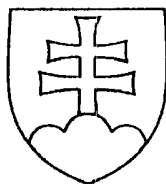


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 10.03.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9119449.8, 9119692.3,
9122473.3, 9122474.1, 9122624, 9201413.3,
9201414.1, 9202510.5, 9214399.9

(32) Dátum priority: 12.09.91, 14.09.91, 23.10.91,
23.10.91, 24.10.91, 23.01.92, 23.01.92, 06.02.92,
07.07.92

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB, GB, GB, GB,
GB, GB

(43) Dátum zverejnenia: 07.12.94

(86) Číslo PCT: PCT/GB92/01649, 09.09.92

(21) Číslo dokumentu:

302-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 405/12,
C 07 D 455/02,
413/14,
A 61 K 31/445,
31/44,
31/535

(71) Prihlasovateľ: Smithkline Beecham PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: King Francis David, The Pinnacles, Essex, GB;
Gaster Laramie Mary, The Pinnacles, Essex, GB;
Kennett Guy Anthony, The Pinnacles, Essex, GB;
Kaumann Alberto Julio, Hertfordshire, GB;
Mulholland Keith Raymond, The Pinnacles, Essex, GB;
Rahman Shirley Katherine, The Pinnacles, Essex, GB;
Wyman Paul Adrian, The Pinnacles, Essex, GB;
Sanger Gareth John, The Pinnacles, Essex, GB;
Wardle Kay Alison, The Pinnacles, Essex, GB;
Baxter Gordon Smith, The Pinnacles, Essex, GB;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Antagonisti 5-HT₄ receptorov**

(57) Anotácia:

Použitie zlúčenín podľa vzorca (I), alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, kde $X_1-(CH_2)_x-X_2$ tvorí 5 až 7 článkový kruh, X_1 je O alebo S, X_2 je O, S, NR alebo NRCO, R je vodík alebo C_{1-6} alkyl, x je 1, 2, alebo 3, Y je O alebo NH, Z je (a), (b) alebo (c), na výrobu liečiv používaných na liečenie porúch gastrointestinálneho traktu, porúch srdcovocievneho systému, alebo porúch centrálnej nervovej sústavy.

Antagonistⁱ 5-HT₄ receptorov

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia látok ako antagonistov receptorov 5-HT₄ pri liečení porúch gastrointestinálneho systému, pri poruchách srdcovocievneho systému a/alebo poruchách centrálnej nervovej sústavy. Vzťahuje sa i na nové zlúčeniny, ktoré majú aktivitu antagonistov receptorov 5-HT₄.

Súčasný stav techniky

European journal of Pharmacology 146 (1988), 187-188 a Naunyn-Schmiedeberg s Arch. Pharmacol. (1989) 340:403-410) popisujú receptor 5-hydroxy tryptamínu nekласického typu, ktorý sa dnes nazýva receptorom 5HT₄, zmienené články okrem toho uvádzajú, že ICS 205-930, ktorý je antagonistom tiež 5-HT₃ receptorov, má antagonistické účinky i v prípade receptorov 5-HT₄.

Ukázalo sa, že niektoré antagonisy receptorov 5-HT₃ sa dajú potenciálne využiť pri liečení niektorých aspektov syndrómu podráždenia vnútorností (pozri EP-A-189002 (Sandoz Limited) and EP-A-201165 (Beecham Group p.l.c.)).

Interakcie receptora pre 5-HT₃, ktoré sú potenciálne užitočné pri liečení IBS sú tie, ktoré sú spojené alebo s bolesťou vo viscerálnej oblasti a s jej nenormálnym pociťovaním, alebo súvisia so schopnosťou niektorých antagonistov 5-HT₃ receptorov spôsobovať zápchu u dobrovoľníkov.

V prípade niektorých antagonistov 5-HT₃ receptorov sa ukázalo, že môžu byť potenciálne užitočné pri liečení porúch gastrointestinálneho systému spojených s motilitou tenkého

čreva (pozri EP-226266, Glaxo Group, Ltd., a EP-A-189002, Sandoz Limited). Antagonisti 5-HT₃ receptorov sú takisto dobre známe ako antiemetiká, ako sú napríklad ondansetron, granisetron a tropisetron (pozri Drugs of the 30 Future 1989 14 (9) str. 875 - F.D. King and G.J. Sanger).

PCT/GB91/00650 (SmithKline and French Laboratories Limited) popisuje použitie srdcových receptorov 5-HT₃ pri liečení srdcových aritmií a infarktu.

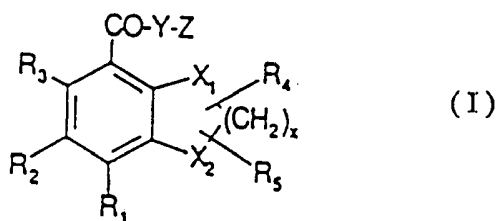
EP-A-36269 (Beecham Group p.l.c.) popisuje skupinu látok, ktoré je potenciálne možné využiť pri liečbe porúch motility gastrointestinálneho systému. WO 92/10494 (Beecham Group p.l.c.) popisuje antagonistov 5-HT₃ receptorov odvodených od jadra kyseliny benzoovej, kde je vodík v polohách 2,3 substituovaný alkylénoxidom.

V súčasnosti sa ukázalo, že niektoré zo zlúčenín patriacich do skupiny látok popísaných všeobecným štruktúrnym vzorcom uvedeným v tomto dokumente, ako i niektoré príbuzné látky sa prejavujú anti 5-HT₄ receptorovou aktivitou a sú preto potenciálne použiteľné pri liečbe IBS, átriálnej arytmie a infarktu.

Zlúčeniny popisované predkladaným vynálezom j ďalej možné potenciálne využiť pri liečbe porúch centrálného nervového systému, ako sú napríklad anxiety a migrény, ďalej pri liečení porúch motility tenkého čreva a tiež ich možno využiť ako antiemetiká. Použitý pojem "liečenie" zahŕňa i profylaxiu.

Podstata vynálezu

Predkladaný patent teda popisuje použitie látky charakterizovanej vzorcom (I) alebo jej z farmaceutického hľadiska prijateľných solí:



v ktorom $X_1-(CH_2)_x-X_2$ tvorí kruh s 5 až 7 atómami uhlíka, kde :

X_1 je O alebo S,

X_2 je O, S, NR alebo NRCO, kde R je vodík alebo C_{1-6} alkyl
x je 1, 2 alebo 3

R_1 je vodík, aminoskupina, halogén, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina, alebo C_{1-6} alkoxyskupina,

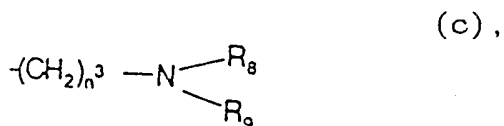
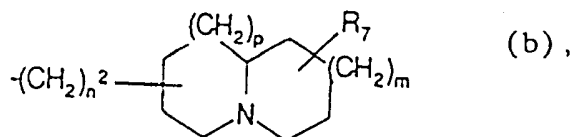
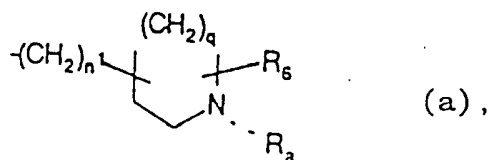
R_2 je vodík, halogén, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkoxyskupina, nitroskupina, amino alebo C_{1-6} alkyltioskupina,

R_3 je vodík, halogén, C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkoxy-alebo aminoskupina,

R_4 a R_5 sú nezávisle od seba vodík alebo C_{1-6} alkylová skupina,

Y je O alebo NH,

Z predstavuje skupinu (a) (b), alebo (c):



kde

$-(CH_2)_n^1$ je naviazané na uhlíku alebo dusíku a
 n^1 je 1, 2, 3 alebo 4, n^2 je 1 alebo 2, n^3 je 2, 3, 4 alebo 5,
q je 0, 1, 2, alebo 3, p je 0, 1, alebo 2, m je 0, 1 alebo 2

R_a je vodík alebo lipofilná skupina ako napríklad C_{1-12} alkyl alebo arylalkyl;

R_6 , R_7 a R_8 sú nezávisle od seba vodík alebo C_{1-6} alkyl, a

R_9 je vodík alebo C_{1-10} alkyl;

alebo zlúčenina podľa vzorca (I), kde je väzba CO-Y nahradená heterocyklickým bioizostérom;

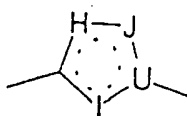
pri výrobe liečiva používaného ako antagonista receptora 5-HT₄.

Ako príklady alkylových alebo alkyl obsahujúcich skupín možno uviesť C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} alebo C_{12} alkány, či už podľa potreby rozvetvené, alifatické alebo cyklické. Ako príklady pre C_{1-4} alkylové skupiny možno uviesť , metyl-, etyl n- a izo-propyl, n-, izo-, sek-, a terc-butyl. Ako príklady cyklických alkylových skupín možno uviesť cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktylové skupiny.

Ako arylové zvyšky možno uviesť fenylové a naftylové zvyšky, ktoré môžu byť substituované jedným alebo i viacerými substituentami spomedzi halogénvodíkov, C_{1-6} alkyl- a C_{1-6} alkoxy skupín, vhodnou skupinou pre R_a arylalkyl je benzylový zvyšok.

Ako halogén skupiny možno uviesť fluoro-, chloro-, bromo- alebo jodo-, výhodným je chloro-.

Vhodným bioizostérom pre amidickú alebo esterickú väzbu obsahujúcu vo vzorci (I) Y je skupina so vzorcom (d)



(d),

kde

vybodkovaný kruh predstavuje jednu alebo dve dvojité väzby na ktoromkoľvek mieste 5-členného kruhu; H, J a I predstavujú nezávisle na sebe kyslík, síru, dusík alebo uhlík v prí-

pade, že aspoň jedno spomedzi H, J a I je iné než uhlík; U predstavuje dusík alebo uhlík.

Vhodnými príkladmi pre (d) sú zvyšky uvedené pre X, Y a Z v EP-A328200 (Merck Sharp a Dohme Ltd.) ako príklad možno uviesť oxadiazolový zvyšok.

Ako vhodné príklady pre zvyšok $X_1-(CH_2)_X-X_2$ možno uviesť $O-(CH_2)_2-O$, $O-(CH_2)_3-O$, $O-CH_2-O$, $O-(CH_2)_2-NR_4$, $O-(CH_2)_2-S$, alebo $O-(CH_2)_2-CONR_4$, kde ktorákolvek z metylových väzieb môže byť mono- alebo disubstituovaná C_{1-6} alkylovými skupinami, ako napríklad 20 metylovou skupinou. Výhodným zvyškom pre $X_1-(CH_2)_2-X_2$ je $O-(CH_2)_2-O$.

R_1 je výhodne vodík alebo aminoskupina.

