

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9110396 B**

(12)

PATENT S SPREMENJENIMI ZAHTEVKI *

* V tem dokumentu so objavljeni spremenjeni zahtevki patenta **9110396 A**.

Zahtevki so bili spremenjeni na podlagi ugotovitvene odločbe, izdane po drugi točki 73. člena Zakona o industrijski lastnini.

(21) Številka prijave: **9110396**

(22) Datum prijave: **06.03.1991**

(51) MPK⁶: **C07D 405/12**, C07D 405/14,
C07D 311/78, C07D 307/78,
C07D 313/08, C07D 211/08,
A61K 31/33, A61K 31/34,
A61K 31/35, A61K 31/445,
A61K 31/395

(46) Datum objave spremenjenih zahtevkov:
30.06.2000

(30) Prednostna pravica:
06.03.1990 GB 9005014

(45) Datum objave patenta (9110396 A):
31.12.1997

(60) Prijava pri ZZP:
YU 396/91, 06.03.1991 (31.10.1993)

(72) Izumitelji: **Van Daele Georges Henri Paul, 2300 Turnhout, BE;**
Bosmans Jean-Paul Rene Marie Andre, 8510 Kortrijk-Marke, BE;
De Cleyn Michel Anna Jozef, 2330 Merksplas, BE

(73) Nosilec: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE**

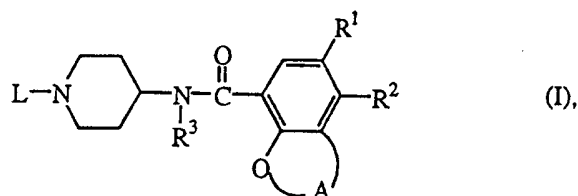
(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **DERIVATI N-(4-PIPERIDINIL)(DIHIDROBENZOFURAN ALI DIHIDRO-2H-BENZOPIRAN)**
KARBOKSAMIDA

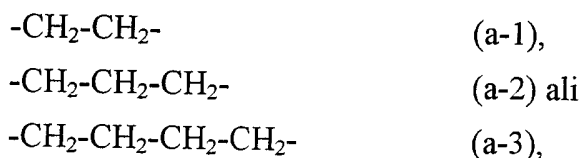
SI 9110396 B

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Spojina s formulo



njena N-oksidna oblika, sol ali stereokemično izomerna oblika, kjer:
je A radikal s formulo



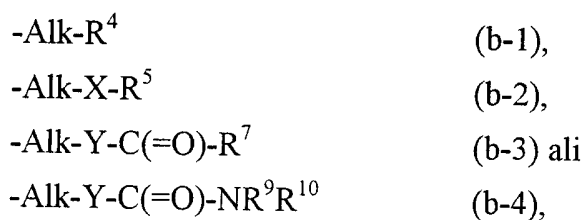
kjer sta eden ali dva vodikova atoma v omenjenih radikalih (a-1) do (a-3) lahko nadomeščena s C_{1-6} -alkilnim radikalom;

R^1 je vodik ali halo;

R^2 je vodik, amino, mono ali di(C_{1-6} -alkil)amino ali C_{1-6} -alkilkarbonilamino;

R^3 je vodik ali C_{1-6} -alkil;

L je C_{3-6} -cikloalkil, C_{5-6} -cikloalkanon, C_{3-6} -alkenil, v danem primeru substituiran z arilom, ali je L radikal s formulo



kjer je vsak Alk C_{1-6} -alkandiil; in

je R^4 vodik, ciano, C_{1-6} -alkilsulfonilamino, C_{3-6} -cikloalkil, C_{5-6} -cikloalkanon, aril, di(aril)metil ali Het;

R^5 je vodik, C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, C_{3-6} -cikloalkil, aril ali Het;

X je O, S, SO_2 ali NR^6 ; navedeni R^6 je vodik, C_{1-6} -alkil ali aril;

R^7 je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{3-6} -cikloalkil, aril, aril- C_{1-6} -alkil, di(aril)metil,

C₁₋₆-alkiloksi ali hidroksi;

Y je NR⁸ ali direktna vez; navedeni R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil ali aril;

