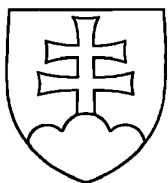


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 19. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 10/331274
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: JP
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/JP99/06491
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/31073

(11), (21) Číslo dokumentu:

677-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

**C07D413/04,
A61K 31/5513,
A61P 1/00,
A61P 1/08,
A61P 1/12**

(71) Prihlasovateľ: **MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., Chuo-ku, Tokyo, JP;**

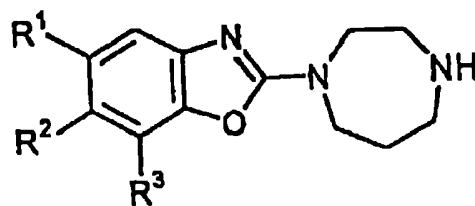
(72) Pôvodca: **Shiokawa Sojiro, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;
Sato Yasuo, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;
Izumi Masaaki, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;
Yoshida Satoshi, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;
Murakami Hiroshi, Kawasaki-shi, Kanagawa, JP;
Ito Tomoko, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;
Niisato Tetsutaro, Yokohama-shi, Kanagawa, JP;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

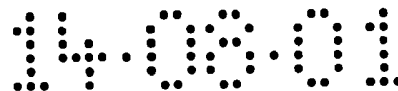
(54) Názov **Benzoxazolové deriváty a liečivá na ich báze**

(57) Anotácia:

Je opísaná zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde R¹ znamená halogénový atóm, R² znamená vodíkový atóm alebo nižšiu alkylovú skupinu, R³ znamená vodíkový atóm, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxylovú skupinu, hydroxy- nižšiu alkylovú skupinu, halogénový atóm, alebo substituovanú alebo nesubstituovanú aminoskupinu, kde substituent na aminoskupine je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkylnakarbonylovej skupiny a aminoskupiny; alebo jej soľ. Zlúčenina podľa vynálezu alebo jej soľ je vhodná ako účinná zložka liečiv na použitie na preventívne a/alebo terapeutické ošetrenie stavov iritabilného črevného syndrómu alebo funkčných porúch tráviaceho traktu, alebo hnačkových stavov.



(I)



01-1751-01-Če

PV2001-1700

Benzoxazolové deriváty a liečiva na ich báze

Oblasť techniky:

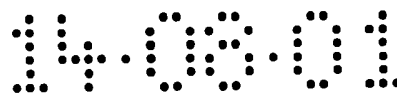
Predložený vynález sa týka derivátov benzoxazolu a ich solí, ktoré majú antagonistickú aktivitu receptora 5-HT₃ a čiastočný aktivačný účinok serotonín 5-HT₃ receptora. Predložený vynález sa tiež týka liečiv, ktoré obsahujú vyššie spomínané benzoxazolové deriváty alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, a sú vhodné pre prevenciu a/alebo terapeutické ošetrenie pri stavoch iritabilného (tzn. dráždivého) črevného syndrómu, funkčných poruchách tráviaceho traktu, alebo hnačky (diarea), a ako antiemetiká, teda látky účinnej proti vracaniu.

Doterajší stav techniky

Serotonín (5-hydroxytryptamín - ďalej väčšinou označovaný skratkou „5-HT“) je neurotransmitér v živých telách, a je známe, že existuje sedem jeho subtypov (5-HT₁ až 5-HT₇). Z nich bolo u 5-HT₃ receptora objavené, že je zapojený do pocitov nevoľnosti (nauzey) a vracania ako vedľajších účinkov karcinostatických látok, ako je cisplatína a rádioterapia, a antagonisty 5-HT₃ receptora sú klinicky používané ako antiemetiká. Konkrétne zahrnujú príklady Granisetron /Sanger, G.J. a kol., Eur.J.Pharmacol., 159, 113-124 (1989)/, Ondasetron (GR38032F) /Butler, A. a kol., Br. J. Pharmacol.,

94, 387-412 (1988)/, a Tropisetron /Richardson, B.P. a kol., Nature, 316, 136-131 (1985)/. Nedávno bolo zaznamenané, že zlúčeniny majúce 5-HT₃ receptorovú antagonistickú aktivitu sú účinné pri preventívnom a/alebo terapeutickom liečení iritabilného črevného syndrómu a podobne /Greenshaw, A.J. a kol., Drugs, 53, 20-39 (1997), a Greenshaw, A.J. a kol., Trends Pharmacol. Sci., 14, 267-270 (1993)/, a v súčasnej dobe je skúmaný vývoj Alosetronu (Japonská patentová zverejnená prihláška (KOKAI) č.1-151578/1989).

Ale pokiaľ sa podáva zlúčenina majúca iba antagonistickú aktivitu receptora 5-HT₃ do tráviaceho traktu ako preventívne a/alebo terapeutické liečivo na iritabilný črevný syndróm alebo poruchy funkcie tráviaceho traktu, môže podávanie spôsobiť problém zápchy, ako vedľajšieho účinku, nakoľko diarea -hnačka- je inhibovaná. Ako jeden zo spôsobov riešenia tohto poskytlí vynálezcovia tohto vynálezu benzoxazolové deriváty, ktoré majú aktivujúci vplyv 5-HT₃ receptora spolu s antagonistickou aktivitou receptora 5-HT₃ (Japonská patentová zverejnená prihláška (KOKAI) č. 10-29987/1998). Ako zlúčeniny, ktoré majú obdobne obe z 5-HT₃ receptorovej antagonistickej aktivity a 5-HT₃ receptorového aktivujúceho pôsobenia, sú tiež popísané MKK-733 (Japonská patentová zverejnená prihláška (KOKAI) č. 5-310747/1993) a RS-056812-198 / (J.A.VanHooft a kol., Eur. J. Pharmacol., 322, 229-233 (1997)/.



Nie je uvedená žiadna zlúčenina, ktorá vykazuje potentné inhibičné pôsobenie proti hnačke bez spôsobenia vedľajších účinkov zápchy, a nie je snadnejšie metabolizovaná v živých organizmoch, keď sa použije ako preventívne a/alebo terapeutické liečivo pre iritabilný črevný syndróm alebo funkčné poruchy tráviaceho traktu. Preto bolo požadované vyvinúť zlúčeniny majúce tiež charakteristické znaky.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeninu vhodnú ako účinnú zložku liečiv ako sú tie pre preventívne a/alebo terapeutické liečenie stavov vyplývajúcich z iritabilného črevného syndrómu a funkčných porúch tráviaceho traktu (konkrétne sú to defekačné abnormality, bolesti brucha, brušné nevoľnosti, borborygmia (tzn. škvŕkanie v bruchu), grganie, pálenie záhy atď.) a hnačkového stavu, rovnako ako antiemetických látok. Ešte presnejšie je predmetom predloženého vynálezu poskytnúť zlúčeninu vhodnú ako účinnú zložku liečiv, ktorá má 5-HT₃ receptorový aktivujúci účinok spolu s 5-HT₃ receptorovou antagonistickou aktivitou, a je ťažko metabolizovaný v živých telách, aby sa zabránilo zápche spôsobenej vedľajšími účinkami pri podávaní zlúčeniny majú iba 5-HT₃ receptorovú antagonistickú aktivitu ako látky ovplyvňujúce funkciu tráviacich orgánov.

Vynálezcovia podľa predloženého vynálezu už našli benzoxazolové deriváty majúce 5-HT

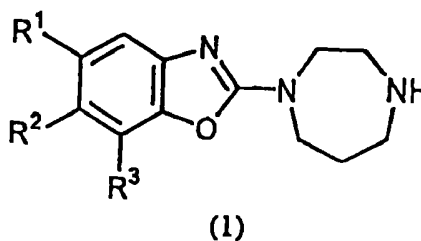


receptorový aktivujúci účinok spolu s 5-HT₃ receptorovou antagonistickou aktivitou (Japonská patentová zverejnená prihláška (KOKAI) č. 10-29987/1998). Pokračovali nadšene vo výskumoch a zistili, že zlúčeniny reprezentované nasledujúcim obecným vzorcom (1) majú vyššie spomínané charakteristiky. Takto bolo dosiahnuté predloženého vynálezu.

Vynálezcovia predloženého vynálezu previedli rôzne testy na benzoxazoly reprezentované nasledujúcim obecným vzorcom (1), vrátane in vitro metabolického testu na ľudskej pečeni a testu bezpečnosti (reverzný mutačný test), rovnako ako experimenty pre zhodnotenie konštrikcie extrahovaného ilea morčiat, ktoré slúži ako index 5-HT₃ receptorového aktivujúceho účinku, inhibičného účinku na hnačku u krýs, spôsobeného záťažovým stresom, a ktorý slúži ako index terapeutického liečenia hnačky, a stanovenie vplyvu na normálnu defekáciu u myši (schopnosť veľkého črevného transportovania), ktoré slúži ako index odstránenia zápchy ako vedľajšieho účinku. Ako výsledok potom našli, že zlúčeniny mali významne vyššiu 5-HT₃ receptorovú antagonistickú aktivitu a 5-HT₃ receptorový aktivujúci účinok v zrovnaní so zlúčeninami už popísanými v japonskej patentovej zverejnenej prihláške (KOKAI) č. 6-345744/1994, a poskytli o veľa lepšie výsledky v in vivo testoch, ako sú napr. inhibične účinky proti hnačke a vplyv na normálnu myšiu defekáciu (schopnosť veľkého črevného transportovania) v zrovnaní so zlúčeninami už popísanými v japonskej patentovej

zverejnenej prihláške (KOKAI) č . 10-29987/1998,
rovnako ,ako o veľa lepšiu stabilitu metabolizmu.

Predložený vynález teda poskytuje zlúčeniny
reprezentované nasledujúcim obecným vzorcom (1)
alebo ich soli:



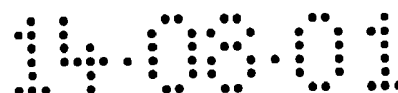
kde

R¹ znamená halogénový atóm,

R² znamená vodíkový atóm alebo nižšia alkylová skupina, a

R³ znamená vodíkový atóm, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, hydroxy-nižšia alkylová skupina, halogénový atóm, alebo substituovaná alebo nesubstituovaná aminoskupina, kde uvedený substituent/substituenty na aminoskupine je/sú vybrané zo skupiny zostávajúce z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkylkarbonylovej skupiny, a aminoskupiny chrániacej skupiny.