R_2 je výhodne vodík alebo halogén.

R_3 je výhodne vodík alebo halogén.

R_4 a R_5 sú často vodíky. V prípadoch, že R_4/R_5 je C_{1-6} alkyl, zvyšok je často tvorený metylom. Ak sú príslušné R_4 a R_5 metyly, potom disubstituent obašhujúci X_1 a X_2 je $O-C(CH_3)_2-O$.

Y je podľa možnosti O.

Ak Z je skupina (a), potom n^1 je podľa možnosti 2, 3 alebo 4 v prípadoch, keď je azacyklický kruh pripojený na atóme dusíka, preferovaou hodnotou je 1 vtedy, ak je azacyklický zvyšok pripojený na atóme uhlíka, je to tak na uhlíku 4 v prípade, keď q je 2.

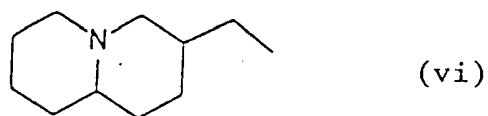
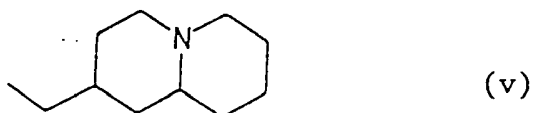
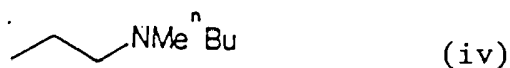
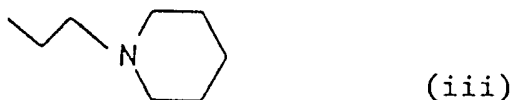
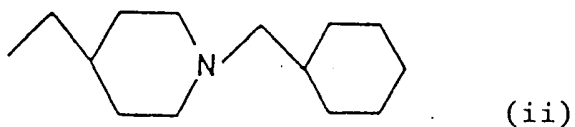
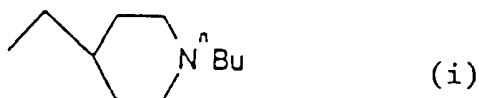
V prípade, že Z je podvzorcom (b), potom n^2 je podľa možností také, aby bol počet atómov uhlíka medzi esterickou alebo amidickou väzbou 2 až 4.

Vhodnými hodnotami pre p a m sú $p = m = 1$, $P = 0$, $m = 1$, $p = 1$, $m = 2$.

V prípade, že Z je skupina (c), potom n^3 je podľa možnosti 2, 3 alebo 4.

R_8 a R_9 sú výhodne alkyly, najoptimálnejší je prípad, keď jeden z oboch zvyškov je C_4 alebo dlhší alkyl.

Najzaujímavejšími formami pre Z sú nasledujúce skupiny:



Vynález opisuje tiež nové zlúčeniny v rámci všeobecného vzorca (I), ide o zlúčeniny, v ktorých bočný reťazec tvoria (i), (ii), (iii), (iv), (v) alebo (vi).

Ďalšie zo zaujímavých foriem pre Z sú opísané v časti príkladov, ide najmä o také formy, kde je bočný reťazec vzorca (i) alebo (ii) nahradený príslušným bočným reťazcom obsahujúcim alkylovú skupinu, prípadne substituovaný benzyl N-substituent, a/alebo kde je 4-piperidinylová skupina na-

hradená skupinou 3-pyrolidinylovou alebo 3-azetidinylovou skupinou.

Vynález sa zaoberá tiež novými zlúčeninami v rámci všeobecného vzorca (I), kde $X_1-(CH_2)_x-X_2$ je $O-(CH_2)_2-O$, konkrétne takými, v ktorých je bočný reťazec Z daný skupinami (a) alebo (c).

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín opísaných všeobecným vzorcom (I) sú adičné soli bežných kyselín, akými sú napríklad kyselina chlorovodíková, kyseliny bromovodíková, kyselina boritá, kyselina fosforečná, kyselina sírová, a tiež farmaceuticky prijateľné soli organických kyselín, ako sú kyselina octová, kyselina tartarová, kyselina jablčná, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina benzoová, kyselina askorbová, kyselina metánsulfónová, kyselina α -ketoglutarová, kyselina α -glycerofosforečná a kyselina glukózo 1-fosforečná.

Ako príklady farmaceuticky prijateľných solí možno uviesť kvartérne soli látky charakterizovanej všeobecným vzorcom (I), ako napríklad zlúčeniny kvarternalizované látkami typu R_x-T , kde R_x je C_{1-6} alkyl, fenyl C_{1-6} alkyl alebo C_{5-7} cykloalkyl, a kde T je radikál zodpovedajúci aniónu kyseliny. Ako vhodné príklady pre R_x možno uviesť metyl, etyl, a n- a izo- propyl, ďalej benzyl a fenetyl. Medzi vhodné príklady pre T patria halogenidy, ako napríklad chlorid, bromid a jodid.

Ako príklady farmaceuticky prijateľných solí možno uviesť i vnútorné soli, ako napríklad N-oxidy.

Látky charakterizované všeobecným vzorcom (I), ich farmaceuticky prijateľné soli (vrátane kvartérnych derivátov a n-oxidov) môžu vytvárať i farmaceuticky prijateľné solváty, napr. hydráty, ktoré sa majú takisto na mysli kedykoľvek

sa v tomto vynáleze spomínajú látky charakterizované všeobecným vzorcom (I) a lebo ich soli.

Takisto tu je potrebné zdôrazniť, že zvyšok $(CH_2)_n^2$ v zlúčeninách charakterizovaných vzorcom (I), kde Z je (b) môžu byť vzhľadom na pridaný azabicyklický zvyšok v konfigurácii α alebo β .

Zlúčeniny charakterizované všeobecným vzorcom (I), kde CO-Y je esterická alebo amidická väzba sa pripravujú konvenčným pripojením zvyšku Z pomocou príslušnej kyseliny. Metódy, ktoré sú na tento účel vhodné sú popísané v GB 2125398A (Sandoz limited), GB 1593146A, EP-A-36169, EP-A-289170 a WO 92/05174 (Beecham Group p.l.c.). V prípade, že CO-Z je nahradená heterocyklickým bioizostérom, vhodné metódy sú opísané v EP-A328200 (Merck Sharp & Dohme Limited).

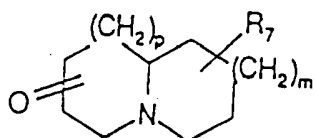
Vynález takisto zahŕňa i postup pre prípravu novej zlúčeniny charakterizovanej všeobecným vzorcom (I), ktorý zahŕňa reakciu príslušného derivátu kyseliny benzoovej s príslušným alkoholom alebo amínom. Proces pozostáva z reakcie derivátu kyseliny benzoovej obsahujúceho substituent požadovaný v konečnom produkte charakterizovanom všeobecným vzorcom (I), alebo iný substituent, ktorý sa na požadovaný substituent dá zmeniť pomocou alkoholu alebo amínu obsahujúcich Z alebo skupinu, ktorú na Z možno premeniť. V prípade potreby sa potom substituent kyseliny benzoovej a/alebo Z premenia na požadované zvyšky a môžu vytvoriť farmaceuticky prijateľnú soľ.

Vhodnými príkladmi premeny v aromatických substituentoch sú chlorácia vodíka na chloro, redukcia nitroskupiny na amino, dehydrohalogenizácia ako napríklad debromácia, a/alebo reakcia 2,3-disubstituovanej kyseliny benzoovej s etylénglykolom za vzniku benzodioxánu.

Vhodnými príkladmi premien vo zvyšku obsahujúcom Z môžu byť konvenčné modifikácie N-substituenta substitúciou a/alebo deprotekciou, alebo v prípade keď je požadovaným konečným produktom 2-, 3- alebo 4-substituovaný piperlidyl redukcia príslušného pyridylového derivátu.

Akékálvek úprava X a/aleb Z sa však zvyčajne uskutočňuje ešte pred pripojením esteru alebo amidu.

Medziprodukty obsahujúce azabicyklické bočné reťazce typu $(CH_2)_n^2$ v prípade, keď Z vo všeobecnom vzorci je (b) sú alebo známe zlúčeniny, alebo ich je možné pripraviť z ketónov podľa vzorca (II):



(II)

pomocou bežných postupov.

Zlúčeniny opisované v tomto vynáleze sú antagonistami receptora $5 HT_4$, možno preto predpokladať, že sa budú vo všeobecnosti používať pri liečení porúch gastrointestinálneho systému, porúch srdcovocievneho systému a porúch centrálnej nervovej sústavy.

Potenciálne zaujímavé sú i pri liečení syndrómu podráždenia vnútorností (SPV, ale možno je zaužívanějšía pôvodná anglická skratka IBS), najmä v spojení s hnačkami, pretože tieto látky blokujú schopnosť 5-HT stimulovať pohyblivosť čriev cestou aktivácie enterických neurónov. Vo zvieracích modeloch (SPV alebo IBS) je toto možné pohodlne merať ako zníženie intenzity defekácie. Potenciálne možno tieto látky využiť i v prípade inkontinencie moču, ktorá je často sprievodným javom SPV/IBS.

Potenciálne je tieto látky možné použiť i v prípade iných porúch gastrointestinálneho systému, ako sú napríklad poruchy spojené s motilitou tenkého čreva, je ich okrem toho možné použiť i ako antiemetiká. Ide najmä o ich potenciálne použitie pri liečení nevoľnosti a žalúdočného syndrómu zvaného gastro-ezofagálny reflux, a tiež dispepsie. Antiemetickú aktivitu je možné merať v dobre známych zvieracích modeloch, kde sa vracanie vyvoláva pomocou podávania cytotoxických látok alebo pomocou ožiarenia.

Očakáva sa, že špecifický antagonista 5-HT_4 receptorov v srdci, ktorý zabraňuje átriálnym arytmiám spojeným s 5-HT , bude znižovať i incidenciu infarktu (pozri A.J. Kaufmann 1990, Naumyn-Schmiedeberg s Arch. Pharmacol. 342, 619-622, kde sa uvádzajú príslušné metódy testovania na zvieratách).

Predpokladá sa, že anxiolytická aktivita je sprostredkovaná hippokampom (Dumuis et al 1988, Mol. Pharmacol., 34, 880-887). Takúto aktivitu je možné demonštrovať na štandardných zvieracích modeloch, v testoch sociálnej interakcie a pomocou testu s použitím X-bludiska.

Jedinci trpiaci na migrénu prežívajú často pocity úzkosti a emociálneho stresu, ktoré predchádzajú samotným bolestiam hlavy (Sachs, 1985, Migraine, Pan books, London). Bolo takisto pozorované, že počas ataku migrény a počas ďalších 48 hodín sa v cerebrospinálnej tekutine výrazne zvyšujú hladiny cyklického AMP (Welch et al., 1976, Headache 16, 160-167). Panuje názor, že migréna vrátane epirodómálnej fázy a s tým spojené zvýšené hladiny cyklického AMP sú spojené so stimuláciou receptorov 5-HT_4 , a že podanie antagonistov týchto receptorov môže potenciálne spôsobiť úľavu pri ataku migrény.