R⁹ in R¹⁰ sta vsak neodvisno vodik, C₁₋₆-alkil, C₃₋₆-cikloalkil, aril ali aril-C₁₋₆-alkil, ali R⁹ in R¹⁰ združena z dušikovim atomom, ki nosi R⁹ in R¹⁰, lahko tvorita pirolidinilni ali piperidinilni obroč, pri čemer sta oba v danem primeru substituirana s C₁₋₆-alkilom, amino ali mono ali di(C₁₋₆-alkil)amino, ali navedena R⁹ in R¹⁰, združena z dušikom, ki nosi R⁹ in R¹⁰, lahko tvorita piperazinilni ali 4-morfolinilni radikal, pri čemer sta oba v danem primeru substituirana s C₁₋₆-alkilom;

pri čemer je vsak aril nesubstituiran fenil ali fenil, substituiran z 1, 2 ali 3 substituenti, od katerih je vsak neodvisno izbran iz halo, hidroksi, C₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkiloksi, amino-sulfonila, C₁₋₆-alkilkarbonila, nitro, trifluorometila, amino ali aminokarbonila; in

pri čemer je vsak Het pet- ali šest-členski heterociklični obroč, ki vsebuje 1, 2, 3 ali 4 heteroatome, izbrane izmed kisika, žvepla in dušika, pod pogojem, da nista prisotna več kot 2 atoma kisika in/ali žvepla, pri čemer je navedeni pet- ali šest-členski obroč v danem primeru kondenziran s pet- ali šest-členskimi karboksilnim ali heterocikličnim obročem, ki prav tako vsebuje 1, 2, 3 ali 4 heteroatome, izbrane izmed kisika, žvepla in dušika pod pogojem, da zadnji obroč ne vsebuje več kot 2 atoma kisika in/ali žvepla in da je skupno število heteroatomov v bicikličnem obročnem sistemu manj kot 6; če je Het monociklični obročni sistem, je lahko v danem primeru substituiran z do 4 substituenti; če je Het biciklični obročni sistem, je lahko v danem primeru substituiran z do 6 substituenti; pri čemer so navedeni substituenti izbrani iz skupine, ki sestoji iz halo, hidroksi, ciano, trifluorometila, C₁₋₆-alkila, aril-C₁₋₆-alkila, arila, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksiC₁₋₆-alkila, hidroksiC₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkiltio, merkaptio, nitro, amino, mono in di(C₁₋₆-alkil)amino, arilC₁₋₆-alkilamino, aminokarbonila, mono in di(C₁₋₆-alkil)aminokarbonila, C₁₋₆-alkiloksikarbonila, arilC₁₋₆-alkiloksikarbonila, bivalentnega radikala =O in =S; pod pogojem, da če je R⁵ Het, je Het povezan z X na ogljikov atom.

2. Spojina po zahtevku 1, kjer je A radikal s formulo (a-1) ali (a-2), kjer je atom ogljika, sosedni atomu kisika, v danem primeru substituiran z enim ali dvema C₁₋₄-

alkilnima substituentoma; R^1 je vodik ali halo; R^2 je vodik, amino ali C_{1-6} -alkilamino; R^3 je vodik; in je

L C_{3-6} -cikloalkil ali C_{3-6} -alkenil, v danem primeru substituiran z arilom; ali je

L radikal s formulo (b-1), kjer je R^4 vodik, ciano, C_{3-6} -cikloalkil, C_{5-6} -cikloalkanon, aril, di(aril)metil ali Het; ali je

L radikal s formulo (b-2), kjer je X O, S ali NH in je R^5 vodik, C_{1-4} -alkil, C_{3-6} -cikloalkil, aril ali Het; ali je

L radikal s formulo (b-3), kjer je Y NR^8 ali direktna vez, R^8 je vodik ali aril in je R^7 vodik, C_{1-4} -alkil, aril, C_{1-4} -alkiloksi ali hidroksi; ali je

L radikal s formulo (b-4), kjer je Y NH ali direktna vez in sta R^9 in R^{10} vsak neodvisno vodik ali C_{1-4} -alkil, ali R^9 in R^{10} skupaj z dušikom, ki nosi navedena R^9 in R^{10} , lahko tvorita pirolidinilni ali piperidinilni radikal.