Podľa výhodných prevedení predloženého vynálezu sú poskytnuté zlúčeniny reprezentované obecným vzorcom (1) alebo ich soli, kde R¹ je atóm chlóru; zlúčeniny reprezentované obecným vzorcom (1) alebo ich soli, kde R² je atóm vodíka alebo metylová skupina, prednostne atóm vodíka; a zlúčeniny reprezentované obecným vzorcom (1) alebo ich soli, kde R³ je atóm vodíka, nižšia alkylová



skupina, nižšia alkoxylová skupina, atóm vodíku, alebo substituovaná aminoskupina, ešte výhodnejšie atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, atóm chlóru alebo acetamínová skupina, ešte výhodnejšie nižšia alkylová skupina, a najvýhodnejšie metylová skupina.

Podľa ďalšieho výhodného prevedenia predloženého vynálezu sú poskytnuté zlúčeniny reprezentované obecným vzorcom (1) alebo ich soli, kde R^1 je atóm halogénu, R^2 je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina, a R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, atóm halogénu, alebo substituovaná aminoskupina. Ako najvýhodnejšie prevedenie poskytuje predložený vynález zlúčeniny reprezentovanej obecným vzorcom (1) alebo ich soli, kde R^1 je atóm chlóru, R^2 je atóm vodíka alebo metylová skupina, a R^3 je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, atóm chlóru alebo acetamínová skupina.

Ako ešte výhodnejšie prevedenie predloženého vynálezu sú poskytnuté nasledujúce zlúčeniny a ich soli:

5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metoxybenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-6-metylbenzoxazol;
5-chlór-7-etyl-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-hydroxymetylbenzoxazol;
7-acetamino-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol;

7-(terc.butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-benzoxazol;
7-amino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6-metylbenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6,7-dimetylbenzoxazol;
7-(benzylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5-chlór-7-etylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5-chlór-7-metánsulfonylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
7-benzoylamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
a
5-chlór-7-izobutyrylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol.

Ako zvlášť výhodné prevedení je poskytnutý 5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-metylbenzoxazol alebo jeho soľ.

Z ďalšieho hľadiska predloženého vynálezu sú poskytnuté liečivá, ktoré zahŕňujú, ako účinnú zložku, substanciu vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčenín reprezentovaných vyššie uvedeným vzorcom obecného vzorca (1), ich farmaceuticky prijateľnými soliami, a ich hydrátmi a ich solvátmi. Tieto liečiva sú vhodné pre prevenciu a /alebo terapiu stavov pochádzajúcich z iritabilného črevného syndrómu a funkčných porúch tráviaceho traktu (najmä vylučovacích

abnormalít, bolestí brucha, brušných nevoľností, borborygmie (tzn. škvŕkanie v bruchu), grganie, pálenie záhy atd.) a hnačkového stavu, rovnako ako antiemetiká a podobne. Podľa výhodných prevedení týchto liečiv sú vyššie spomínané liečivá poskytnuté vo forme farmaceutických prostriedkov obsahujúcich vyššie spomínané látky ako účinnú zložku spolu s jedným alebo viacej farmaceutickými aditívami.

Ako ďalší aspekt predloženého vynálezu sa uvádza použitie látky vybranej zo skupiny zostávajúcej zo zlúčenín reprezentovaných vyššie uvedeným obecným vzorcom (1) a ich farmaceuticky prijateľných solí, a ich hydrátov a ich solvátov, pre výrobu vyššie uvedených liečiv. Podľa predloženého vynálezu sú ďalej popísané metódy pre preventívne a/alebo liečebné ošetrovanie stavov vychádzajúcich z iritabilného črevného syndrómu a funkčných porúch tráviaceho traktu alebo hnačkových stavov, ktoré zahŕňujú krok podávania preventívne a/alebo liečebne účinného množstva látky vybranej zo skupiny zostávajúcej zo zlúčenín reprezentovaných vyššie uvedeným obecným vzorcom (1) a ich farmaceuticky prijateľnými soliami, a ich hydrátov a solvátov, cicavcom, vrátane ľudí, prednostne ľuďom.

Ešte ďalším aspektom predloženého vynálezu je poskytnutie serotonín 5-HT₃ receptor antagonistických látok, ktoré zahŕňujú látku vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčenín reprezentovaných vyššie uvedeným obecným vzorcom (1) a ich farmaceuticky prijateľnými soliami, a

ich hydráty a ich solváty, a serotonín 5-HT₃ receptor čiastočnými aktivátormi, ktoré zahrnujú substanciu vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčenín reprezentovaných vyššie uvedeným obecným vzorcom (1) a ich farmaceuticky prijateľnými soliami a ich hydrátmi a ich solvátmi.

Najlepšie prevedenie vynálezu

V uvedenom popise môže byť alkylová skupina alebo alkylová časť substituentu obsahujúca alkylovú časť lineárna, vetvená, cyklická alebo ich kombinácie, a prednostne označuje lineárnu alebo vetvenú alkylovú skupinu. Termín „nižší“, ako sa tu používa, znamená, že substituent má asi 1 až 4 atómy uhlíka (2 až 4 atómy uhlíka pre alkenylové skupiny a podobne). Príklady nižších alkylových skupín alebo alkylových častí substituentov obsahujúcich rovnaké zahrnujú metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, n-butylovú skupinu, sek.butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, terc.butylovú skupinu, cyklopropylmetylovú skupinu a podobne. Termín „halogénový atóm“, ako sa tu používa, znamená niektorý z atómov fluóru, atómu chlóru, atómu brómu a atómu jódu.

Ako substituent/y aminoskupiny reprezentované R³ môže byť použitá skupina vybraná zo skupín zostávajúcich z lineárnej alebo vetvovej C₁-C₄alkylovej skupiny, lineárnej alebo vetvovej C₁-C₄alkenylovej skupiny, lineárnej alebo vetvovej C₁-C₄alkylkarbonylovej skupiny, a skupiny popísané v T.W.Gren, „Protecting Group in Organic

Synthesis", John Wiley and Sons, 1991, ako chrániacej skupiny pre aminoskupinu.

R^1 je prednostne atóm chlóru. R^2 je prednostne atóm vodíka alebo metylová skupina, a výhodnejšie atóm vodíka, R^3 je prednostne nižšia alkylová skupina, a ešte výhodnejšie metylová skupina.

Príklady zlúčenín z predloženého vynálezu zahrnujú nasledujúce zlúčeniny:

5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-metylbenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-metoxybenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6-metylbenzoxazol;
5-chlór-7-etyl-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-hydroxymetylbenzoxazol;
7-acetamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
7-(terc.butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-benzoxazol;
7-amino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6-metylbenzoxazol;
5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6,7-dimetylbenzoxazol;
7-(benzylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5-chlór-7-etylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
5-chlór-7-metánsulfonylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
7-benzoylamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;

a

5-chlór-7-izobutyrylamino-2-(1-homopiperazinyľ)benzoxazol.

Ale vřak zľúčeniny podľa predloženého vynálezu nie sú obmedzené týmito príkladmi.

Výhodné zľúčeniny zahrnujú:

5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)-7-metylbenzoxazol;
 5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)-7-metoxybenzoxazol;
 5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)-6-metylbenzoxazol;
 5-chlór-7-etyl-2-(1-homopiperazinyľ)benzoxazol;
 5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)-7-hydroxymetylbenzoxazol;

a 7-acetamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)benzoxazol;

a najvýhodnejšou zľúčeninou je

5-chlór-2-(1-homopiperazinyľ)-7-metylbenzoxazol.

Zľúčeniny z predloženého vynálezu reprezentované vzorcom (1) môžu existovať vo forme voľnej bázy alebo vo forme adičnej soli s kyselinou. Príklady solí zahrnujú soli s halogénovodíkovou kyselinou, ako je kyselina fluorovodíková, chlorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina jodovodíková; anorganickou kyselinou, ako je kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, peroxovodíková kyselina, a kyselina uhľičitá; organickými karboxylovými kyselinami, ako je kyselina octová, kyselina trichlóroctová, kyselina trifluóroctová, hydroxyoctová kyselina, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina oxalová, kyselina benzoová, kyselina mandľová, kyselina butyrová, kyselina maleínová, kyselina propiónová,

kyselina mravčia, kyselina jablčná; aminokyseliny ako je kyselina aspartámová a kyselina glutamová; alkylsulfónová kyselina alebo arylsulfónová kyselina ako je kyselina metánsulfónová a kyselina p-toluénsulfónová a podobné.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu mať jeden alebo viacej asymetrických uhlíkov v závislosti na typoch substituentov. Opticky aktívne látky a diastereoméry založené na prítomnosti jedného alebo viacej asymetrických uhlíkov, ich zmesi, ich racemáty a podobné spadajú do rozsahu predloženého vynálezu. Zlúčeniny z predloženého vynálezu alebo ich soli môžu tiež existovať ako hydráty alebo solváty. Ďalej spadajú do rozsahu predloženého vynálezu látky v akékoľvek kryštálovej forme.

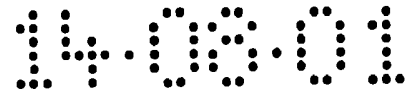
Zlúčeniny z predloženého vynálezu môžu byť vyrábané rôznymi postupmi. Napríklad sú vyrábané nasledujúcimi dvomi typickými postupmi (Metóda A a Metóda B).

odstránenie
chrániacej
skupiny

V schéme: R^1 , R^2 a R^3 majú rovnaké významy ako tie definované vyššie, Y označuje odstupujúcu skupinu ako je halogénový atóm, thiolová skupina, *p*-toluénsulfonylová skupina, alebo trifluórmétánsulfonylová skupina, a R^4 označuje chrániacu skupinu pre aminoskupinu.

Metóda A:

Zlúčenina vzorca (1) môže byť získaná reakciou zlúčeniny vzorca (2) s homopiperazínom vzorca (3) v rozpúšťadle. Rozpúšťadlom môže byť dichlórmétán, chlórform, benzén, toluén, xylén, tetrahydrofurán, dietyléter, dimetoxyetán, *N,N*-dimetyl-formamid, dimetylsulfoxid alebo podobné. Reakčná teplota môže byť zvolená z rozmedzí -50 až 200 °C,



prednostne 0 až 150 °C, a reakcia prebieha 5 minút až 48 hodín, prednostne 30 minút až 20 hodín. Aby sa urýchlila reakcia, alebo pre prevádzanie reakcie za miernych podmienok, môže byť pridané do reakčného systému aditívum (napr. trietylamín).