Vynález takisto popisuje i farmaceutický preparát po-

zostávajúci zo zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) alebo z jej farmaceuticky prijateľnej soli a z farmaceuticky prijateľného nosiča.

Takéto preparáty sa pripravujú zmiešaním a zvyčajne sú uspokojené pre enterálne použitie niektorým z nasledujúcich spôsobov: orálne, nosom alebo rektálne, možno ich podávať i parenterálne. Ako také môžu byť vo forme tabliet, kapsúl, orálnych tekutých prípravkov, práškov, granuliek, cukríkov, vo vode rekonštituovateľných práškov, nosných sprejov, čípkov, injekčných a infúzných roztokov alebo suspenzií. Preparáty podávateľné ústne sú výhodné, pretože sú pre všeobecné použitie najvýhodnejšie.

Tablety a kapsuly pre orálne podávanie sa zvyčajne pripravujú v jednotkovej dávke a obsahujú bežné prísady, ktorými sú plnidlá, zriedčiadlá, lubrikanty, disintegranty, farbivá, umelé príchute a zvlhčovacie prísady. Tablety môžu byť pomocou známych postupov potiahnuté, napríklad enterickým potahom.

Ako vhodné plnidlo možno spomenúť celulózu, manitol, laktózu a ďalšie podobné látky. vhodnými disintegrantami sú škrob, polyvinylpyrolidón a deriváty škrobu ako sodná soľ glykolátu škrobu. Vhodným lubrikantom môže byť napríklad stearát horečnatý.

Vhodným farmaceuticky prijateľným zvlhčovadlom je sodná soľ laurylsulfónovej kyseliny. Tekuté prípravky pre ústne podávanie môžu byť vo forme napríklad vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov, možno ich poskytovať i vo forme suchých produktov, ktoré sa pred použitím rekonštituujú vodou alebo iným vhodným vehikulom. Takéto tekuté prípravky môžu obsahovať bežné prísady ako napríklad suspenzné činidlá, ktorými môžu byť sorbitol, sirup, metylcelulóza, želatína, hydroxyetylcelulóza, karbo-

xymetylcelulóza, gél pozostávajúci z hlinitej soli kyseliny stearovej, alebo hydrogenované jedlé tuky. Ďalšími prísadami sú emulgátory, napríklad lecitín, sorbitan monooleát, alebo acacia, ďalej nevodné nosiče (medzi ktorými môžu byť jedlé oleje) ako napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery ako napríklad estery glycerínu, propylénglykolu alebo etanolu. Ako konzervačné činidlá je možné použiť napríklad metyl- alebo propyl-p-hydroxybenzoovú kyselinu lebo kyselinu sorbovú. V prípade potreby je možné použiť i bežné chuťové a farebné prísady.

Tekuté prípravky pre ústne použitie sú zvyčajne vo forme vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov, alebo sú vo forme suchých produktov, ktoré sa pred použitím rekonštituuju vo vode alebo v inom vhodnom nosiči. Takéto tekuté prípravky môžu obsahovať bežné prísady, ako napríklad suspenzné činidlá, emulgátory, nevodné nosiče (medzi ktoré môžu patriť jedlé tuky), konzervačné činidlá, a chuťové alebo farebné prísady.

Orálne preparáty možno pripraviť pomocou bežných metód, ako sú miešanie, plnenie a tabletovanie. Lepšiu distribúciu aktívnej látky v prípade použitia väčšieho množstva plniva je možné dosiahnuť opakovaným miešaním. Takéto postupy sú v danej oblasti celkom bežné.

Pre parenterálne podávanie sa pripravujú tekuté jednotkové dávky obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a sterilné vehikulum. Aktívnu látku je možné v závislosti od typu vehikula a účinnej koncentrácie alebo rozsuspendovať, alebo rozpustiť. Roztoky pre parenterálne podávanie sa zvyčajne pripravujú rozpustením účinnej látky vo vehikule, sterilizáciou pomocou filtrácie a plnením a zapečatením do vhodnej ampulky. Výhodou takéhoto postupu je, že vo vehikule je možné súčasne rozpustiť i adjuvansy, ktorými môžu byť napríklad lokálne anestetikum, konzervačné činidlo a pufrovacia zložka.

Za účelom zvýšenia stability je možné po naplnení ampulku zmraziť a vodu vákuovo odstrániť.

Suspenzie pre parenterálne podávanie sa pripravujú v zásade podobným spôsobom, s tým rozdielom že namiesto rozpustenia sa účinná látka vo vehikule rozsuspenduje. Pred rozsuspendovaním do sterilného vehikula sa účinná látka sterilizuje vystavením účinku etylénoxidu. Rovnomernú distribúciu aktívnej látky popisovanej objavom je možné dosiahnuť súčasným pridaním povrchovo aktívneho alebo zvlhčujúceho činidla.

Vo vynálezeje ďalej opísaná metóda na liečenie alebo profylaxiu syndrómu podráždenia vnútorností, dispepsie, átrialnych arytmií a infarktu, úzkosti a/alebo migrény ciev, akými sú napríklad ľudia. Metóda spočíva v podaní účinného množstva látky so všeobecným vzorcom (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Množstvo, ktoré je účinné pri liečení horeuvedených porúch závisí od relatívnej účinnosti jednotlivých látok podľa vynálezu, od povahy a závažnosti liečených porúch a od hmotnosti cicavca. Možno však povedať, že jednotková dávka pre cicavca s hmotnosťou 70 kg bude normálne obsahovať napríklad 0,05 mg látky popisovanej objavom na 1000 mg preparátu, alebo 0,5 tejto látky na 500 mg preparátu. Jednotkovú dávku bude možné podať raz alebo i viac razy denne, napríklad 2, 3, alebo 4 razy, zvyčajnejšie však 1 až tri razy denne. Znamená to, že účinná látka sa podá v množstve od 0,0001 do 50 mg/kg/deň, zvyčajnejšie však od 0,0002 do 25 mg/kg/deň.

V rozpätí horeuvedených dávok neboli pozorované žiadne nepriaznivé toxikologické účinky.

Predkladaný vynález tiež poskytuje látku s všeobecným vzorcom (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ pre po-

užitie ako aktívnej terapeutickej substancie, najmä na použitie pri liečení syndrómu podráždenia vnútorností, poruchy zvanej gasro-ezofagálny reflux, dispepsie, átriálnych arytmií a infarktu, úzkosti a/alebo migrény.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V nasledujúcich príkladoch je ilustrovaná príprava látok so všeobecným vzorcom (I), nasledujúce príklady sa vzťahujú na medziprodukty. V príkladoch 1 až 3 a 11 sú jadrá ktoré obsahujú medziprodukty obsahujúce $X_1-(CH_2)_x-X_2$, v príkladoch 4 až 9 a 10 sú bočné reťazce Z obsahujúce medziprodukty a v príkladoch od 12 vyššie sú piperidylové medziprodukty pripravené zo zodpovedajúcich látok, kde Z je tvorená skupinou (a), ktorá bolo pripravená s korešpondujúcich pyridylových derivátov.

Príklady

	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) ax
E9	NH_2	Cl	H	$O-(CH_2)_2-O$	O	(v) eq
E10	NH_2	Cl	H	$O-(CH_2)_2-O$	O	(ii)
E11	H	Cl	H	$O-(CH_2)_2-O$	O	(vi) eq
E12	NH_2	Cl	H	$O-(CH_2)_2-O$	O	(vi) eq
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)

Príklady - pokračovanie

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-etyl-4-piperidyl

pm = 4-piperidylmetyl

ox = kde CO-Y je nahradené 1,2,4-oxadiazolom

pp = 3-(piperidino)propyl

Príklady (pokračovanie)

X₁/X₂ = O-(CH₂)₂-O; Y = O

	R ₁	R ₂	R ₃	Z
E22	NH ₂	Cl	H	1-metyl-4-piperidylmetyl
E23	NH ₂	Cl	H	1-etyl-4-piperidylmetyl
E24	NH ₂	Cl	H	1-propyl-4-piperidylmetyl
E25	NH ₂	Cl	H	1-izobutyl-4-piperidylmetyl
E26	NH ₂	Cl	H	1-cyklopropylmetyl-4-piperidylmetyl
E27	NH ₂	Cl	H	1-pentyl-4-piperidylmetyl
E28	NH ₂	Cl	H	2-metylbutyl-4-piperidylmetyl
E29	NH ₂	Cl	H	2-metoxetyl-4-piperidylmetyl
E30	NH ₂	Cl	H	1-benzyl-4-piperidylmetyl
E31	NH ₂	Cl	H	2-cyklohexyletyl-4-piperidylmetyl
E32	NH ₂	Cl	H	1-hexyl-4-piperidylmetyl
E33	NH ₂	Cl	H	1-heptyl-4-piperidylmetyl
E34	NH ₂	Cl	H	1-oktyl-4-piperidylmetyl
E35	NH ₂	Cl	H	1-nonyl-4-piperidylmetyl
E36	NH ₂	Cl	H	1-decyl-4-piperidylmetyl
E37	NH ₂	Cl	H	1-undecyl-4-piperidylmetyl
E38	NH ₂	Cl	H	1-dodecyl-4-piperidylmetyl

Príklady (pokračovanie)

$X_1/X_2 = O-(CH_2)_2-O$; $Y = O$

	R_1	R_2	R_3	Z
E39	NH_2	Cl	H	1-(4-fluoro benzyl)-4- piperidylmetyl
E40	NH_2	Cl	H	1-(4-metoxibenzyl)-4- piperidylmetyl
E41	NH_2	Cl	H	1-(4-metylbenzyl)-4- piperidylmetyl
E42	NH_2	Cl	H	1-fenyletyl-4- piperidylmetyl

$[X_1/X_2 = O-(CH_2)_2-O, Y = NH]$

E43	NH_2	Cl	H	1-pentyl-4-piperidylmetyl
E44	NH_2	Cl	H	1-cyklohexyletyl-4- piperidylmetyl
E45	NH_2	Cl	H	1-izobutyl-4- piperidylmetyl
E46	NH_2	Cl	H	1-(2-metylbutyl)-4- piperidylmetyl
E47	NH_2	Cl	H	4-piperidylmetyl
E48	NH_2	Cl	H	1-metyl-4-piperidylmetyl
E49	NH_2	Cl	H	1-propyl-4-piperidylmetyl
E50	NH_2	Cl	H	1-benzyl-4-piperidylmetyl