3. Spojina po zahtevku 2, kjer je

L C_{5-6} -cikloalkil ali C_{3-6} -alkenil, v danem primeru substituiran z arilom; ali je

L radikal s formulo (b-1), kjer je Alk C_{1-4} -alkandiil in R^4 ciano, C_{3-6} -cikloalkil, diarilmetil ali Het; ali je

L radikal s formulo (b-2), kjer je Alk C_{1-4} -alkandiil, X je O ali NH in je R^5 vodik, C_{1-4} -alkil, C_{3-6} -cikloalkil, aril ali Het; ali je

L radikal s formulo (b-3), kjer je Alk C_{1-4} -alkandiil, Y je NH ali direktna vez in R^7 C_{1-4} -alkil, aril, C_{1-4} -alkiloksi ali hidroksi.

4. Spojina po zahtevku 3, kjer je Het tetrahidrofuranil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 1,3-dioksolanil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 3,4-dihidro-1(2H)-benzopiranil; pirolidinil; piperidinil; piridinil, v danem primeru substituiran s ciano; pirazinil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; benzimidazolil; indolil; 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 2-okso-1-imidazolidinil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 3,4-dihidro-4-okso-1,2,3-benzotriazin-3-il, v danem primeru substituiran s tremi C_{1-4} -alkiloksi skupinami; 1-okso-2(1H)-ftalazinil; 2,3-dihidro-5-okso-5H-tiazolo-[3,2-a]pirimidin-6-il, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 5-okso-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom; 1,6-dihidro-

6-okso-1-piridazinil, v danem primeru substituiran s C_{1-4} -alkilom ali halo; in 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-diokso-3-kinazolinil.

5. Spojina po zahtevku 4, kjer je R^1 vodik ali kloro; R^2 je vodik, amino ali (1-metiletil)amino; R^3 je vodik; in je L radikal s formulo (b-1), kjer je R^4 ciano, ciklopentil, tetrahydrofuranil, piperidinil, 7-metil-5-okso-5H-tiazolo-[3,2-a]pirimidin-6-il; 3-etil-2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolil; 1,6-dihidro-3-metil-6-okso-1-piridazinil; ali je

L radikal s formulo (b-2), kjer je X O ali NH in je R^5 H ali 4-fluorofenil; ali je

L radikal s formulo (b-3), kjer je Y NH ali direktna vez in je R^7 metil, etoksi ali 3,4,5-trimetoksifenil.

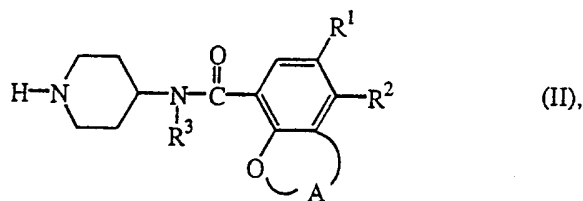
6. Spojina po zahtevku 1, izbrana iz skupine

5-amino-6-kloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamid;

(-)-(R)-5-amino-6-kloro-3,4-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-2H-1-benzopiran-8-karboksamid; in

4-amino-5-kloro-2,3-dihidro-N-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-7-benzofurankarboksamid.

7. Spojina s formulo



njena $\underline{N}$ -oksidna oblika, sol ali stereokemično izomerna oblika, kjer je

A radikal s formulo

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1),

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2) ali

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-3),

kjer sta eden ali dva vodikova atoma v navedenih radikalih (a-1) do (a-3) lahko nadomeščena s C₁₋₆-alkilnim radikalom;

R¹ je vodik ali halo;

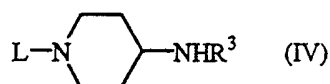
R² je vodik, amino, mono ali di(C₁₋₆alkil)amino ali C₁₋₆-alkilkarbonilamino; in je

R³ vodik ali C₁₋₆-alkil.

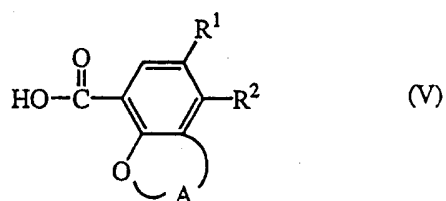
8. Postopek za pripravo spojine s formulo (I) po kateremkoli izmed zahtevkov 1 do 6, označen s tem, da

a) N-alkiliramo piperidin s formulo H-D (II) z intermedatom s formulo L-W (III), kjer je W reaktivna odcepljiva skupina in je L definiran pri formuli (I), v topilu, inertnem za reakcijo, v danem primeru v prisotnosti baze in/ali jodidne soli;

b) reagiramo piperidinamin s formulo



kjer imata R³ in L pri formuli (I) definirani pomen, s karboksilno kislino s formulo