Metóda B

Zlúčenina vzorca (5) môže byť získaná reakciou zlúčeniny vzorca (2) v rozpúšťadle s homopiperazínom vzorca (4), v ktorom je jedna z aminoskupín chránená. Chrániaca skupina pre aminoskupinu môže byť zvolená napríklad z tých, ktoré sú popísané v T.W.Green, „Protecting Group in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, 1991. Rozpúšťadlo, reakčná teplota, reakčná doba a aditíva môžu byť podobné ako sú zmiernené pre metódu A. Potom je zlúčenina vzorca (1) získaná odstránením R⁴ ako chrániacej skupiny príslušným postupom.

Zlúčeniny vzorca (1) alebo (5) produkované metódou A alebo metódou B môžu byť podrobené konverzii funkčnej skupiny na substituentu R¹, R² alebo R³ pre prípravu rôznych zlúčenín, ktoré spadajú do rozsahu predloženého vynálezu.

Zlúčeniny reprezentované vyššie uvedeným obecným vzorcom (1) majú výhody v tom, že vykazujú 5-HT₃ receptor antagonistickú aktivitu a 5-HT₃ receptor aktivujúci účinky, a sú horšie metabolizované v ľudskej pečeni. Preto môžu byť zlúčeniny reprezentované vzorcom (1) použité ako účinná zložka liečiv, ako antagonista 5-HT₃.



receptoru a aktivátor 5-HT₃ receptoru, pre preventívne a/alebo liečebné ošetrovanie chorôb, v ktorých sa účastnia 5-HT₃. Choroby, na ktorých sa podieľa 5-HT₃, zahŕňajú iritabilný črevný syndróm, funkčné poruchy tráviaceho traktu, bolesti hlavy, neuralgiu, úzkosť, depresiu, mentálne poruchy, alebo vracanie spôsobené karcinostatikami, ako je cisplatína, alebo rádioterapiou. Nakoľko zlúčeniny reprezentované vzorcom (1) majú čiastočne aktivujúci účinok na 5-HT₃ receptor vykazovaný ako 5-HT₃ receptor aktivujúci účinok prídavne k 5-HT₃ receptor antagonistickej aktivite, sú taktiež vhodné ako preventívne liečiva alebo terapeutické liečiva, bez toho, že by mala ako vedľajšie účinky zápchu, pre zlepšenie stavov pri iritabilnom črevnom syndrómu, funkčných poruchách tráviaceho traktu, alebo hnačke, alebo ako antiemetikum.

Ako účinná zložka liečiv podľa predloženého vynálezu môže byť použitá látka vybraná zo skupiny zostávajúcej z vyššie uvedených zlúčenín vo voľnej forme, ich netoxických farmaceuticky prijateľných solí, a ich hydrátov a ich solvátov. Liečiva podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané ľuďom rovnako ako cicavcom iným ako ľuďom. Predložený vynález taktiež poskytuje farmaceutické prostriedky, ktoré zahŕňajú jeden alebo viacej druhov látok vybraných zo skupiny zostávajúcej z vyššie uvedených zlúčenín vo voľnej forme, farmaceuticky prijateľných solí, ich hydrátov a solvátov, spoločne s jedným alebo viacej druhmi farmaceutických aditív, a sú vhodné buď pre orálne podanie alebo parenterálne podanie.



Presnejšie, príklady farmaceutických prostriedkov vhodných pre orálne podávanie zahŕňujú, napríklad, tablety, kapsle, pilule, prášky, granule, stabilizované granule, sirupy, emulzie, suspenzie, roztoky, vodné roztoky a podobné. Príklady farmaceutických prostriedkov vhodných pre parenterálne podávanie zahŕňujú napríklad injekcie, ako sú intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne injekcie, implantáty, čípky pre rektálne podávanie, masti, náplasti, lepidlo pásiky pre transdermálnu absorpciu a podobné. Injekcie môžu byť dané s pufovacím činidlom (ako je acetát, citrát, fosfát), modifikátory pH (ako je hydrogenuhličitan sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková), stabilizačnými činidlami, ako sú antioxidanty (napr. kyseliny askorbová, siričitan sodný, disiričitan sodný), konzervačné látky (ako je benzylalkohol, chlórbutanol, metylester kyseliny p-hydroxybenzoové, fenol) a podobnými, pokiaľ je to požadované. Tieto farmaceutické prípravky môžu byť vyrobené bežnými metódami s použitím bežne používaných farmaceutických aditív ako sú excipienty, dezintegračné činidlá, pojivá, mazadlá, farbivá a podobné.

Príklady vhodných netoxických excipientov zahŕňujú napríklad, laktózu, glukózu, kukuričný škrob, sorbitol, kryštalickú celulózu a podobne. Príklady dezintegračných prostriedkov zahŕňujú napríklad škrob, alginát sodný, želatínu, uhličitan vápenatý, dextrín a podobné. Príklady pojív zahŕňujú napríklad dimetylcelulózu,



polyvinylalkohol, polyvinyléter, metylcelulózu, etylcelulózu, arabskú gumu, hydroxypropylcelulózu, polyvinylpyrrolidón a podobné. Príklady mazadiel zahrnujú napríklad talk, stearát horečnatý, polyetylénglykol, stužený tuk a podobné. Príklady farbív zahrnujú napríklad Brilliant Blue, erytrozín, Tartrazín a podobné.

Zlúčeniny reprezentované vzorcom (1) podľa predloženého vynálezu môžu tiež byť podávané v kombinácii s inými terapeutickými medikamentmi. Napríklad keď sa použijú pre liečenie dráždivého črevného syndrómu, môžu byť zlúčeniny podľa predloženého vynálezu použité v kombinácii s opiátmi (Loperamid, Trimebutin apod.), anticholinovými látkami (Prifinium Bromid, Tiquizium Bromid apod.), antagonisty dopamínu (Domperidon, Sulpirid apod.), látkami proti nadýmaniu, látkami proti úzkosti (benzodiazepinové lieky apod.), antidepresívami (Desipramin, Amitriptylin, Tripramin apod.) a podobnými. Pre reguláciu funkcií tráviaceho traktu, alebo liečenie porúch gastrointestinálnej motility, pocitov nevoľnosti a vracania, zlúčeniny reprezentované vzorcom (1) podľa predloženého vynálezu môžu byť vhodne použité v kombinácii s antagonistami histamín H₂ receptoru (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Sufotidin, Nizatidin, Roxatidin apod.), látkami proti sekrécii (inhibítory H⁺K⁺ATPasy ako je omeprazol) a podobnými.

Množstvo zlúčenin z predloženého vynálezu vo farmaceutických prostriedkoch sa môže meniť v závislosti na dávkovej forme, a obyčajne môže byť

asi 0,05 až 50 % hmotn., prednostne 0,1 až 20 % hmotnostných z hmotnosti prostriedkov.

Dávka môže byť výhodne zvolená individuálne v závislosti na veku, telesnej hmotnosti, pohlaví pacienta, povahe choroby, závažnosti stavu a podobných. Ale však pokiaľ sa zlúčeniny použijú ako profylaktické alebo terapeutické látky pre liečenie dráždivého črevného syndrómu alebo funkčných porúch tráviaceho traktu, sú obyčajne podávané v množstvách 0,001 až 100 mg, prednostne 0,01 až 50 mg/jednotkovú dávku ako účinná zložka na deň pre dospelé jedenkrát denne alebo niekoľkokrát denne v rozdelených dávkách.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predložený vynález bude ďalej objasnený podrobne s odkazom na nasledujúce príklady. Ale však sú popísané iba ako príklady, a neobmedzujú predložený vynález. Malo by byť zrejmé, že sú možné rôzne obmeny a modifikácie bez toho, že by šli nad rámec predloženého vynálezu.

NMR hodnoty uvádzané v príkladoch boli získané 400 NMR spektrometrom, a dáta sú uvedené ako d hodnoty s použitím TMS ako štandardu. Postupy prípravy surových materiálov, použité v príkladoch, a kontrolné zlúčeniny pre hodnotenie sú uvedené v porovnávacích príkladoch.

Porovnávací príklad 1

5-Chlór-2-merkpto-7-metoxybenzoxazol



(a) 4-Chlór-2-metoxyfenol

2-Metoxyfenol (5,0 g), 2-aminopyridín (0,3 g), a thionylchlorid (3,24 ml) boli zmiešané pri 70 C v toluénu (100 ml) po 19 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku pri získaní zlúčeniny uvedenej v názvu ako oleja (6,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 5,20 (1H, br), 6,38 (3H, m)

MS (EI): m/z 158 (M^+)

(b) 4-Chlóro-2-nitro-6-metoxyfenol

4-Chlór-2-metoxyfenol (1,77 g) bol rozpustený v kyseline octovej (18 ml). Do tohto roztoku bol pridaný samostatne pripravený roztok kyseliny dusičnej (zmes 70% kyseliny dusičnej (1,88 ml) a kyseliny octovej (5 ml) pri chladení ľadom pri miešaní. Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti po 1 hodinu, zriedená etylacetátom a premytá vodou. Etylacetátová vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku pre získanie surového produktu. Tento produkt bol purifikovaný chromatografiou na silikagéle (etylacetát:n-hexán = 4:1 obj./obj.) pre získanie zlúčeniny uvedenej v názve (1,8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 7,10 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,70 (1H, c, $J = 3,0$ Hz)

MS (TPS) : m/z 203 (M^+)

(c) 5-Chlór-2-merkpto-7-metoxybenzoxazol

Pod prietokom argónu bola suspendovaná platina na sulfidu uhlíku (0,18 g) v roztoku 4-chlór-2-nitro-6-metoxifenolu (1,77 g) v etylacetátu (17 ml). Reakčný systém bol naplnený plynným vodíkom, a suspenzia bola intenzívne miešaná po 24 hodín. Platina na sulfidu uhlíka bola odstránená filtráciou za použitia celitu, a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku. Výsledný surový produkt bol rozpustený v etanole (30 ml) a zmes bola doplnená sulfidom uhlíka (15 ml) a hydroxidom draselným (0,58 g), a zmes bola miešaná pri 60 °C po 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti, doplnená vodou (30 ml) a pH bolo upravené na hodnotu 4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Uložená pevná látka bola spojená filtráciou a sušená pri 40 °C za zníženého tlaku po 5 hodín za získania zlúčeniny uvedenej v názve (1,87 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,88 (3H, s), 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

MS (TPS): m/z 216 ($\text{M}^+ + 1$)

Porovnávací príklad 2

5-Chlór-7-hydroxymetyl-2-merkaptobenzoxazol

(a)Etylester kyseliny 5-chlór-3-nitrosalicylové

Roztok 5-chlórsalicylovej kyseliny (5,0 g) v etanole (50 ml) bol doplnený koncentrovanou kyselinou sírovou (2,0 ml) a zohrievaný pod refluxom po 24 hodín. Po odparení etanolu za zníženého tlaku bol získaný olej rozpustený



v etylacetátu a roztok bol premytý nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Etylacetátová vrstva bola premytá postupne vodou a nasýtenou solankou, a sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku pri získaní zhruba purifikovaného etylesteru kyseliny 5-chlórsalicylovej (5,3 g). Tento produkt bol spracovaný s 70% kyselinou dusičnou (7,2 ml, $d = 1,42$) v acetanhydridu (40 ml) pri chladení ľadom. Reakčná zmes bola miešaná za rovnakej teploty po 6 hodín a naliata do ľadovej vody, a uložené kryštály boli zlúčené filtráciou. Kryštály boli premyté vodou a sušené za zníženého tlaku pri získaní zlúčeniny uvedenej v názve (1,48 g).