$[X_1/X_2 = O-(CH_2)_2-O, Y = O]$

E51	NH_2	Cl	H	1-butyl-1-metyl-4- piperidylmetyl jodid
E52	NH_2	I	H	1-butyl-4-piperidylmetyl
E53	Cl	H	H	1-butyl-4-piperidylmetyl
E54	H	Br	Br	1-butyl-4-piperidylmetyl

Príklad 1

8-amino-7-chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4,-benzodioxan
-5-karboxylát (E1)

Suspenzia 8-amino-7-chloro-1,4,-benzodioxán-5-karboxylovej
kyseliny (pripravenej z príslušnej 7-H kyseliny¹ chloriná-
ciou chránenej formy) (720 mg) bola rozpustená v acetonitri-

le (10 ml). Pridal sa bis karbodiimidazol (500 mg) a reakčná zmes sa miešala 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo in vacuo a zvyšok sa vysušil. Roztok 1-butyl-4-piperidínmetanolu (510 mg) v odvodnenom THF (20 ml) sa pridal po kvapkách k roztoku n- butyllítia (1.88 ml 1.6 M roztoku v hexáne) pri 0 °C a výsledný roztok sa miešal 15 minút. Horeuvedený imidazolid sa opätovne rozpustil v dehydratovanom THF 15(25 ml) a roztok sa po kvapkách pridal k roztoku lítium alkoxidu v dehydratovanom THF. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok rozdelil medzi EtOAc a H₂O a vrstva octanu etylnatého sa oddelila. Tento roztok sa premyl niekoľko razy vodou a potom sa vysušil (MgSO₄). Po odparení rozpúšťadla vznikla žltá živica, ktorá bola purifikovaná pomocou stĺpcovej chromatografie na SiO₂, ako elučné činidlo sa použili CHCl₃ (95%) MeOH (5%). Produkt sa izoloval vo forme hydrochloridovej soli, bod topenia 243 až 244 °C.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.49 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.26-4.38 (m, 4H), 4.08 (, 2H), 2.93- 3.05 (bd, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.20-2.05 (m, 11H), 0.90 (t, 3H)

Príklady 2 až 12

Analogickým postupom boli pripravené nasledujúce látky:

8-amino-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4,-benzodioxán-5-karboxylát (E2)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.39(d, 1H), 6.24(d1H), 4.3-4.42(m4H), 4.05-4.16(4H), 2.9-3.1(bd, 2H), 2.3-2.4(m, 2H), 1.2-2.05(m, 11H), 0.9(t, 3H)

7-bromo-5-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxan-5-karboxylát (E3)

bod topenia 205 až 206 °C (hydrochlorid)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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(τ,3H)

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4,-benzodioxán-5karboxylát (E4)

bod topenia 144 až 146 °C (hydrochlorid)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.38(dd,1H), 7.0(dd,1H), 6.82(τ,1H), 4.28-4.4(m,4H), 4.12(d,2H), 2.9-3.05(bd,2H) 2.3-2.4(m,2H) 1.2-2.05(m,11H), 0.92(τ,3H)

7-chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxylát (E5)

bod topenia 185 až 186 °C (hydrochloridová soľ)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.37(d,1H), 7.02(d,1H), 4.25-4.40(d,2H), 4.14(d,2H), 2.98(bd,2H), 2.28-2.30(,2H), 1.24-2.00(m,11H), 0.92(τ,3H)

8-amino-6,7-dichloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxylát (E6)

bod topenia 168 až 169 °C (hydrochlorid)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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), 1.2-1.98(m,11H), 0.93(τ,3H)

8-amino--jodo-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxylát (E70)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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,20H)

8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-(ax-chinolizidiny)l)metylkarboxylát (E8)

bod topenia 139 až 140 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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-chloro-1,4-benzodioxán-(eq-3-chinolizidinyl)metyl
karboxylát (E9)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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)

8-amino-7-chloro-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidil)metyl-1,4-
benzodioxán-5-karboxylát

bod topenia 185 až 186 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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)

eq-chinolizidín-2-ylmetyl-7-chloro-1,4,-benzodioxán-5-kar-
boxylát (E11)

bod topenia 191 až 192 °C (hydrochloridová soľ)

¹H NMR 250 (d⁶ DMSO) (HCl soľ)

δ: 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)

eq-chinolizidín-2-ylmetyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzéndioxán
-5-karboxylát (E12)

bod topenia 173 až 175 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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)

Príklad 13

8-amino-7chloro-(1-etyl-4-piperidil)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxamid (E13)

Roztok 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny (pozri Príklad 1) (500 mg, 0.0022 mólu) sa nechal reagovať s biskarbonyl diimidazolom (356 mg, 0.0022 mólu). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 2 hodiny. Pridal sa roztok 1-etyl-4-aminometyl-piperidínu (312 mg, 0.0022 mólu) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Rozpúšťadlo sa in vacuo odstránilo a zvyšok sa rozdelil medzi EtOAc a H₂O. Vrstva obsahujúca EtOAc sa odobrala, premyla sa niekoľko razy vodou a potom sa vysušila (MgSO₄). Nakoniec sa skoncentrovala na oranžovú silicu, ktorá sa purifikovala pomocou stĺpcovej chromatografie na SiO₂. Ako elučné činidlo sa použil chloroform so stúpajúcim podielom metanolu. Produkt sa izoloval vo forme bledej živice.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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)

Príklady 14 a 15

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené pomocou metódy opísanej v príklade 13

8-amino-7chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4, benzodioxán-5-karboxamid (E14)

bod topenia 75 až 76 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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)

8-amino-7-chloro-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxamid (E15)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.72(s,1H), 7.55(bt,1H), 4.30-4.441(m,6H), 3.3(t,2H),
2.82-2.95 (bd,2H), 2.10(d,2H), 0.78-1.9(m,18H)

Príklad 16

8-amino-7chloro-(4-piperidilmetyl)-1,4-benzodioxán-5-karboxylát hydrochlorid (E16)

a) K roztoku 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny¹ (1,10 g) v acetonitrile sa počas miešania pridal bis-karbonyldiimidazol (0,77 g). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 1,5 hodiny. Po odstránení rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa získal surový preparát 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-imidazolidu.

b) K roztoku N-tert-butoxykarbonyl-4-hydroxymetylpiperidínu (0,25 g) v suchom THF (10 ml) sa pri 0 °C v dusíkovej atmosfére pridalo metyl lítium (1,5 M v dietyléteri, 0,78 ml). V miešaní sa pokračovalo pri laboratórnej teplote ďalších 10 minút. K tejto reakčnej zmesi sa pridal 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-imidazolid (0,33 g) v THF (10 ml) a v miešaní sa pokračovalo ďalšie 2 hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a pridala sa k nej voda. Organická fáza sa premyla vodou 3x, vysušila (Na₂SO₄) a skoncentrovala in vacuo. Požadovaná zlúčenina sa získal pomocou "flash" chromatografie na silikagéli, ako elučné činidlá sa použili chloroform a etanol.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.47(s,1H), 7.49(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) ochladený roztok 8-amino-7-chloro-(N-tert-butoxykarbonyl-4-piperidylmetyl)-1,4-benzodioxán-5karboxylátu (0,26 g) v dioxáne (50 ml) sa prebublával plynným chlorovodíkom 25 minút. Rozpúšťadlo sa skoncentrovalo in vacuo a zo zvyšku sa pomocou dietyléteru vyzrážal čistý produkt uvedený v názve príkladu (0,12 g).

bod topenia 249 až 251 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 8.99-9.10(m,1H), 8.59-8.78(m,1H), 7.2(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)

Príklad 17

5[3-piperidino)propyl]-3-[benzo-1,4-dioxan-5-yl]-1,2,4-oxa-diazol (E17)

1,4-benzodioxán-5-karboxamid oxím (D3) (0,300 g, 1,55 mmol) sa pri neustálom miešaní rozpustil v suchom THF (10 ml), v dusíkovej atmosfére a zmiešal s mletými molekulovými sitami 4A (1 g). Po tridsiatich minútach s pridal hydrid sodný (0,051 g, 1.71 mmol, 80% dispergovaná zmes v minerálnom oleji. Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom, po 30 minútach sa chvíľu nechala voľne chladiť a pridal sa etyl-4-(piperidino) butyrát (0,340 g, 1,71 mmol). Reakčná zmes sa zohrieva pod refluxom ďalšie 2.5 hodiny, potom sa nechala voľne ochladiť. Po ochladení sa reakčná zmes filtrovala, filter sa premyl s THF (2x). Filtrát sa nechal pod zníženým tlakom odpariť. Zvyšok sa purifikoval pomocou chromatografie na silikagéli, ako elučné činidlo sa použila zmes pentán:EtOAc v pomere 1:1 -> 2:3. Výsledný produkt bol izolovaný vo forme bledožltej olejovitej tekutiny, ktorá sa premenila na soľ kyseliny chlorovodíkovej (hydrochlorid)

s bodom topenia 175 až 176 °C.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 12.20-12.05(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)

Príklad 18

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,3-benzodioxol-4-karboxylát
hydrochlorid (E18)

1,3-benzodioxol-4-karboxylová kyselina (D11) (705 mg) sa premenila na produkt uvedený v názve príkladu pomocou postupu opísaného v Príklade 1. Produkt (393 mg, 29%) mal bod topenia 168 až 169 °C.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.4(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.86(t, 1H), 6.10(s, 2H), 4.20(d, 2H), 3.04(brd, 2H), 2.45-2.3(m, 2H), 2.1-1.2(m, 11H), 0.93(t, 3H)

Príklady 19 až 21

Východiskové kyseliny pre príklady 19 až 21 sú uvedené v EP-A-407137 a 313393 (Yoshitomi)

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-6-chloro-3,4,-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxayín-8-karboxylát (E19)

bod topenia 245 až 247 °C (hydrochlorid)

¹H NMR 250 MHz (CD₃SOCD₃)(hydrochloïd)

δ: 11.17(s, 1H), 10.34-10.10(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.21(d, 1H), 4.80(s, 2H), 4.22(s, 2H), 3.57(m, 2H), 3.20-3.85(m, 4H), 2.12-1.95(m, 3H), 1.901.60(m, 4H), 1.40(m, 2H), 1.00(τ, 3H)

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-6chloro-4-metyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazín-8-karboxylát (E20)

bod topenia 87-88 °C

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.49(d, 1H), 7.10(dd, 1H), 4.18(d, 2H), 3.38(s, 3H), 3.00(d, 2H), 2.33(τ, 2H), 1.97(τ, 2H), 1.78(m, 3H), 1.54-1.25(m, 6H), 0.92(τ, 3H)

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-8-karboxylát (E21)

bod topenia 177 až 178 °C, HCl soľ

¹H NMR 250 MHz (CD₃SOCD₃, hydrochlorid

δ: 10.28(s, 1H), 6.85(m, 2H), 4.23(τ, 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), 1.00(τ, 3H)

Príklad 22

8-amino-7-chloro-5-(1-metyl-4-piperidinylmetyl)-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E22)

K roztoku 8-amino-7-chloro-5-(1H-4-piperidylmetyl)-1,4-benzodioxán karboxylátu (E15) (100 mg) a trietylaminu (70 μl) v acetóne (15 ml) sa pridal jódmétán (20 mikrolitrov). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 64 hodín. Zmes sa potom skoncentrovala pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelil medzi chloroformom a vodou. Organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a skoncentrovala in vacuo. Čistý produkt sa získal pomocou chromatografie na silikagéli, ako elučné činidlá sa použili chloroform a etanol. Konečný produkt (40 mg) uvedený v názve sa získal po pôsobení éterového roztoku HCl.