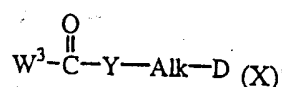


ali z njenim funkcionalnim derivatom, pri čemer imajo R¹, R² in A pomene, definirane pri formuli (I), v topilu, inertnem za reakcijo, v danem primeru v prisotnosti reagenta, sposobnega za tvorbo amidov;

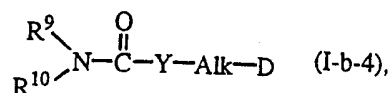
c) reduktivno N-alkiliramo intermediat s formulo H-D (II) s ketonom ali aldehydom s formulo L'=O (VI), kjer je L'=O spojina s formulo L-H, kjer sta dva geminalna atoma vodika v C₁₋₆-alkandiilnem ali C₃₋₆-cikloalkandiilnem delu nadomeščena z =O, v topilu, inertnem za reakcijo;

d) reagiramo intermediat s formulo $R^{5-a}-W^1$ (VII) ali $R^{5-a}-X-H$ (VIII), kjer je R^{5-a} aril ali Het, s piperidinom s formulo $HX-Alk-D$ (I-b-2-a) ali $W^2-Alk-D$, kjer imata Alk in X pri formuli (I) definirani pomen in sta W^1 in W^2 oba reaktivni odcepljivi skupini, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo $R^{5-a}-X-Alk-D$ (I-b-2-b);

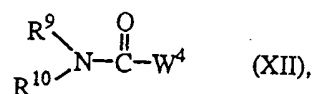
e) reagiramo amin s formulo R^9-NH-R^{10} (XI), kjer imata R^9 in R^{10} pri formuli (I) definirani pomen, z intermediatom s formulo



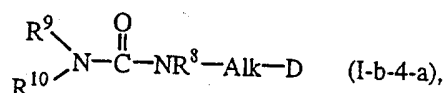
kjer je W^3 reaktivna odcepljiva skupina ter imata Y in Alk pri formuli (I) definirani pomen, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo



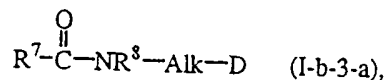
f) reagiramo amid s formulo



kjer imata R^9 in R^{10} pri formuli (I) definiran pomen ter je W^4 reaktivna odcepljiva skupina, z aminom s formulo $H-NR^8-Alk-D$ (XIII), kjer imata R^8 in Alk pri formuli (I) definirani pomen, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo



g) reagiramo karboksilno kislino s formulo R^7-COOH (XIV), kjer ima R^7 pri formuli (I) definirani pomen, z aminom s formulo $HNR^8-Alk-D$ (XIII), kjer imata R^8 in Alk pri formuli (I) definirani pomen, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo



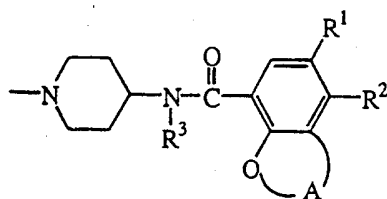
h) reagiramo piperidin s formulo $H-D$ (II) z intermediatom s formulo $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkendiil- H (XV), kjer je R^{4-a} ciano, aril ali Het, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo $R^{4-a}-C_{2-6}$ -alkandiil- D (I-b-1);

i) reagiramo piperidin s formulo H-D (II) z epoksidom



kjer je R^{5-b} H ali C_{1-6} -alkil, v topilu, inertnem za reakcijo, pri čemer dobimo spojino s formulo $HO-CH(R^{5-b})-CH_2-D$ (I-b-2-c);

in D predstavlja radikal



kjer imajo R^1 , R^2 , R^3 in A pri formuli (I) definirani pomen, ali v danem primeru pretvorimo spojine s formulo (I) drugo v drugo po postopkih pretvorbe funkcionalne skupine, znanih v stroki, ter po želji pretvorimo spojino s formulo (I) v terapevtsko učinkovito, netoksično sol z obdelavo s primerno kislino ali obratno, s pretvorbo solne oblike v obliko proste baze z alkalijo; in/ali pripravimo njihove N-oksidne oblike in njihove stereokemično izomerne oblike.