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 11,93 (1H, s)

(b) 5-Chlór-7-etoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazol

Etylester kyseliny 5-chlór-3-nitrosalicylovej (1,0 g) bol rozpustený vo zmesi etylacetátu (10 ml) a etanolu (10 ml), a zmes bola doplnená platinou na sulfidu uhlíka (100 mg). Zmes bola intenzívne miešaná pod atmosférou vodíka po 20 hodín. Platina na sulfidu uhlíka bola odstránená filtráciou použitím celitu, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Roztok výsledného produktu v sulfidu uhličitom (30 ml) bol doplnený roztokom hydroxidu draselného (338 mg) v etanolu (30 ml) a zmes bola zahrievaná pri 70°C po 5 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol doplnený



dietyléterom, pH bolo upravené na 9,0 s 0,5 N vodným hydroxidom draselným, a potom extrahovaný. Oddelená vodná vrstva bola opäť premytá dietyléterom, pH bolo upravené na pH 5,0 s 1,0 N kyselinou chlorovodíkovou, a extrahovaná 3krát etylacetátom. Etylacetátová vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku pri získaní zlúčeniny uvedenej v názve (982 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,40 (1H, br), 4,45 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)

MS (EI) : m/z 257 (M^+)

(c) 5-Chlór-7-hydroxymetyl-2-merkaptobenzoxazol

5-Chlór-7-etoxykarbonyl-2-merkaptobenzoxazol (280 mg) bol rozpustený v dietyléteru (20 ml) a zmes bola doplnená tetrahydroboritanom lithným (100 mg). Zmes bola miešaná pri 35 °C po 2 hodiny. Reakčná zmes bola doplnená metanolom a 1 N kyselinou chlorovodíkovou, tekavé zložky boli odparené za zníženého tlaku. Tento postup bol opakovaný 3krát. Výsledný produkt bol purifikovaný chromatografiou na silikagéle (metanol : metylénchlorid = 1:20) pri získaní zlúčeniny uvedené v názve (163 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4,64 (2H, s), 5,53 (1H, br), 7,18 (1H, s), 7,26 (1H, s), 14,0 (1H, br)

MS(EI): m/z 215 (M^+)

Porovnávací príklad 3

7-Acetamino-5-chlór-2-merkaptobezoxazol



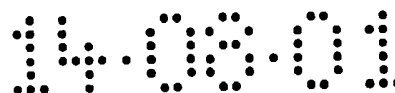
(a) 2-Acetamino-4-chlórphenol

Za ochlazovaní ľadom bol roztok 2-acetamino-4-chlórphenolu (2,0 g, 14 mmól) v metylénchloridu (12 ml) doplnený trietylaminom (3,89 ml) a acetánhydridom (1,5 ml) za miešania. Po miešaní zmesi 30 minút bolo rozpúšťadlo a trietylamin rozpustené za zníženého tlaku. Získaná reakčná zmes bola rozpustená v dietylétere, a zmes bola postupne premytá nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným, a nasýtenou solankou. Organická vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku pre získanie zlúčeniny uvedenej v názvu (2,6 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,20 (3H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

(b) 2-Acetamino-4-chlór-6-nitrophenol

Za chladenia ľadom bol roztok 2-acetamino-4-chlórphenolu (1,0 g; 5,4 mmol) v acetanhydridu (90 ml) doplnený 70% kyselinou dusičnou (0,38 ml, $d = 1,42$) za miešania. Po miešaní 2 hodiny bola zmes doplnená vodou (100 ml), a zmes bola ďalej miešaná po 1 hodinu. Zmes bola extrahovaná pridaním dietylétere a premytá dvakrát vodou. Organická vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Výsledná zmes bola purifikovaná chromatografiou na silikagéle (etylacetát:n-hexán = 5:1 obj./obj.) za získania zlúčeniny uvedenej v názve (0,38 g, 31%).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,28 (3H, s), 7,80 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 10,98 (1H, s)

MS (EI) m/z : 230 (M^+)

(c) 7-Acetamino-5-chlór-2-merkaptobenzoxazol

Pod prietokom argónu bola platina na sulfidu uhlíka (0,1 g) suspendovaná v roztoku 2-acetamino.4-chlór-6-nitrofenolu (100 mg, 0,43 mmol) v zmesi etanolu (5 ml) a etylacetátu (5 ml). Vnútri bol reakčný systém nahradený plynným vodíkom, a zmes bola intenzívne miešaná po 24 hodín. Po odstránení platiny na sulfidu uhlíku filtráciou použitím celitu bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku. Výsledný surový produkt bol rozpustený v etanolu (5,4 ml) a roztok bol doplnený sulfidom uhličitým (5,4 ml) a hydroxidom draselným (0,29 g) a potom bola zmes miešaná pri 60 °C po 2 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a tekavé zložky boli odparené za zníženého tlaku. Získaná reakčná zmes bola rozpustená v etylacetátu (10 ml) a premytá postupne nasýteným vodným chloridom amónnym (10 ml) a nasýtenou solankou. Reakčná zmes bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (104 mg, 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2,11 (3H, s), 6,87 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,7 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)

MS (EI) m/z : 242 (M^+)

Porovnávací príklad 4

5-Chlór-7-metyl-2-(1-piperaziny)benzoxazol



Piperazinyľ (4,3 g, 0,05 mol) bol pridaný do suspenzie 5-chlór-2-merkaptó-7-metylbenzoxazolu (5,0 g, 0,25 mól) v toluénu (100 ml) za miešania. Reakčnı zmes bola miešaná po 4 hodiny pod refluxom, potom bola ochladená a zmes bola pridaná do zmesi etylacetátu (45 ml) a vody (80 ml). Zmes bola upravená na pH 7,5 postupným pridávaním 5N kyseliny chlorovodíkovej. Oddelená organická vrstva bola premytá vodou (80 ml), opäť doplnená vodou (80 ml) a upravená na pH 1-1,5 pomocou 5 N kyseliny chlorovodíkovej. Organická vrstva bola odstránená oddelením fáz. Zvyšná vodná vrstva bola doplnená etylacetátom, upravená na pH 8,0 pomocou 5 N vodného hydroxidu sodného a potom extrahovaná. Organická vrstva bola premytá vodou a nasýtená solankou, a sušená nad bezvodným síranom horečnatým, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (4,3g). Táto zlúčenina môže byť premenená na 5-chlór-7-metyl-2-(1-piperazinyľ)benzoxazol hydrochlorid spracovaním so 4 N kyselinou chlorovodíkovou/etylacetátom v etylacetáte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,83 (1H, br), 2,37 (3H, m), 2,99 (4H, m), 3,68 (4H, m), 3,00 (2H, m), 6,81 (1H, J = 1,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,2 Hz)

MS (EI) : m/z 252 ($\text{M}^+ + 1$)

Porovnávacı príklad 5

7-(terc. Butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-merkaptobenzoxazol

(a) 4-Chlór-2,6-dinitrofenol

Roztok 4-chlór-2-nitrofenolu (4 g, 23 mmól) v acetonitrilu (100 ml) bol ochladený na $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a postupne doplňovaný nitrónium-tetrafluór-borátovým práškom (4,9 g). Reakčná zmes bola miešaná po 2 hodiny, zatiaľ čo teplota bola zvyšovaná na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, a reakcia bola zastavená pridaním 10 ml vody. Acetonitril bol odparený za zníženého tlaku a zvyšok bol zriedený dietyléterom. Éterová vrstva bola premytá vodou, potom bola premytá dvakrát nasýtenou soľankou a sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu za koncentrovania a bola získaná zlúčenina uvedená v názve ako žlté doskovité kryštály (5,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,06 (2H, brs)

MS (EI) m/z: 218 (M^+)

(b) 2-Amino-4-chlór-6-nitrofenol

Zlúčenina zo porovnávacieho príkladu 5 (a) (4-chlór-2,6-dinitrofenol, 5,1 g, 23,7 mmol) bola rozpustená v bezvodnom etanole (106 ml), a roztok bol doplnený 5 N kyselinou chlorovodíkovou (28,4 ml), a zmes bola postupne doplňovaná chloridom cínatým, hydrátom (16 g) pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po miešaní po dobu 15 minút bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol zriedený n-hexánom. Roztok bol premytý dvakrát vodou, a sušený nad bezvodným síranom horečnatým, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako červeno-hnedého prášku (2 g).