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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)

Príklady 23 až 43

Z látky uvedenej v príklade 16 sa pomocou postupu uvedenom v príklade 22 získali nasledujúce zlúčeniny:

8-amino-7-chloro-5-(1-etyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E23)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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-chloro-5(1-propyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E24)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃)

δ : 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)

8-amino-7-chloro-5-(1-izobutyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E25)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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)

8-amino-7-chloro-5-(1-cyklopropylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E26)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 7.49(s,1H), 4.52(bs,2H), 4.29-4.45(m,2H), 4.14(d,2H), 3.39
(d,2H), 2.58(d,2H), 2.28-2.48(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-chloro-5-(1-pentyl-4-piperidiny)metyl-1,4-benzodioxan karboxyláthydrochlorid (E27)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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(τ, 3H)

8-amino-7-chloro-5-(2-metylbutyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E28)

¹H NMR 250 MHz (CD₃OD)

δ: 7.43(s, 1H), 4.28-4.43(m, 4H), 4.18(d, 2H), 3.65(d, 2H), 2.95-3.19(m, 4H), 2.02-2.10(m, 3H), 1.59-1.78(m, 5H), 0.97(d, 6H)

8-amino-7-chloro-5-(2-metoxetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxánkarboxyláthydrochlorid (E29)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 7.49(s, 1H), 4.49(bs, 2H), 4.30- 4.41(m, 4H), 4.11(d, 2H), 3.52(τ, 2H), 3.35(s, 3H), 3.01(d, 2H), 2.60(τ, 2H), 2.03(τ, 2H), 1.73-1.84(m, 3H), 1.38-1.57(m, 2H)

8-amino-7-chloro-5-(1-benzyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E30)

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ: 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(τ, 2H), 1.70-1.85(m, 3H), 1.33-1.51(m, 2H)

8-amino-7-chloro-5-(cyklohexyletyl-4-piperidiny)metyl-1,4-benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E31)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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-chloro-5-(1-hexyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxan karbonyláthydrochlorid (E32)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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-chloro-(1-heptyl-4-piperidynyl)metyl-1,4-benzodioxán karbonyláthydrochlorid (E33)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 7.48(s, 1H), 4.46(bs, 2H), 4.30-3.39(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-chloro-(1-oktyl-4-piperidyl)metyl-1,4- benzodioxán karboxyláthydrochlorid (E34)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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)

8-amino-7-chloro-5-(1-nonyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karbonyláthydrochlorid (E35)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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, 2H), 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-chloro-5-(1-decyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karbonáthydrochlorid (E36)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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-chloro-5-(1-undecyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karbonát hydrochlorid (E37)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 7.49(s, 1H), 4.50(bs, 2H), 4.32-4.41(m, 4H), 4.08(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.50-2.58(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)

8-amino-7-chloro-5-(1-dodecyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát hydrochlorid (E38)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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)

8-amino-7-chloro-5-(1-(4-fluorobenzyl)-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát hydrochlorid (E39)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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-chloro-5-(1-(4-metoxibenzyl)-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát hydrochlorid (E40)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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), 1.29-1.47(m,2H)

8-amino-7-chloro-5-(1-(4-metylbenzyl)-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát hydrochlöríd (E41)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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-chloro-5-(1-fenetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát hydrochlorid (E42)

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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)

Príklad 43

8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-pentyl-4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E43)

Na roztok 8-acetamido-7-chlorobenzodioxán-5-(1-pentyl-4-piperidyl)metyl carboxamidu (D13) (60 mg) v etanole (10 ml) sa nechal pôsobiť 10% vodný roztok NaOH (110 mikrolitrov). Výsledná reakčná zmes sa ohrievala pod refluxom po dobu 5 hodín. Tekutina sa odstránila in vacuo a zvyšok sa rozdelil medzi vodu a chloroform. Organická fáza sa vysušila síranom sodným, filtrovala a in vacuo skoncentrovala na olej. Pôsobením éterického HCl sa získal čistý produkt uvedený v názve príkladu (39 mg).

^1H NMR 250 MHz (CDCl₃) (voľná báza)

δ : 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)

Príklady 44 až 46

Postupom uvedeným v príklade 43 sa získali nasledujúce zlúčeniny:

8-amino-7-chloro-1,4,-benzodioxán-5-(1-cyklohexyletyl-4-piperidiny)metyl karboxamid hydrochlorid (E44).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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-chloro-1,4,-benzodioxán-5-(1-izobutyl-4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E45)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 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)

8-amino-7--chloro-1,4,-benzodioxán-5-(1-(2-metylbutyl)-4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E46)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 7.70(s,1H), 7.44-7.53(m,1H), 4.24-4.37(6H), 3.28(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)

Príklad 47

8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E47)

Na roztok 8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)metyl karboxamidu (D12) (1.65 g) sa nechalo pôsobiť 10% vodným roztokom NaOH (4.5 ml) a výsledná zmes sa zahrieva pod refluxom cez noc. Tekutina sa odstráni in vacuo, zvyšok sa satureoval uhličitanom draselným a extrahoval chlo-roformom. Organická fáza sa odvodnila pomocou síranu sodného a odparila pri zníženom tlaku. Výsledkom bol 8-amino-7-chlo-ro-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)metylkarboxamid (0.89 g). Pôsobením eterického HCl sa získala zlúčenina z názvu prík-lad.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 7.74(s,1H), 6.48-7.54(m,1H), 4.26-4.48(m,6H) 3.32(t,2H),
3.09(t,2H), 2.59(dt,2H), 2.03(bs,1H), 1.62-1.81(m3H),
1.08- 1.28(m,2H)

Príklady 48 až 50

Použitím postupu popísaného v Popise 13 boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-metyl-4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E48)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) (voľná báza)

δ : 8.18-8.25(m,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)

8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-npropyl-4-piperidyl)metyl karboxamid hydrochlorid (E49)

^1H NMR 250 MHz (CD_3OD) (voľná báza)

δ : 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-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-benzyl-piperidyl)metyl
karboxamid hydrochlorid (E50)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 7.75(s,1H), 7.48-7.60(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) $\text{M}^+(\text{EI}) 359$

Príklad 51

8-amino-7-chloro-(1-butyl-1-metyl-4-piperidyl)metyl-1,4-
benzodioxán-5-karboxylát jodid (E51)

Roztok 8-amino-7-chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-
benzodioxán- 5-karboxylát hydrochlorid (E1) (75 mg) sa pre-
menil na voľnú bázu a potom sa rozpustil v acetóne (10 ml).
Pridal sa jódmétán (20 mikrolitrov) a zmes sa zahrievala pod
refluxom 3 hodiny. Roztok sa potom vákuovo odparil a zvyšok
sa vysušil. Vznikla žltá tuhá látka (70 mg) produktu, ktorý
existuje vo dvoch izomerických formách.

^1H NMR 250 MHz (DMSO)

δ : 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), 1.20-3.05(m,9H),
0.92(t,3H)

Príklad 52

8-amino-7-jodo-1,4--benzodioxán-5-(1-butyl-4-piperidyl)metyl
karboxylát hydrochlorid (E52)

Zlúčenina uvedená v názve Príkladu bola pripravená
z 8-amino-7- jodo-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny
(D1) pomocou metódy uvedenej v príklade 1.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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)

Príklad 53

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-8-chloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylát (E53)

Zlúčenina uvedená v názve príkladu sa pripravila z 8-chloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny¹ pomocou metódy opísanej v príklade 1.

bod topenia 153 až 154 °C (hydrochlorid)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) voľná báza

δ : 7.38(d, 1H), 6.96(d, 1H), 4.41(s, 4H), 4.13(d, 2H), 2.98(d, 2H), 1.93(t, 2H), 1.84-1.65(m, 3H), 1.54-1.20(m, 6H), 0.92(t, 3H)

Príklad 54

(1-butyl-4-piperidyl)metyl-6,7-dibróm-1,4-benzodioxán-5-karboxylát (E54)

Zlúčenina uvedená v názve Príkladu bola pripravená z 6,7-dibróm-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny¹ pomocou metódy popísanej pre Príklad 1.

bod topenia 175 až 177 °C (hydrochlorid)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3) voľná báza

δ : 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)

Spôsob prípravy medziproduktov

Príklad 1 (medziprodukt pre príklad 7)

8-amino-7-jód-1,4-benzodioxán-5-karboxylová kyselina

Na roztok 8-amino-1,4-benzodioxán-5-karboxylovej kyseliny (UK patent 1571278) (500 mg, 0,0025m) v AcOH (50 ml) sa pôsobilo monomchloridom jódu (0.423 g, 0.0026) v AcOH (10 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 2 dni. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a na zvyšok sa nechala pôsobiť voda. Vznikla červená tuhá látka, ktorá sa oddelila filtráciou a premyla vodou. Výťažok bol 0,60 g.

^1H NMR 250 MHz (DMSO)

δ : 7.69(s,1H), 5-5.5(b,1H), 4.3(s,6H)

Príklad 2 (medziprodukt pre príklad 6)

8-amino-6,7-dichloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylová kyselina

8-acetamido-1,4-benzodioxán-5-karboxylová kyselina (UK patent 1571278) (6,14 g, 0,029m) sa rozsuspendovala 200 ml AcOH a pridal sa k nej roztok Cl_2 v AcOH (52 ml roztoku obsahujúceho 9,6 g v 100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Tekutina sa odstránila vo vákuu a zvyšok sa trituroval vodou. Vyzrážaná tuhá látka sa oddelila pomocou filtrácie, premyla vodou a vysušila. Konečný výťažok reakcie bol 6,20 g produktu.

