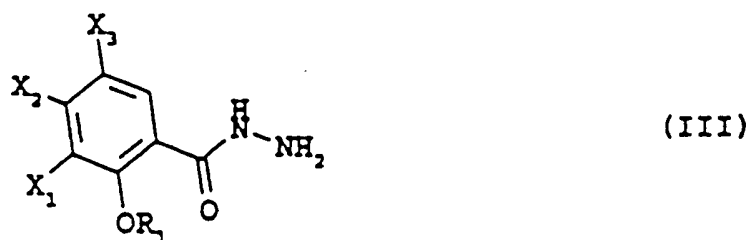
2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je butylová skupina.
3. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je 2-fenylethylová skupina.
4. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je 4-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-4-oxobutylová skupina, 5-[4-(dimethylamino)-1-

piperidyl]-5-oxopentylová skupina nebo 6-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-6-oxohexylová skupina.

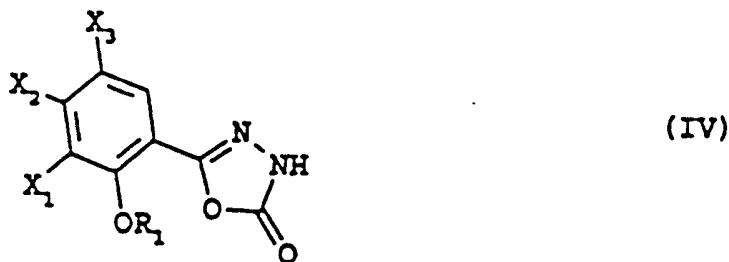
5. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1 v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se ester obecného vzorce II



kde R_1 , X_1 , X_2 a X_3 jsou definovány podle nároku 1 a R_3 je methylová skupina nebo ethylová skupina, reaguje s hydrátem hydrazinu za získání hydrazidu obecného vzorce III



který se cyklizuje na oxadiazol obecného vzorce IV



bud' pomocí fosgenu nebo pomocí fenylchloroformiátu, a potom se oxadiazol obecného vzorce IV reaguje s tropanolem obecného vzorce V



kde R_2 je definováno podle obecného vzorce I, ale je jiné než atom vodíku nebo je to alternativně (1,1-dimethylethoxy)karbonylová chránicí skupina, v přítomnosti trifenylofos-

finu a ethylazodikarboxylátu, potom se, pokud je to nutné, z atomu dusíku tropanového kruhu odstraní ochranná skupina pomocí kyseliny trifluoroctové za získání sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku a, pokud je to nutné, získaná sloučenina se reaguje s derivátem obecného vzorce R_2-X , kde X je odstupující skupina a R_2 je definováno podle obecného vzorce I, ale je jiné než atom vodíku.

6. Léčebný prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 4.
7. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 společně s přísadou.