MS (EI) : m/z 188 (M^+)

(c) 2-(terc. Butyloxykarbonylamino)-4-chlór-6-nitrofenol

Zlúčenina z porovnávacieho príkladu 5 (b) (2-amino-4-chlór-6-nitrofenol, 0,376 g) bola rozpustená v 1,2-dichlóretánu (12 ml), a potom bol roztok doplnený trietylaminom (3 ml) (3 ml), di.terc.-butyldikarbonátom (2 ml) a hydroxylaminom-hydrochloridom (0,07 g). Po miešaní po 3 hodinách pod refluxom bola reakcia ukončená pridaním vody (10 ml). Reakčná zmes bola zriedená n-hexánom (30 ml) a organická vrstva bola premytá 20 ml vody. Organická vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania olejového produktu (1,2 g). Produkt bol purifikovaný chromatografiou na silikagélovej kolóne (etylacetát : hexán = 5:95) za získanie zlúčeniny uvedenej v názve ako žltých kryštálov (0,45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,44 (9H, s), 7,63 (1H, m), 8,18 (1H, br)

MS (TSP) m/z: 287 ($\text{M}^+ - 1$)

(d) 7-(terc. Butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-merkaptobenzoxazol

Zlúčenina z porovnávacieho príkladu 5 (c) (2-terc.butyloxy-karbonylamino)-4-chlór-6-nitrofenol, 1,0 g) bola rozpustená v bezvodnom etanole (20 ml) a platina na sulfidu uhlíka (0,1 g) bola suspendovaná v roztoku pod prietokom inertného plynu. Atmosféra bola vytesnená plynným vodíkom pri 20 °C a zmes bola miešaná po asi 2 hodiny. Po ukončení reakcie bol katalyzátor rýchlo odobraný

filtráciou za použitia celitu. Filtrát bol doplnený sulfidom uhličitým (10 ml) a hydroxidom draselným (0,97 g) a miešaný pri 60 °C po asi 2 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Zvyšok bol rozpustený vo vode (20 ml). 1 N kyselina chlorovodíková bola pridávaná po častiach do vodného roztoku, a pevnej látky, vylučovanej pri upravení pH na 7,0, boli spojené filtráciou a sušené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,45 (9H, s), 6,78 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Porovnávací príklad 6

5,7-Dichlór-2-merkpto-6-metalbenzoxazol

(a) 2,4-Dichlór-3-metyl-6-nitrofenol

1,4-Dichlór-3-metylfenón (5 g) bol rozpustený v kyseline octovej (12,5 ml) a roztok bol doplnený koncentrovanou kyselinou sírovou ($d = 1,86$, 50 ml). Zmes bola postupne doplňovaná zmesou kyselín (2,5 ml 70% kyseliny dusičnej + 10 ml koncentrovanej kyseliny sírovej) po 30 minút alebo dlhšie za chladenia ľadom, potom bola ohriata na teplotu miestnosti a miešanie pokračovalo po asi 2 hodiny. Táto reakčná zmes bola naliata na ľadovú vodu (450 ml) a vyzrážané pevné látky boli spojené filtráciou a sušené za získaní zlúčeniny uvedenej v názve ako červeno-žltej pevnej látky (5,22 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,06 (2H, brs)

MS (EI) m/z : 218 (M^+)

(b) 5,7-Dichlór-2-merkaptó-6-metylbenzoxazol

Zlúčenina zo porovnávacieho príkladu 6 (a) (2,4-dichlór-3-metyl-6-nitrofenol, 2,1 g) bola rozpustená vo zmesi etanolu (40 ml) a etylacetátu (40 ml), a platina na sulfidu uhlika (0,2 g) bola suspendovaná v roztoku pod prietokom inertného plynu. Atmosféra bola nahradená plynným vodíkom pri 25 °C, a reakčný systém bol udržiavaný pri reakcii po asi 20 hodín. Platinový katalyzátor bol odstránený z reakčnej zmesi filtráciou, a filtrát bol doplnený bezvodným etanolom (40 ml) a sulfidom uhličitým (20 ml). Potom bola zmes doplnená hydroxidom draselným (0,6 g) a zmes bola ponechaná reagovať pri 60 °C po 8 hodín. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku a zvyšok bol rozpustený vo vode (20 ml). Tento vodný roztok bol upravený na slabo kyslý (pH = 4) pridaním kyseliny chlorovodíkovej. Zrazeniny boli spojené filtráciou, a sušené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (0,73 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 7,15 (1H, s)

MS (EI) m/z: 233 ($\text{M}^+ - 1$)

Porovnávací príklad 75-Chlór-2-merkaptó-6,7-dimetylbenzoxazol(a) 4-Chlór-2,3-dimetyl-6-nitrofenol

2,3-Xylenol (5 g, 40,9 mmol) bol rozpustený v toluénu (100 ml) a roztok bol doplnený 2-aminopyridínom (0,3 g, 3,2 mmol). Zmes bola doplnená thionylchloridom (3,3 ml) pri teplote

miestnosti za miešania, a potom miešaná pri 70 °C po 15 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a potom boli prebytočné reakčné látky a rozpúšťadla odparené za zníženého tlaku za získaní olejovej substancie. Táto látka bola rozpustená v kyseline octovej (12,5 ml) a roztok bol doplnený koncentrovanou kyselinou sírovou (50 ml) a potom bol po kvapkách doplnený zmesnou kyselinou (2,5 ml 70% kyseliny dusičnej + 10 ml koncentrovanej kyseliny sírovej) pri teplote miestnosti po 30 minút alebo viacej. Zmes bola ďalej miešaná po 2 hodiny a naliata do ľadovej vody (500 ml). Zrazeniny boli spojené filtráciou a sušené za získaní surového produktu (3,8 g). Produkt bol purifikovaný chromatografiou na silikagélovej kolóne (n-hexán:etylacetát = 2:1 obj./obj.) za získania zlúčeniny uvedenej v názve (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 6,72 (1H, s)

MS (EI) m/z: 201 (M), 203 ($\text{M}^+ + 2$)

(b) 5-Chlór-2-merkapto-6,7-dimetylbenzoxazol

Zlúčenina z porovnávacieho príkladu 7 (a) (4-chlór-2,3-dimetyl-6-nitrofenol, 1,51 g, 7,51 mmol) bola rozpustená v zmesi etanolu (15 ml) a etylacetátu (25 ml) a platina na sulfidu uhlíku (0,15 g) bola suspendovaná v roztoku pod prietokom inertného plynu. Následne bol plynný vodík nahradený atmosférou, a reakčná zmes bola miešaná po 3 hodiny. Platinový katalyzátor bol odstránený filtráciou a získaný roztok bol doplnený bezvodným etanolom (40 ml), sulfidom uhličitým (20 ml),

potom doplnený hydroxidom draselným (1,24 g) a zmes bola miešaná pri 60 °C po 4 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti, a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku. Zvyšok bol zriedený vhodným množstvom etylacetátu a 1 N vodného hydroxidu sodného. Vodná vrstva roztoku bola oddelená, a slabo okyslená (pH = 4) koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zrazeniny boli spojené filtráciou a sušené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (1,01 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,39 (3H s), 2,43 (3H, s), 7,09 (1H, s)

MS (EI) m/z : 213 (M^+), 215 ($\text{M}^+ + 2$)

Porovnávací príklad 8

5,7-Dichlór-2-merkaptobenzoxazol

4,6-Dichlór-2-nitrofenol (5 g) bol rozpustený v zmesi etanolu (50 ml) a etylacetátu (100 ml), a platina na sulfidu uhlíka (0,5 g) bola suspendovaná v roztoku za prietoku inertného plynu. Plynný vodík bol nahradený atmosférou pri 20 °C, a suspenzia bola miešaná po asi 4 hodiny, Platínový katalyzátor bol odstránený z reakčnej zmesi filtráciou, a získaný roztok bol doplnený bezvodným etanolom (100 ml), sulfidom uhličitým (50 ml) a hydroxidom draselným (1,6 g) postupne, a potom bola zmes miešaná pri 60 °C po asi 1 hodinu. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok bol zriedený príslušnými množstvami etylacetátu a vody. Vodná vrstva

roztoku bola upravená na pH 5 koncentrovanú kyselinu chlorovodíkovú. Zrazeniny boli spojené filtráciou a sušené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve. (4,7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,09 (1H, m), 7,26 (1H, m)

Príklad 1

Príprava 5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazolu, hydrochloridu, sulfátu a metánsulfonátu

a) 5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol

Pod atmosférou dusíka bola suspenzia 5-chlór-2-merkpto-7-metylbenzoxazolu (70 g, 35 mól) v toluénu (1,4 litru) doplnená homopiperazínom (70 g, 0,35 mól) za miešania, a potom bola zmes zohrievaná pod refluxom po 3 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a naliata do zmesi etylacetátu (0,7 litru) a vody (0,7 litru). Zmes bola doplnená po kvapkách 6 N chlorovodíkovou kyselinou (55 ml) za miešania, aby sa pH upravilo na 7,5. Separovaná organická vrstva bola premytá vodou (1,2 litrov). Zvyšná organická vrstva bola doplnená vodou (1,2 litra) a potom doplnená po kvapkách 6 N kyselinou chlorovodíkovou za miešania pre úpravu pH na 1-1,5. Oddelená vodná vrstva bola doplnená etylacetátom (1,4 litra) a potom doplnená 5 N vodným hydroxidom sodným (180 ml) za miešania pre úpravu pH na 8,0. Oddelená organická vrstva bola premytá vodou (1,4 litra) a sušená bezvodným síranom horečnatým a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako surového produktu (59 g). Roztok

suroviny v etylacetátu (1,2 litra) bol doplnený aktívnym uhlím (1,5 g) a zmes bola miešaná po 30 minút pri teplote miestnosti. Potom bolo aktívne uhlie odstránené filtráciou a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Získaná pevná látka bola doplnená acetonitrilom (177 ml) a bola rozpustená ohriatím zmesi na 60 °C za miešania. Výsledný jednotný roztok bol ponechaný stať pri teplote miestnosti, aby sa ochladil, po 1 hodinu, a potom bol ďalej ochladený na 5 °C. Vyzrážané kryštály boli spojené filtráciou a sušené za zníženého tlaku pri 40 °C za získania zlúčeniny uvedenej v názve (34 g).

T.t. 93-94 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,81 (1H, s), 1,90 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,00 (2H, m), 3,71 (4H, m), 6,70 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,2 Hz)

Elementárna analýza:

Nájdené (%): C, 58,5; H, 6,1; N, 15,7

Vypočítané pre C₁₃H₁₆N₃OCl (%): C, 58,7; H, 6,1; N, 15,8

(b) 5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol hydrochlorid

5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol (12 g) bol rozpustený v etylacetátu (200 ml) a roztok bol doplnený po kvapkách 4 N kyselinou chlorovodíkovou / etylacetátom (19,6 ml, Kokusan Kagaku Co., Ltd.) za miešania pri teplote miestnosti. Po pridaniu bola zmes miešaná po 30 minút za chladenia ľadom a produkovaná bezfarebná zrazenina bola spojená filtráciou. Zrazeniny boli

sušené pri 35 °C za zníženého tlaku po 4 hodiny za získania zlúčeniny uvedenej v názve (14,5 g).
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,11 (2H, m), 2,16 (3H, s), 3,27 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,88 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,90 (1H, s)

(c) 5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol sulfát

Roztok 5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazolu (2,5 g) v etylacetátu (75 ml) bol doplnený po kvapkách samostatne pripraveným roztokom kyseliny sírovej / metanolu (pripraveným pridaním metanolu do 95% kyseliny sírovej (0,53 ml) na celkový objem 12,5 ml) pri teplote miestnosti za miešania. Zmes bola miešaná po 1 hodinu za chladenia ľadom, a produkované bezfarebné zrazeniny boli spojené filtráciou. Zrazeniny boli sušené pri 35 °C za zníženého tlaku po 5 hodín za získania zlúčeniny uvedenej v názve (3,3 g).