^1H NMR 250 MHz (DMSO)

δ : 12.4-12.5(b,1H), 9.3(bs,1H), 4.35(s,4H), 2.07(s,3H)

Príklad 3 (medziprodukt pre príklad 17)

1,4-benzodioxán-5-karboxamid oxím

Sodík (0,720g, 0,031 mol) sa miešaním rozpustil v 8 ml metanolu. Po kvapkách sa k nemu pridal roztok hydrochloridu hydroxylamínu (2,18 g, 0,031 mol) v 40 ml metanolu. Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 30 minút. Reakčná zmes sa potom prefiltrovala, filter sa premyl metanolom. Na filtrát

sa nechal pôsobiť 1,4- benzodioxán-5-nitril² (2,52 g, 0,016 mol). Reakčná zmes sa za miešania zohrievala pod refluxom. Po 12 hodinách sa nechala voľne ochladiť a pri zníženom tlaku sa odparila. Vznikla hnedá olejovitá tuhá látka. Táto látka sa nechala rekryštalizovať z metanolu, vznikli bledé kryštáliky látky, uvedenej v názve príkladu. Výťažok bol 2,57 g, bod topenia 146 až 148 °C.

¹H NMR 250 MHz (DMSO)

δ: 9.42(s,1H), 6.75-6.96(m,3H), 5.62(s,2H), 4.25(s,4H)

Príklad 4 (Z je podvzorcom (i), Y = 0)

1-butyl-4-piperidínmetanol

Zmes obsahujúca etyl izonipekotát (31,4 g, 0,2 mólu), K₂CO₃ (54 g, 0,4 mólu) a ⁿBuBr (27,4 g, 0,2 mólu) sa miešala pod refluxom 3 hodiny. Reakčná zmes sa potom nechala voľne ochladiť, prefiltrovala sa cez "keiselguhr". Po koncentrácii filtrátu vznikla bledožltá olejovitá tekutina, ktorá sa rozpustila v suchom éteri (200 ml) a výsledný roztok sa po kvapkách pridal k suspenzii LiAlH₄ (20 g, 0,26 mólu) v suchom éteri. Reakčná zmes sa nechala cez noc miešať pri laboratórnej teplote, potom sa ochladila v ľadovom kúpeli. Opatrne sa pridalo 20 ml vody, potom 20 ml 20% vodného roztoku NaOH a nakoniec 60 ml vody. Táto zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 30 minút a potom sa prefiltrovala cez "keiselguhr". Po vákuovej koncentrácii filtrátu vznikla bezfarebná olejovitá tekutina (25,0 g).

¹H NMR 250 MHz (CDCl₃)

δ: 3.48(d,2H), 2.93-2.99(bd,2H), 1.18-2.4(m,14H), 0.9(t,3H)

Príklad 5 (Z je podvzorec (ii), Y = 0)

1-cyklohexylmetyl-4-piperidín metanol

Táto zlúčenina bola pripravená pomocou postupu uvedeného pri príklade 4, ako východiskové látky sa použili etyl izonipekotát a cyklohexyl metylbromid.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 3.48(d,2H), 2.84-2.94(bd,2H), 0.78-2.4(m,21H inc. d,2H)

Príklad 6 (Z je podvzorec (ii), Y = NH₂)

4-aminometyl-1-cyklohexylmetyl piperidín

K roztoku izonipekotamidu (7 g, 0,055 mólu) v EtOH (150 ml) sa pridali K₂CO₃ (13,8 g, 0,1 mólu) a cyklohexylmetyl bromid (12,4 g, 0,07 mólu), reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom cez noc. Zmes sa potom nechala voľne ochladnúť, tuhé časti sa odstránili filtráciou cez "keiselguhr". Po vákuovej koncentrácii filtrátu vznikla ružová tuhá látka (7,3 g). Tento amid sa rozsuspendoval v suchom THF (30 ml) a suspenzia sa zahriala do refluxu. V priebehu 15 minút sa po kvapkách pridalo 4,8 ml BH₃.Me₂S a reakčná zmes sa zohrievala pod refluxom ďalšiu hodinu. Me₂S sa odstránil pomocou destilačnej hlavy s reguláciou spätného toku. Zohrievanie potom pokračovalo ďalšiu noc. potom sa po kvapkách pridalo 6 ml 5 N HCl a zmes sa opäť zohrievala pod refluxom cez noc. Reakčná zmes sa ochladila, zalkalizovala sa pomocou 40% vodného roztoku NaOH a extrahovala chloroformom. Po vysušení a odparení rozpúšťadla vznikla bezfarebná olejová tekutina.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 2.8-2.91(bd,2H), 2.55(d,2H), 2.09(d,2H), 0.75-1.9 (m,20H)

Príklad 7. (Z je podvzorec (i), Y = NH)

4-aminometyl-1-butylypiperidín

Uvedená látka sa pripravila postupom uvedeným v príkla-

de 6 z izonipecotamidu a butyl bromidu.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 2.88-3.0(bd, 2H), 2.56(d, 2H), 1.18-1.95(m, 15H), 0.92(t, 3H)

Príklad 8 (Z je epm, Y = NH)

4-aminometyl-1-etyl piperidín

Uvedená látka sa pripravila postupom uvedeným v príklade 6 z izonipecotamidu a etyljodidu.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 2.9-3.0(bd, 2H), 2.56(d, 2H), 2.48(dd, 2H), 1.1- 1.95(m, 9H), 1.05(t, 3H)

Príklad 9 (Z je pm, Y = O)

N-tert-butoxykarbonyl 4-hydroxymetyl piperidín

K suspenzii LiAlH_4 (14,48 g) v 200 ml dietyléteru sa po kvapkách pridal roztok etyl izonipekotátu (19,3 ml) v 100 ml dietyléteru pri 0 °C v atmosfére dusíka. V miešaní sa pokračovalo pri laboratórnej teplote cez noc. Po ochladení sa ku zmesi postupne pridalo 14,5 ml vody, 21,8 ml 10% NaOH a ďalších 36,2 ml vody. Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 1 hodinu. Precipitát sa odfiltroval a po vákuovej koncentrácii filtrátu vznikol surový 4-hydroxy metylpiperidín (4,71 g). Táto látka sa rozpustila v 50% vodnom roztoku THF a pridal sa di-terc.-butyl dikarbonát (9,83 g). pH zmesi sa udržalo na hodnote 9 pomocou tuhého uhličitanu draselného a v miešaní sa pokračovalo cez noc pri laboratórnej teplote. Kvapalina sa skoncentrovala pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter a vodu. Vodná fáza sa extrahovala dietyléterom a skombinovaná organická fáza sa vysušila síranom sodným, filtrovala a skoncentrovala pod vákuom. požadovaná látka vznikla vo forme bledožltej tuhej látky (6,12 g).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 4.08-4.2 (bd, 2H), 3.45-3.52 (bt, 2H), 2.6-2.78 (m, 2H), 1.58-1. (9m, 4H).

Príklad 10

eq-2-hydroxymetyl chinolizidín sa pripravil pomocou metódy podľa N.J. Leonard et al. J. Org. Chem., 1957, 22, 1445.

eq-3-hydroxymetyl chinolizidín sa pripravil pomocou metódy autorov H. Lewis a C. Shoppee J. Chem. Soc., 1956, 313.

Príklad 11 (medziprodukt pre príklad 18)

a) Etyl-1,3-benzodioxol 4-karboxylát

Pomocou postupu, ktorý popísali J.H. Clark a spol., Tetrahedron Letters no. 38, 3361, 1976 sa na uvedenú látku premenil etyl-2,3- dihydrobenzoát (4.5 g). Výťažok reakcie bol (2,21 g, 46%).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 7.42(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.86(t, 1H), 6.11(s, 2H), 4.40(q, 2H), 1.40(t, 3H).

b) 1,3-benzodioxol 4-karboxylová kyselina

K roztoku etyl-1,3-benzodioxol 4-karboxylátu (D13) (1 g) v 5 ml vody a 8 ml etanolu sa pridali 3,1 ml 10% hydroxidu sodného a výsledná zmes sa zohrievala pod refluxom 30 minút. Po ochladení sa sa reakčná zmes okyslila zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniknutá zrazenina produktu (D13) sa odfiltrovala a premyla vodou, výťažok bol 0,71 g, 84%).

^1H NMR 250 MHz (d_6 -DMSO)

δ : 13.01(br s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.90(t, 1H), 6.13(s, 2H)

Príklad 12 (medziprodukt pre Príklad 47)

a) 8-acetamido 1,4-benzodioxán 5-(4-piridyl)metyl karboxamid

8-acetamido 1,4-benzodioxán 5-karboxylová kyselina (92,5 g) sa rozsuspendovala v 100 ml acetonitrilu a pridalo sa 1,7 g N,N'- karbonyl diimidazolu. Reakčná zmes sa mierne zahrievala pod dusíkovou atmosférou 1 hodinu. Zmes sa potom ochladila na laboratórnu teplotu a tekutina sa vákuovo odparila. Vzniknutá olejová kvapalina sa prefiltrovala cez vrstvu silikagélu, ako elučné činidlá sa použili chloroform a etanol. Olejová kvapalina sa potom rozpustila v 100 ml dichlórmetánu a k výslednej zmesi sa pridalo 1,17 ml 4-(aminometyl) pyridínu. Táto reakčná zmes sa zohrievala pod refluxom cez noc. Potom sa ochladila na laboratórnu teplotu a kvapalina sa vákuovo odparila. Po chromatografii na vrstve silikagélu (elučná zmes etanol/chloroform) sa získala čistá požadovaná látka (1,47 g).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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, 2H), 2.24(s, 3H)

b) 8-acetamido-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)metyl karboxamid

Roztok 8-acetamido-1,4-benzodioxán-5-(4-pyridyl)metyl karboxamidu (3,0 g) v kyseline octovej (200 ml) sa podrobil hydrogenizácii pri 344,74 kPa (50 psi) nad oxidom platičitým. Po 4 hodinách sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa vákuovo odparil. Zvyšok sa rozpustil vo vode, alkalizoval sa uhličitanom draselným a vyextrahoval do chloroformu. Organická fáza sa vysušila síranom sodným, prefiltrovala a vákuovo odparila. Získalo sa 2,85 g produktu uvedeného v názve.

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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), 2.12(s,3H), 2.09(bs,1H), 1.68-1.80
(m,3H), 1.11-1.29(m,2H).

c) 8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)
metyl karboxamid

K roztoku 8-acetamido-1,4-benzodioxán-5-(4-piperidyl)
metylkarboxamidu (2,56 g) v 100 ml kyseliny octovej sa pri-
dal roztok chlóru (0,55 g) v 18 ml kyseliny octovej. Reakčná
zmes sa nechala miešať cez noc pri laboratórnej teplote. Po
vákuovom odparení rozpúšťadla sa získala látka uvedená
v názve vo forme živice (D12).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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)

Príklad 13 (medziprodukt pre príklad 43)

8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-pentyl-4-
piperidyl)metyl karboxamid

K roztoku 8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(4-
piperidylmetyl)karboxamidu (D12) (150 mg) v acetóne (15 ml)
sa pridali uhličitan draselný (100 mg) a 1-brómpentán (60
mikrolitrov). Výsledná reakčná zmes sa nechala miešať pri
laboratórnej teplote cez noc. Kvapalina sa vákuovo odparila
a po chromatografii na vrstve silikagélu (elučná zmes
etanol/chlorofom) sa získala čistá požadovaná látka (D13)
(60 mg).