[Príklad 1 (c) , alternatívna metóda 1]

Zlúčeniny z príkladu 1 (a) [5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol, 2900 g] bol rozpustený v 1 N kyseline sírovej (5,8 litra) a vodný roztok bol postupne doplnený etanolom (145 litrov) a etylacetátom (99 litrov). Zmes bola miešaná pri 5 °C cez noc a uložený produkt bol spojený filtráciou a sušený vo vákuu pri 40 °C po asi 6 hodín za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako bielych kryštálov (3200 g).

[Príklad 1 (c) , alternatívna metóda 2]

Roztok surového produktu získaného z postupu v príklade 1 (a) v etylacetáte (13,4 litrov), obsahujúci 5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol (824 g), bol doplnený etanolom (20 litrov) a potom doplnený 2 N vodnou kyselinou sírovou (2,98 litrov). Roztok bol doplnený etylacetátom (6,6 litrov) a miešaný pri 5 °C cez noc. Vylúčená zrazenina bola spojená filtráciou a sušená vo vákuu pri 40 °C za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako bieleho prášku (1010 g).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,19 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,98 (2H, m), 6,89 (1H, s), 6,99 (1H, s)

Elementárna analýza:

Nájdene (%) : C, 40,5; H, 5,5; N, 10,5

Vypočítané pre $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1\text{Cl}_1$ (%) : C, 42,92; H, 4,99; N, 11,55

(d) 5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol metánsulfonát

Roztok 5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazolu (2,5 g) v etylacetáte (75 ml) bol po kvapkách doplnený so samostatne pripraveným roztokom metánsulfonovej kyseliny / metanolu (pripravený pridaním metanolu do metánsulfonovej kyseliny (0,61 ml) na celkový objem 12,5 ml) pri teplote miestnosti za miešania. Po pridaní bola zmes miešaná po 1 hodinu pri teplote miestnosti a po 1 hodinu za chladienia ľadom, a vzniklá bezfarebná zrazenina bola spojená filtráciou. Zrazeniny boli sušené za zníženého tlaku pri 40 °C

po 5 hodin za získania zlúčeniny uvedenej v názve (3,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,09 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,66 (3H, m), 3,26 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,82 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,82 (1H, s).

Príklad 2

5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-7-metylbenzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (127 mg) bola získaná z 5-chlór-2-merkapto-7-metoxymethylbenzoxazolu (250 mg, 1,16 mmól) a homopiperazínu (232 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (2H, m), 2,10 (1H, br), 2,92 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,07 (2H, m), 3,0 (2H, m), 3,79 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 2,0$ Hz)

MS (TSP) : m/z 282 ($\text{M}^- + 1$)

Príklad 3

5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-6-metylbenzoxazol

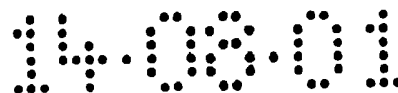
Zlúčenina uvedená v názve (115 mg) bola získaná z 5-chlór-2-merkapto-6-methylbenzoxazolu (200 mg, 1,16 mmól) a homopiperazínu (200 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,07 (2H, m), 3,0 (2H, m), 3,78 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,30 (1H, s)

MS (TSP) : m/z 266 ($\text{M}^- + 1$)

Príklad 4

5-chlór-7-etyl-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol



Zlúčenina uvedená v názve (177 mg) bola získaná z 5-chlór-7-etyl-2-merkaptobenzoxazolu (200 mg, 1,16 mmól) a homopiperazínu (188 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,97 (2H, m), 2,10 (1H, br), 2,75 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 2,93 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,08 (2H, m), 3,80 (4H, m), 6,81 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)

Príklad 5

5-chlór-2-(1-homopiperazinyl)-7-hydroxymetylbenzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (177 mg) bola získaná z 5-chlór-7-hydroxymetyl-6-metylbenzoxazolu (20 mg, 0,23 mmól) a homopiperazínu (46 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,11 (2H, br), 3,22 (2H, br), 3,33 (1H, br), 3,44 (2H, br), 3,77 (2H, m), 3,94 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,23 (1H, s), 9,18 (br)

Príklad 6

7-Acetamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinyl)benzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (173 mg, 46%) bola získana zo zlúčeniny z porovnávacieho príkladu 3 (7-acetamino-5-chlór-2-merkaptobenzoxazolu, 292 mg, 1,20 mmól) a homopiperazínu (482 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,93 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,07 (2H, m), 3,78 (4H, m), 7,08 (1H, br), 7,71 (1H, br)

MS (EI) m/z: 308 (M^+)

Príklad 7

7-(terc. Butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-benzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (1,34 mg) bola získaná zo zlúčeniny z porovnávacieho príkladu 5 (7-(terc. butyloxy-karbonylamino)-5-chlór-2-merkaptobenzoxazol, 1,15 g, 3,82 mmól) a homopiperazínu (1,91 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 1,96 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,81 (2H, m), 6,58 (1H, br), 7,01 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,65 (0,8 H, br)

MS (TSP) m/z: 367 ($M^+ + 1$)

Príklad 8

7-Amino-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-benzoxazol hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 7 (7-(terc. butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-benzoxazol, 0,68 g, 1,87 mól) bol doplnený 10 ml 5 N kyseliny chlorovodíkovej a zmes bola ponechaná reagovať pri 5 °C po 1 hodinu. Po odparení prebytku kyseliny chlorovodíkovej a vody koncentrovaním vo vákuu bol zvyšok suspendovaný v etanole, a vyzrážaný produkt bol spojený filtráciou a sušený za získaní zlúčeniny uvedené v názve ako hydrochloridu (0,45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,14 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,94 (2H, m), 6,67 (1H, d, 2 Hz), 6,81 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)
MS (EI) m/z : 266 (M^+)

Príklad 9

5,7-Dichlór-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (0,18 g) bola získaná zo zlúčeniny z porovnávacieho príkladu 8 (5,7-dichlór-2-merkaptobenzoxazol, 0,17 g, 0,59 mmól) a homopiperazínu (0,89 g) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,98 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,83 (2H, m), 6,98 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 1,7$ Hz)

Príklad 10

5,7-Dichlór-2-(1-homopiperaziny)-6-metylbenzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (77 mg) bola získaná zo zlúčeniny z porovnávacieho príkladu 6 (5,7-dichlór-2-merkaptó-6-metyl-benzoxazol, 90 mg, 0,384 mmól) a homopiperazínu (115 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,97 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,94 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,79 (2H, m), 3,82 (2H, m), 7,24 (1H, s)

Príklad 11

5-Chlór-2-(1-homopiperaziny)-6,7-dimetylbenzoxazol

Zlúčenina uvedená v názve (103 mg) bola získaná zo zlúčeniny porovnávacieho príkladu 7 (5-chlór-2-



merkpto-6,7-dimetylbenzoxazol, 100 mg, 0,468 mmól) a homopiperazínu (141 mg) rovnakým spôsobom, ako v príklade 1 (a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,92 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,80 (2H, m), 7,19 (1H, s)

Príklad 12

7-(Benzylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinyl)benzoxazol

(a) 7-amino-5-chlór-2-[1-(4-benzyloxykarbonyl)homopiperazinyl]-benzoxazol

Zlúčenina z príkladu 7 [7-(terc.butyloxykarbinylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinyl)benzoxazol, 0,2 g, 0,545 mmol] bol rozpustený v metylénchloridu (4 ml) a zmes bola doplnená trietylamínom (0,153 ml) a potom benzylchlórformiátom (0,094 ml) pri 5 °C. Po miešaní po asi 3 hodiny bola reakčná zmes doplnená nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným (3 ml) k zastavení reakcie. Roztok bol zriedený dietyléterom (10 ml) pre rozdelenie fáz. Vodná vrstva bola extrahovaná dietyléterom (10 ml). Spojený roztok extraktu a uvedená organická vrstva bola doplnená vodou (10 ml) a upravila sa na silne kyslú pridaním 5 N kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva bola oddelená, a doplnená dietyléterom (10 ml), a potom alkalizovaná 5 N vodným hydroxidom sodným. Organická vrstva bola premytá nasýtenou solankou (20 ml), sušená nad bezvodným síranom horečnatým a koncentrovaná za

zniženeho tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (282 mg).

(b) 7-(Benzylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol

Roztok zlúčeniny z príkladu 12 (a) (7-amino-5-chlór-2-[1-(4-benzyloxykarbonyl)homopiperaziny]benzoxazol, 47 mg, 0,117 mmól) v 1,2-dichlóretánu (2 ml) bol doplnený kyselinou octovou (0,067 ml) a zmes bola doplnená triacetoxyhydroboritanom sodným (50 mg) pri chladení. Po miešaní po asi 3 hodiny bola reakčná zmes doplnená nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného k zastavení reakcie, a zriedená etylacetátom. Organická vrstva bola premytá vodou a potom sušená nad bezvodným síranom sodným. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženeho tlaku za získaní surového produktu ako oleja (55 mg). Olej bol rozpustený v metylénchloridu (2 ml) a roztok bol doplnený komerčne dostupným 1 M roztokom chloridu boritého v metylénchloridu (0,26 ml) pri 0 °C, a zmes bola miešaná po 3 hodiny. Potom bola reakcia zastavená použitím nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného. Zmes bola zriedená etylacetátom a organická vrstva bola premytá vodou. Organická vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým, a potom bolo rozpúšťadlo odparené za zníženeho tlaku za získaní zlúčeniny uvedenej v názve ako surového produktu. Produkt bol purifikovaný silikagélou kolónovou chromatografiou (metylénchlorid : metanol = 5:1 obj./obj.) za získaní zlúčeniny uvedenej v názve (7 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,87 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,69 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,30 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,22- 7,34 (5H, m)

MS (TSP) m/z : 357 ($\text{M}^+ + 1$)

Príklad 13

5-Chlór-7-etyl-amino-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol

Zlúčenina z príkladu 8 (7-acetamino-5-chlór-2-(1-homo-piperaziny)benzoxazol, 13 mg) bol rozpustený v THF (2 ml) a roztok bol doplnený hydridom hlinito-lithným (13 mg) pri 0 °C, a roztok bol miešaný po asi 3 hodiny. Reakcia bola zastavená vodou (1 ml) a roztok bol zriedený etylacetátom. Organická vrstva bola premytá vodou, sušená nad bezvodným síranom horečnatým, a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve (4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,15 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,14 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,31 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,75 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,94 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 1,4$ Hz)

MS (FAB) m/z : 295 ($\text{M}^+ + 1$)

Príklad 14

5-Chlór-7-metánsulfonylamino-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol

(a) 7-Amino-5-chlór-2-[1-(4-terc.butyloxykarbonyl)-homo-piperaziny]-benzoxazol

Zlúčenina z príkladu 8 (7-amino-5-chlór-2-(1-homopiperaziny)-benzoxazol, 0,12 g) bola rozpustená v metylénchloridu (12 ml) a roztok bol doplnený trietylamínom (0,25 ml). Roztok bol ochladený ľadom, doplnený di-terc.butyldikarbonátom (0,170ml) a potom bola zmes miešaná po asi 3 hodiny. Reakcia bola ukončená pridaním nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného (5 ml), a reakčná zmes bola zriedená etylacetátom (20 ml). Organická vrstva bola premytá dvakrát nasýtenou soľankou (20 ml), a výsledná organická vrstva bola sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku za získania zlúčeniny uvedenej v názve ako sivo čierneho oleja (0,272 g).