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 7.72-7.79 (s,1H), 7.55-7.65(m,1H), 7.21-7.34(m,1H), 4.32-
4.50(m,4H), 4.35(t,2H), 3.03(t,2H), 2.43-2.55(t,2H), 2.15-
2.29(m,3H), 2.01(t,2H), 1.21-1.81(m,11H), 0.91(t,3H)

Príklady 14 až 16 (medziprodukty k príkladom 44 až 46)

Pomocou postupu popísaného v príklade 13 sa pripravili nasledujúce zlúčeniny:

8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-cyklohexyletyl 4-piperidyl)metyl karboxamid (D14)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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(bs, 3H), 1.99(t, 2H), 1.57-1.82(m, 8H) 1.09-1.49(m, 8H), 0.83-1.00(m, 2H)

8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-((1-izobutyl-4-piperidyl)metyl karboxamid (D15)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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)

8-acetamido-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-(2-metylbutyl)4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxamid (D16)

^1H NMR 250 MHz (CDCl_3)

δ : 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)

¹/UK patent 1571278

²/R.C. Fuson, R. Gaertner, A.D.H. Chadwick, J.Org.Chem. 1948. 13, 489.

ANTI 5-HT₄ - receptorová aktivita

1) Hrubé črevo morčáťa

Použili sa samci morských prasiat, vážiaci 250 až 400 g. Longitudinálne preparáty svalovo-myenterického plexu dlhé približne 3 cm sa odobrali z distálnej kolonálnej oblasti. Preparáty sa zaťažili napätím ekvivalentným 0,5 g a umiestnili sa v izolovaných komôrkach obsahujúcich Krebsov roztok prebublávaný 5% CO₂ v O₂, teplota sa udržiavala na 37 °C. Vo všetkých pokusoch obsahoval Krebsov roztok i methothepin v koncentrácii 10⁻⁷M a granisetron v koncentrácii 10⁻⁶ M. Obe tieto látky sa použili na zablokovanie receptorov 5-HT₁, 5-HT₂ a 5-HT₃.

Jednoduchá krivka dávkovej závislosti sa určila pomocou 5-HT, použili sa pri tom kontaktné časy 30 s a jednotlivé koncentrácie agonistu sa pridávali v 15 minútových cykloch. Vyselektovala sa taká koncentrácia 5-HT, ktorá spôsobila približne 40 až 70% maximálnej kontrakcie svalu (približne 10⁻⁹ M). Ku tkanivám sa potom každých 15 minút pridala táto koncentrácia 5-HT po ktorom nasledoval stimulátor nikotínových receptorov dimetylfenylpiperazín (DMPP) v koncentrácii s podobnou účinnou koncentráciou. Po dosiahnutí konzistentných odpovedí na 5-HT i DMPP sa tkanivového kúpeľa začali pridávať vo zvyšujúcich sa koncentráciách predpokladaní antagonisti 5-HT₄ receptorov. Ich efekt sa určil ako percento zníženia kontrakcií svalov vyvolaných podaním 5-HT alebo DMPP. Z týchto údajov sa stanovili hodnoty pIC₅₀, ktoré sú definované ako záporný dekadický logaritmus koncentrácie ktorá spôsobí zníženie kontrakcie o 50%. Zlúčenina, ktorá znižuje odpoveď na 5-HT ale nie na DMPP sa považuje za antagonistu receptorov 5-HT₄.

Zlúčeniny sú vo všeobecnosti aktívne v koncentračnom rozsahu pohybujúcim sa okolo hodnoty pIC₅₀ = 7 alebo viac, mimoriadne dobrou aktivitou sa vyznačujú zlúčeniny uvedené v príkladoch 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.

2) Srdcové predsienie mladých prasíat

Zlúčeniny sa testovali na systéme srdcových predsiení mladých prasíat tak, ako to je uvedené v Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 619-622. Hodnoty pK_B ($-\log_{10} K_B$) pre zlúčeniny definované Príkladmi 1, 2, 5, 10, 13, 14, 52, 53 a 55 sa pohybovali od 7 do 10.

3) Potkaní ezofágus

Preparáty tunica muscularis mucosae z potkanieho ezofágu sa pripravili podľa postupu Baxtera a spol. (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 349-446, 1991). Vnútorň tubul svalu muscularis mucosae, pozostávajúci z hladkého svalstva, sa pripravil na zaznamenávanie izometrického napätia v okysličovanom (95% O_2 /5% CO_2) Tyrodesovom roztoku pri 37 °C. Všetky pokusy sa uskutočnili na preparátoch, ku ktorým bol predtým pridaný pargylín (100 μM počas 15 minút, potom sa pargylín vymyl) a v prítomnosti kokainu (30 mikrom). Relaxačná odpoveď na 5-HT sa získala po predchádzajúcej kontrakcii ezofagálneho tkaniva, ktorá bola vyvolaná karbacholom (3 mikrom).

Ukázalo sa, že v potkaňom ezofágu bol E1 účinný ako ireverzibilný antagonista 5-HT, spôsobujúci zníženie maximálnej odpovede bez významného posunu kriviek koncentračnej závislosti doprava.

4) 5-HT indukovaná motilita psieho žalúdočného vaku

Látky boli testované i v in vivo systéme pomocou metódy opísanej v článku "Stimulation of canine motility by BRL 24924, a new gastric prokinetic agent", autorov Bermudez et al., J. Gastrointestinal Motility, 1990, 2(4), 281-286. Ukázalo sa, že testované látky pôsobili inhibične po dávke 10 mikrogramov/kg, E1 pôsobil inhibične i po dávke 1

mikrogram/kg.

Testovanie na IBS v in vivo systéme

Všeobecný popis metódy je uvedený v J. Physiology, 1985, -vol. 141, p14P-15P.

Samci myší (kmeň CD1, hmotnosť v rozsahu 25-35 g) sa umiestnili po jednom v perspexových boxoch, ktoré mali na vrchu i na spodku drôtené pletivo 20 minút pred podaním látky. Zvieratám sa potom podal subkutánne 5-HTP (10 mg/kg), kontrolnej skupine sa podalo placebo. Antagonisti sa podávali subkutánne 5 minút po podaní placeba (fyziologický roztok) alebo 5-HT. Počet peliet stolice sa počítal v 10 minútových intervaloch počas 1 hodiny, počítalo sa i v počas následných 15 minút (celkový čas počítania = 75 minút). Zvieratá sa potom zabili. Výsledok sa vyhodnotil ako priemer + SEM celkového počtu peliet stolice.

E1 v dávke 10 mikrogramov/kg nemal v porovnaní s fyziologickým roztokom žiaden vplyv na počet fekálnych peliet, t.j. táto látka nemala konstipačný účinok. 5-HTP zvyšoval signifikantne počet fekálnych peliet, ale iba pri dávke 10 mikrogramov/kg. Spôsobil pri tom väčšiu (vlhkejšiu) stolicu, nevyvolával však hnačku.

Účinok 5-HTP bol inhibovaný látkou E1. Tento inhibičný účinok bol závislý od dávky, prejavoval sa v dávkovom rozpätí 0,1 až 1 mikrogram/kg. V rozpätí 1 mikrogram/kg až 100 mikrogram/kg sa úroveň defekácie vrátila na normálne (t.j. kontrolné) hodnoty.

Testovanie anxiolitickej aktivity in vivo

1) Sociálna interakcia

Potkany (samce kmeňa Sprague-Dawley, Charles River, hmotnosť 250 až 300 g) boli umiestnené v klietkach po osem kusov vo zverinci. Ďalšie štyri dni boli držaní v individuálnych klietkach v miestnosti, ktorá sa nachádzala hneď vedľa pokusnej miestnosti. V deň pokusu sa zvieratám v pároch subkutánne podala látka E1, placebo alebo benzodiazepínové anxiolytikum chlórdiazepoxid. Jednotlivé látky sa podávali v 15 minútových intervaloch, s podávaním sa začalo o 10,00. Tridsať minút po podaní boli pokusné zvieratá umiestnené spolu s kontrolnými zvieratami rovnakej hmotnosti (s ktorým predtým nikdy neprišli do styku) do boxu na testovanie sociálnej interakcie, ktorý bol umiestnený v oddelenej miestnosti. Boxy s rozmermi 54 cm x 37 cm x 26 cm boli z bieleho perspexu, mali priehľadný perspexový predný panel a boli bez veka. Spodok boxu bol rozdelený na 24 štvorčekov a celý box bol jasne osvetlený (115 luxov). Počas nasledujúcich 15 minút sa na diaľku pomocou videokamery zaznamenávali aktívne sociálne interakcie (vzájomná úprava srsti, oňuchávanie, lezenie jeden na/pod druhého, vzájomné sledovanie sa, hryzenie sa, boxovanie labkami), zaznamenávanie sa uskutočňovalo naslepo. Zaznamenával sa i celkový počet štvorčekov, cez ktoré každé zviera prešlo. Po skončení každého testovania sa boxy dôkladne poutierali.

E1 zvyšoval celkový počet interakcií v dávkovom rozpätí 0,001 až 1,0 mg/kg. Lokomočná aktivita nebola významne ovplyvnená, i keď pri dávke 10 mg/kg (s.c.) bol pozorovaný trend k zníženej lokomočnej aktivite. Takýto profil zodpovedá anxiolytickým účinkom.

2) X-BLUDISKO

X-bludisko bolo umiestnené 50 cm nad úrovňou dlážky a pozostávalo z dvoch uzavretých ramien s rozmermi 45 cm (dĺžka) x 10 cm (šírka) x 10 cm (výška) a z dvoch otvorených ramien s rozmermi 45 x 10 x 1 cm. Bludisko bolo zostavené

tak, aby ramená oboch typov boli umiestnené naproti sebe. Oba typy ramien boli rozdelené na dve rovnaké časti. Potkany sa umiestnili do stredu X-bludiska a pozorovali sa počas doby 15 minút. zaznamenávali sa pri tom nasledujúce parametre: 1) počet vstupov do a čas strávený v (a) otvorených ramenách (b) uzavretých ramenách, (c) na konci otvorených ramien a (d) na konci uzavretých ramien. 2) počet sekcií, cez ktoré zvieratá prešli. Prejavovanie strachu v otvorených ramenách je intenzívnejšie než v uzavretých ramenách a zvieratá vo všeobecnosti uprednostňujú uzavreté ramená. Anxiolytické lieky zvyšujú počet vstupov do a predlžujú pretrvávajúce vo vonkajšej časti otvorených ramien. Zvyšujú okrem toho i celkový podiel vstupov a predlžujú celkové zotrúvanie v otvorených ramenách. Pri každom z testovaných zvierat sa zaznamenávali a vypočítali tieto štyri miery intenzity úzkosti (obáv), ako i celkový počet prekročených sekcií.