(b) 5-Chlór-7-metánsulfonylamino-2-(1-homopiperaziny)benzoxazol hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 14 (7-amino-5-chlór-2-[1-(4-terc.butyloxy-karbonyl)homopiperaziny]benzoxazol, 45 mg, 0,123 mmol) bola rozpustená v metylénchloride (2 ml) a do roztoku bol postupne pridávaný trietylamín (0,052 ml) a metánsulfonylchlorid (0,01 ml) pri 0 °C. Po miešaní reakčnej zmesi po 3 hodiny bola reakcia zastavená použitím nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom a organická vrstva bola premytá vodou, a sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Roztok bol doplnený 4N kyselinou chlorovodíkovou v etylacetátu (1 ml) a uložené pevné látky boli spojené filtráciou za získania zlúčeniny uvedenej v názve (20 mg).



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2,22 (2H, m), 3,05 (3H, s),
3,35 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,86 (2H, t, $J = 6,1$
Hz), 4,04 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,10 (2H, m)

MS (FAB) m/z : 345 ($\text{M}^+ + 1$)

Príklad 15

7-Benzoylamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinyll)benzoxazol hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 14 (a) (7-amino-5-chlór-2-[1-(4-terc.-butyloxykarbonyl)-homopiperazinyll]benzoxazol, 48 mg, 0,130 mmol) bola rozpustená v metylénchloridu (2 ml) a roztok bol postupne doplňovaný trietylamínom (0,056 ml) a benzoylchloridom (0,031 ml) pri 0 °C. Po miešaní reakčnej zmesi 3 hodiny bola reakcia ukončená použitím nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom a organická vrstva bola premytá vodou a sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Roztok bol doplnený 4 N kyselinou chlorovodíkovou v etylacetátu (1 ml), a uložené pevné látky boli spojené filtráciou za získania zlúčeniny uvedenej v názve (20 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2,28 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,92 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,09 (2H, m), 7,25 (1H, d, $L = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,55 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,98 (2H, m)

MS (FAB) m/z : 371 ($\text{M}^+ + 1$)

Príklad 16

5-Chlóro-7-izobutyrylamino-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 14 (a) (7-amino-5-chlór-2-[1-(4-terc.butyloxykarbonyl)-homopiperazinylyl]benzoxazol, 58 mg, 0,159 mmol) bola rozpustená v metylénchloride (2 ml) a do roztoku bol postupne pridávaný trietylamin (0,067 ml) a izobutyroylchlorid (0,013 ml) pri 0 °C. Po miešaní reakčnej zmesi 3 hodiny bola reakcia zastavená použitím nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom, organická vrstva bola premytá vodou a sušená nad bezvodným síranom horečnatým. Do roztoku bola pridaná 4 N kyselina chlorovodíková v etylacetátu (1 ml) a vyzrážené pevné látky boli spojené filtráciou za získania zlúčeniny uvedenej v názve (45 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,24 (6H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,32 (2H, m), 2,79 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)

MS (FAB) m/z : 337 ($M^+ + 1$)

Formulácia príkladu 1

Príprava tabliet

Hydrochlorid zlúčeniny z príkladu 1 (3,0 g), laktóza (83,0 g), sodný karboxymetylškrob (10,0 g) a hydroxypropylcelulóza (3,0 g) boli zmiešané, a zmes bola doplnená purifikovanou vodou (6,0 g) a hnetená. Zmes bola granulovaná, sušená a presiata po upravení veľkosti. Získané granule boli zmiešané so stearátom horečnatým (1,0 g) a zlisované do 100-mg tabliet za získania tabliet,



keď každá obsahovala 3,0 mg hydrochloridu zlúčeniny z príkladu 1.

Formulácia príkladu 2

Príprava granúl

Sulfát zlúčeniny z príkladu 1 (5,0 g), laktóza (759,5 g), erytritol (200,0 g) a hydroxypropylcelulóza (30,0 g) boli zmiešané, a zmes bola doplnená purifikovanou vodou (70,0 g) a hnětena. Zmes bola granulovaná, sušená a presiata pre úpravu veľkosti častíc. Získané granule boli zmiešané so stearátom horečnatým (5,0 g) a aromatizačným prostriedkom za získania granúl, obsahujúcich 5,0 mg sulfátu zlúčeniny z príkladu 1 na 1,0 g.

Formulácia príkladu 3

Príprava injekcií

Hydrochlorid zlúčeniny z príkladu 1 (60,0 mg) bol rozpustený v destilovanej vode pre injekcie podľa Japonského Liekopisu (90 ml) a doplnený do 100,0 ml destilovanou vodou pre injekcie podľa Japonského Liekopisu. Výsledný roztok bol filtrovaný, plnený do ampúl (5,0 ml na každú ampulu) a lyofilizovaný bežným postupom, a ampule boli uzavreté za získania prípravkov pre injekcie obsahujúcich 3,0 mg hydrochloridu zlúčeniny z príkladu 1 na ampuli. Tento prípravok mohol byť rozpustený vo fyziologickom soľnom roztoku podľa japonského liekopisu (5,0 ml), glukóze pre injekcie podľa Japonského Liekopisu (5%, 5,0 ml) alebo podobnými do použitia, a získaný roztok



mohol byť priamo podávaný intravenózne, subkutánne alebo podobne. Alternatívne môže byť získaný roztok podávaný jeho zmiešaním v injekčnom roztoku pre kvapkacie infúzie.

Formulácia príkladu 4

Príprava čípkov

Metánsulfonát zlúčeniny z príkladu 1 (150,0 mg) bol zmiešaný s horkým roztopeným tukovým čípkovým základom (Witepsol H15, 499,86 g) a zmes bola plnená do formy (1,0 g pre každý čípek) a ochladená za získania čípkov obsahujúcich 3,0 mg metánsulfonáty zlúčeniny príkladu 1 na každý čípek.

Testovací príklad 1

Test na 5-HT₃ receptor aktivujúci účinky

Serotonín 5-HT₃ receptor antagonistická aktivita a serotonín 5-HT₃ receptor aktivujúci účinky nasledujúcich typických zlúčenín, ktoré spadajú do benzoxazolových zlúčenín podľa predloženého vynálezu:

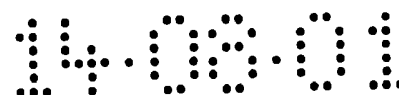
2-(1-homopiperaziny)benzoxazol (A) (zlúčenina popísaná v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 6-345744/1994),

5,7-dimetyl-2-(4-metyl-1-piperaziny)benzoxazol (B),

5,7-dimetyl-2-(1-piperaziny)benzoxazol (C),

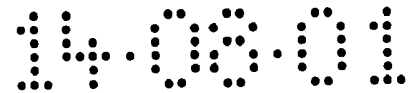
5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-piperaziny)benzoxazol (D), a

5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-homopiperaziny)benzoxazol (E)



(zlúčeniny popísané v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1988, a 5-chlór-7-metyl-2-(1-piperaziny)benzoxazol (F) (zlúčenina z porovnávacieho príkladu 3 z predloženého popisu) boli merané nasledujúcim postupom. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Z ilea samcov morčiat Hartley (500 g až 800 g) boli pripravené asi 200mm vzorky longitudinálneho svalstva. Vzorky boli suspendované v kľudovom napätí asi 0,5 g v Magnusových trubičkách, a bola meraná izometrická kontrakčná reakcia. Vzorky boli predtým ošetrené dvakrát s 0,3 μM 5-HT po 1 hodinu, aby sa znecitlivelí 5-HT₄ receptory, a potom boli uvedené do styku s 5-HT pri koncentrácii 0,1 až 0,3 μM pre otestovanie reakcií pri koncentráciách závislých na dávke prostredníctvom 5-HT₃ receptorov. Maximum reakcie bolo pozorované pri koncentrácii 10 μM . Index 5-HT₃ aktivujúceho účinku, i.a., je reprezentovaný ako pomer maxima reakcie získanej každou zlúčeninou k maximu kontrakcie reakcie, získané s 10 μM 5-HT, ktorý je definovaný ako 1. Index pevnosti väzby s 5-HT₃ receptorom, pD_2 , je reprezentovaný negatívnou logaritmickou hodnotou koncentrácie (molárna koncentrácia), ktorá poskytla 50% maximum reakcie kontrakcie pre každú zlúčeninu. Ako pre antagonistickú aktivitu každej zlúčeniny proti 5-HT₃ receptoru bol vypočítaný inhibičný pomer, ktorý reprezentuje pomer kontrakcie získanej aplikáciou 10 μM 5-HT na vzorku, predtým ošetrený 10 μM každej zlúčeniny, ke kontrakcii získanej aplikáciou 10 μM 5-HT na neošetrenú vzorku.



Test na 5-HT₃ receptor aktivujúci účinok

Testovaná zlúčenina	Antagonizmus (10 μM, %)	Aktivujúce účinky	
		i.a.	pD ₂
Zlúčenina z pr. 1 (a)	95	0,12	7,48
Zlúčenina z pr. 2	88	0,36	6,53
Zlúčenina z pr. 3	88	0,08	6,72
Zlúčenina z pr. 4	89	0,07	7,75
Zlúčenina z pr. 6	90	0,35	5,40
Zlúčenina z pr. 7	83	0,31	5,70
Zlúčenina z pr. 8	83	0,55	6,36
Zlúčenina z pr. 9	97	0,13	7,25
Zlúčenina z pr. 10	96	0,09	7,25
Zlúčenina z pr. 11	89	0,14	7,45
Zlúčenina z pr. 12	88	0,05	6,72
Zlúčenina z pr. 14	46	0,13	5,47
Zlúčenina z pr. 16	15	0,10	5,25
A	--	0,32	5,77
B	--	0,62	6,32
C	91	0,12	7,15
D	94	0,27	6,79
E	98	0,17	7,67
F	90	0,14	7,56

Testovací príklad 2

Test zlúčeniny z príkladu 1 (b) predloženého vynálezu, hydrochloridu 5,7-dimetyl-2-(1-piperazinyl)benzoxazolu (c) a hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-homopiperazinyl)benzoxazolu (E), (zlúčenín popísaných v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1998) a Granisetronu (G) na ovplyvnenie inhibície hnačky u krýs za obmedzenia tlaku postupom podľa C.L.Williamse a kol., /GASTROENTEROLOGY, 94, 611-621 (1988)/ bola stanovená následne, a výsledky boli analyzované

nelineárnou metódou najmenších štvorcov. Výsledky sú v tabuľke 2.