E1 v dávkach od 0,01 mg/kg do 1,0 mg/kg zvyšoval anxiolytické pôsobenie (čas strávený v otvorenom ramene, počet vstupov do otvoreného ramena, % času v otvorenom ramene, % vstupov do otvoreného ramena), bez toho, aby počas piatich minút ovplyvnil lokomočnú aktivitu. Parameter, ktorý bol ovplyvňovaný s najväčšou konzistenciou bolo % z celkového času stráveného v otvorenom ramene. Takýto profil zodpovedá anxiolytickému účinku a bol podobný ako u pozitívnych kontrol, ktorým sa podal chlórdiazepoxid (5 mg/kg, S.C.).

In vivi testovanie antiemetického aktivity

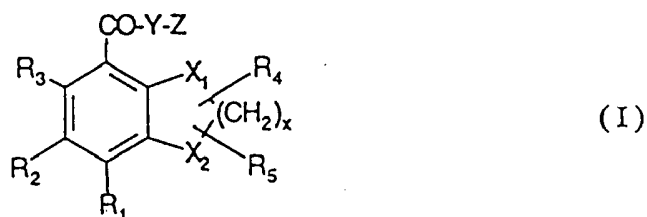
red celkovým ožiarením tela sa fretkám podala látka E1 v dávke 10 mikrogram/kg p.o. (Bermudez et al., Br. J. Cancer 1988, 58, p644).

	PRIEM. POČET VRACANÍ	PRIEM. POČET DÁVENÍ
KONTROLA		
N=8	14 + 1,6	120,3 + 16,1
E1	6,3 + 1,6	81,5 + 11,6

Údaje: priemer + SEM

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie látky všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli:



v ktorej $X_1-(CH_2)_x-X_2$ tvorí 5 až 7 členný kruh,
v ktorom:

X_1 je O alebo S

X_2 je O, S, NR alebo NRCO, kde R je vodík, alebo C_{1-6} alkyl;

x je 1, 2 alebo 3;

R_1 je vodík, aminoskupiny, haloskupina, C_{1-6} alkylová skupina, hydroxyskupina lebo C_{1-6} alkoxyskupina;

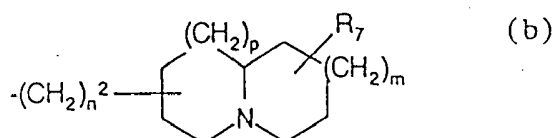
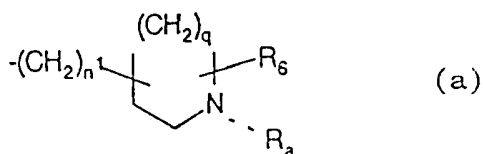
R_2 je vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, nitro, amino alebo C_{1-6} alkyltio skupina;

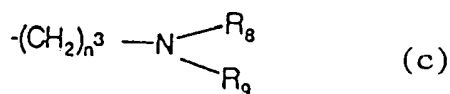
R_3 je vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy alebo aminoskupina;

R_4 a R_5 sú nezávisle od seba vodík alebo C_{1-6} alkyl;

Y je O alebo NH;

Z je skupina (a), (b) alebo (c)





kde

$-(CH_2)_{n^1}$ je pripojené na uhlíku alebo dusíku a

n^1 je 1, 2, 3 alebo 4; n^2 je 1 alebo 2;

n^3 je 2, 3, 4 alebo 5;

q je 0, 1, 2, alebo 3, p je 0, 1 alebo 2, m je 0, 1 alebo 2

R_a je vodík alebo lipofiliná skupina, ako napr. C_{1-12} alkyl alebo arylalkyl;

R_6, R_7 a R_8 sú nezávisle vodík alebo C_{1-6} alkyl; a

R_9 je vodík alebo C_{1-10} alkyl; alebo látka so všeobecným vzorcom (I) kde je väzba CO-Y nahradená heterocyklickým bioizostérom;

na výrobu liečiv používaných ako antagonisti receptorov 5-HT₄.

2. Použitie podľa nároku 1, kde R_1 je vodík alebo aminoskupina.

3. Použitie podľa nárokov 1 alebo 2, kde R_2 je vodík alebo halogénskupina.

4. Použitie podľa nárokov 1, 2 lebo 3 kde R_3 je vodík alebo halogénskupina.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde disubstituenty obsahujúce X_1 a X_2 sú $X_1-(CH_2)_x-X_2$, vrátane $O-(CH_2)_2-O$, $O-(CH_2)_3-O$, $O-CH_2-O$, $O-(CH_2)_2-NR_4$, $O-(CH_2)_2-S$, alebo $O-CH_2-CONR_4$, alebo kde disubstituent je $O-C(CH_3)_2-O$.

6. Použitie podľa nároku 5, kde disubstituent je $O-(CH_2)_2-O$

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde Y je O alebo NH.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde Z je skupina (a) a $(\text{CH}_2)_n$ je pripojené na uhlíkovom atóme azacyklu.

9. Použitie podľa nároku 8, kde Z je N-substituovaný 4- piperidyl metyl.

10. Použitie podľa nároku 9, kde N-substituent je C_3 alebo vyšší alkyl, alebo substituovaný benzyl.

11. Nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli, ako sú definované nárokmi 1 až 10.

12. Zlúčenina podľa nároku 11, opísaná ktorýmkoľvek z príkladov.

13. Zlúčenina vybratá z E1 až E54 vrátane, vo forme voľnej bázy alebo ako farmaceuticky prijateľná soľ.

14. 8-amino-7-chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-dioxán-5-karboxylát.

15. 8-amino-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxylát.

16. 7-bromo-5-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxylát.

17. (1-butyl-4-piperidyl)-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.

18. 7-chloro-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.

19. 8-amino-6,7-dichlór-(1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.
20. 8-amino-7-jódo-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.
21. 8-amino-7-chlór-1,4-benzodioxán-(ax-3-chinolizidinyl)metylkarboxylát.
22. 8-amino-7-chlór-1,4-benzodioxán-(eq-3chinolizidinyl)metylkarboxylát.
23. 8-amino-7-chlór-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.
24. eq-chinolizidín-2-ylmetyl-7-chlór-1,4-benzodioxán 5-karboxylát.
25. eq-chinolizidín-2-ylmetyl-8-amino-7-chlór-1,4-benzodioxán-5 karboxylát.
26. 8-amino-7-chlór-(1-etyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán-5 karboxylát.
27. 8-amino-7-chlor-(1-butyl-4-piperidyl(metyl-1,4-benzodioxán-5-karboxamid
28. 8-amino-7-chlór-(1-cyklohexylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxamid.
29. 8-amino-7-chlór-(4-piperidylmetyl)+,4-benzodioxán-5- karboxylát.
30. 5[3-(piperidino)propyl]-3-[benzo-1,4-dioxan-5-yl]-1,2,4-oxadiazol.

31. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-1,3-benzodioxol 4-karboxylát.

32. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-6-chlór-3,4-dihydro-3-oxo-3H-1,4-benzoxazín 8-karboxylát.

33. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-6-chlór-4-metyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazín 8-karboxylát.

34. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-6-chlór-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín 8-karboxylát.

35. 8-amino-7-chlór-5-(1-metyl-4-piperidinylmetyl)-1,4-benzodioxán karboxylát.

36. 8-amino-7-chlór-5-(1-etyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxánkarboxylát.

37. 8-amino-7-chloro-5-(1-propyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

38. 8-amino-7-chloro-5-(1-izobutyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

39. 8-amino-7-chloro-5-(1-cyklopropylmetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

40. 8-amino-7-chloro-5-(1-pentyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

41. 8-amino-7-chloro-5-(2-metylbutyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

42. 8-amino-7-chloro-5-(2-metoxetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

43. 8-amino-7-chloro-5-(1-benzyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

44. 8-amino-7-chloro-5-(2-cyklohexyletyl-4-piperidiny)l)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

45. 8-amino-7-chloro-5-(1-hexyl-4-piperidy)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

46. 8-amino-7-chloro-5-(1-heptyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

47. 8-amino-7-chloro-5-(1-oktyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

48. 8-amino-7-chloro-5-(1-nonyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

49. 8-amino-7-chloro-5-(1-decyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

50. 8-amino-7-chloro-5-(1-undecyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

51. 8-amino-7-chloro-5-(1-dodecyl-4piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

52. 8-amino-7-cloro-5-(1-(4-fluorobenzyl)-4-piperidyl)-metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

53. 8-amino-7-chloro-5-(1-(4-metoxybenzyl)-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

54. 8-amino-7-chloro-5-(1-(4-metylbenzyl)-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

55. 8-amino-7-chloro-5-(1-fenetyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán karboxylát.

56. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán 5-(1-pentyl-4-piperidyl)metyl karboxamid.

57. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-cyklohexyl-etyl-4-piperidinyll)metyl karboxamid.

58. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-izobutyl-4-piperidyl)metyl karboxamid.

59. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxánn-5-(1-(metylbutyl)-4-piperidyl)metyl karboxamid.

60. 8-amino-7-chloro-14-benzodioxán 5-(4-piperidyl)metyl karboxamid.

61. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-metyl-piperidyl)metyl karboxamid.

62. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-n-propyl-4-piperidyl)metyl karboxamid.

63. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán-5-(1-benzyl-4-piperidyl)metyl karboxamid.

64. 8-amino-7-chloro-(1-butyl-1-metyl-4-piperidyl)metyl-1,4-benzodioxán 5-karboxylát jodid.

65. 8-amino-7-jodo-1,4-benzodioxánn-5-(1-butyl-4-piperidyl)metyl karboxylát.

66. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-8-chloro-1,4-benzodioxán-5-karboxylát.

67. (1-butyl-4-piperidyl)metyl-6,7-dibróm 1,4-benzodioxán-5-karboxylát.

68. Spôsob prípravy esterov alebo amidov látok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 67, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pozostáva z reakcie príslušného derivátu kyseliny benzoovej s príslušným alkoholom alebo amínom.

69. 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxán 5-karboxylová kyselina alebo jej reaktívny derivát.

70. Farmaceutický prípravok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pozostáva z látky podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 67, a farmaceuticky prijateľného nosiča.

71. Látka podľa ktoréhokoľvek nároku 11 až 67 na použitie pri liečení porúch gastrointestinálneho systému, porúch kardiovaskulárneho systému a porúch CNS.

72. Látka podľa nároku 71, na použitie pri liečení syndrómu podráždenia čriev.

73. Látka podľa nároku 71, pre použitie pri liečbe nevoľnosti, žalúdočného syndrómu zvaného gastro-ezofagálny reflux, a dispepsie.

74. Látka podľa nároku 71, pre použitie pri liečbe átriálnych arytmií a infarktu.

75. Látka podľa nároku 71, pre použitie pri liečbe úzkostí.

76. Látka podľa nároku 71, pre použitie pri liečení migrény.