Osmitýždenní samcovia krýs Wistar hladovali od večera dňa predchádzajúceho testovania. Každá testovaná zlúčenina bola podaná orálne krysiam. Po 30 minútach boli krysy znehybnené zviazaním ich predných končetín a zadných končetín drôtmi. Krysy boli ponechané v individuálnych celách na bielych doskách pod luminiscenčnými lampami po 3 hodiny. Keď bola srst blízko ich konečníku znečistená fekáliami, alebo nemali fekálie pevný tvar, boli krysy zhodnotené ako majúce hnačku. Test sa uskutočňoval so skupinami krýs, kedy každá zostávala z 8 krýs.

Inhibičny vplyv na hnačku krýs za obmedzenia tlaku

Testovaná zlúčenina	hodnota ED50 (mg/kg)
Zlúčenina z príkladu 1 (b)	0,00025
Hydrochlorid C	0,0272
Hydrochlorid E	0,0041
G	0,0250

Testovací príklad 3

Vplyv na schopnosť veľkého črevného transportu u normálnej myši

Nasledujúcim postupom bol skúmaný vplyv zlúčeniny z príkladu 1 (b) predloženého vynálezu, hydrochloridu 5,7-dimetyl-2-(1-

piperaziny)benzoxazolu (C) a hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-homopiperaziny)benzoxazolu (E), (zlúčenin popísaných v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1998) a Granisetronu (G) na schopnosť veľkého črevného transportu u normálnych myši metódou podľa Pendleton R.G a kol., /Drug. Dev. Res., 9, 241-247, (1986)/. Výsledky sú v tabuľke 3.

Každá testovaná zlúčenina bola podávaná orálne 5 až 7 týždňov starým myšacím samcom, ktorí hladovali asi 4 hodiny. Po 30 minútach bolo každé myši zasunuté jedno sklenené koliesko o priemere asi 3 mm z konečníka do čreva, a uložené v vzdialenosti 3 cm od konečníka. Po zasunutí skleneného kolieska bol meraný čas (v sekundách) od vloženia k vypudeniu kolieska z konečníka, a doba bola použitá ako index schopnosti črevnej transportácie. Test bol prevedený použitím skupín myši, kedy každá zostávala z 9 až 11 myši, a všetky procedúry prebiehali bez anestézie.

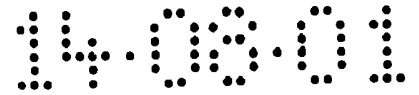
Vplyv na schopnosť veľkého črevného transportu u normálnej myši

Testovaná zlúčenina	Dávka (mg/kg)			
	0	3	10	30
Zlúčenina z pr.1(b)	199,18	218,39	313,60	239,11
Hydrochlorid C	225,87	234,01	251,00	357,08
Hydrochlorid E	225,87	271,91	318,95	248,56
G	199,18	206,44	258,47	478,93

Testovací príklad 4Test na metabolickú aktivitu v ľudskej pečeni v in vitro systéme

Metabolická aktivita v ľudskej pečeni zlúčeniny z príkladu 1 (b) predloženého vynálezu, hydrochloridu 5,7-dimetyl-2-(1-piperaziny)benzoxazolu (C), hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-piperaziny)benzoxazolu (D) a hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-homopiperaziny)benzoxazolu (E), (zlúčenín popísaných v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1998) bola stanovená použitím in vitro testovacieho systému za využitia ľudskej S9 frakcie nasledným postupom. Výsledky sú v tabuľke 4.

Test prebiehal v in vitro systéme za využitia S9 frakcie ľudskej pečene za prítomnosti systému NADPH produkcie popísaného ďalej. Bola pripravená reakčná zmes o celkovom objeme 125 µl obsahujúca zložky o daných finálnych koncentráciách (50 µmol/liter testovanej zlúčeniny, 6 mmol/liter MgCl₂ · 6 H₂O, 1 mmol/liter β-NADP⁺, 10 mmol/l glukóza-6-fosfátu (G-6-P), 0,7 U/ml G-6-P-dehydrogenázy, 100 mmol/liter fosforečnanu draselného (pH 7,4), 0,1 mmol/liter EDTANa₂, a 1 mg/ml S9 z ľudskej pečene), a inkubovaná pri 37 °C po 1 minútu. Reakcia bola zastavená pridaním 125 µl N,N-dimetylformamidu obsahujúceho látku pre vnútorný štandard. Reakčná zmes bola odstredená (2000 x g, 10 minút), a supernatant bol podrobený analýze HPLC k stanoveniu



koncentrácie nezmenenej substancie. Spotrebované množstvo bolo vypočítané z koncentrácie nezmenenej substancie, a metabolická rýchlosť bola reprezentovaná ako aktivita na jednotku obsahu proteínu. Pre meranie zlúčeniny z príkladu 1, zlúčenín C a E, bola použitá ako látka pre vnútorný štandard zlúčenina D. Pre meranie zlúčeniny D bola použitá ako látka pre vnútorný štandard zlúčenina popísaná v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1998, 5,7-dichlór-2-(4-metyl-1-piperaziny)benzoxazol.

Test metabolickej aktivity v ľudskej pečeni, s použitím in vitro systému

Testovaná zlúčenina	Metabolická aktivita)
Zlúčenina z pr. 1 (b)	N.D.2
Hydrochlorid C	0,06
Hydrochlorid D	0,87
Hydrochlorid E	0,50

1) Jednotka: nmol/min/mg/proteín

2) N.D. znamená, že koncentrácia testovanej zlúčeniny vo vzorke

nebola zmenená pred a po inkubácii.

Testovací príklad 5

Test reverzie mutácie

Test reverznej mutagenity bol prevedený s použitím zlúčeniny z príkladu 1 (b) predloženého popisu, hydrochloridu 5,7-dimetyl-2-(1-

piperaziny)-benzoxazolu (C), hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-piperaziny)benzoxazolu (D), a hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(4-metyl-1-homopiperaziny)benzoxazolu (E), (zlúčenín popísaných v japonskej patentovej publikácii (KOKAI) č. 10-29987/1998) a zlúčeniny popísané v porovnávacom príklade 4 predloženého popisu, tedy hydrochloridu 5-chlór-7-metyl-2-(1-piperaziny)benzoxazolu (F) postupom podľa T.Matsushima a kol., (Noropoth K.H., Springer, Berlin-Heidelberg-New York, „Short-Term Test Systems For Detection Carcinogens“, str. 273-285, 1980), citovaným návodom 471 ORGANIZÁCIA PRE EKONOMICKÚ SPOLUPRÁCU A ROZVOJ.

Výsledkom je, že zlúčenina z príkladu 1 (b) z predloženého popisu, hydrochlorid zlúčeniny (C), hydrochlorid zlúčeniny D a hydrochlorid zlúčeniny E boli stanovené ako negatívny pre reverznú mutagenitu, a hydrochlorid zlúčeniny F bol stanovený ako pozitívny pre reversnú mutagenitu.

Príklad 6

Test toxicity

Zlúčenina z príkladu 1 (b) predloženého popisu suspendovaná v destilovanej vode bola orálne podaná samcom myší 7 týždňov starým (päť myší). Zlúčenina z príkladu 1 (b) neusmrtila zvieratá v dávke 300 mg/kg

Priemyslová využiteľnosť



Benzoxazolové deriváty podľa predloženého vynálezu sú 5-HT₃ receptor čiastočnými aktivátormi majúcimi ako silnú 5-HT₃ receptor antagonistickú aktivitu, tak 5-HT₃ receptor aktivujúci účinky (viď testovací príklad 1) a vykazujú silno inhibičný efekt proti hnačke vyvolanému obmedzením tlaku (viď testovací príklad 2). Ďalej zlúčeniny podľa predloženého vynálezu neovplyvňujú u normálnych myší schopnosť veľkej črevnej transportácie (viď testovací príklad 3). Navyac sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu neľahko metabolizované v ľudskej pečeni (viď testovací príklad 4) a vykazujú nízku reverznú mutagenitu (viď testovací príklad 5).

Na základe skutočností uvedených vyššie možno vyvodiť, že 5-HT₃ receptor čiastočne aktivátory obsahujúce zlúčeniny podľa predloženého vynálezu ako účinnej zložky sú vhodné ako látky pre preventívne alebo terapeutické ošetrenie iritabilného črevného syndrómu, funkčných porúch črevného traktu, alebo hnačky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina obecného vzorca (I) alebo jej soli:

kde

R^1 znamená halogénový atóm,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo nižšia alkylová skupina, a

R^3 znamená vodíkový atóm, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, hydroxy-nižšia alkylová skupina, halogénový atóm, alebo substituovaná alebo nesubstituovaná aminoskupina, kde substituent na aminoskupine je vybraný zo skupiny zostávajúcej z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkylkarbonylovej skupiny, a amínovej chrániacej skupiny.

2. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 znamená halogénový atóm, R^2 znamená vodíkový atóm alebo nižšia alkylová skupina, a R^3 znamená vodíkový atóm, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, halogénový atóm, alebo substituovaná aminoskupina, kde substituent na

aminoskupine je vybraný zo skupiny zostávajúcej z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkyلكarbonylovej skupiny, a aminoskupiny chrániacej skupiny.

3. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je atóm chlóru; R^2 je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina, a R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, hydroxy-nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, substituovaná alebo nesubstituovaná aminoskupina, a substituent na aminoskupine je vybraný zo skupiny zostávajúcej z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkyلكarbonylovej skupiny a aminoskupiny chrániacej skupiny.

4. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je atóm halogénu, R^2 je atóm vodíka alebo metylová skupina, a R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, hydroxy-nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, alebo substituovaná alebo nesubstituovaná aminoskupina, a substituent na aminoskupine je vybraný zo skupiny zostávajúcej z nižšej alkylovej skupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkyلكarbonylovej skupiny a aminoskupiny chrániacej skupiny.

5. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je atóm halogénu, R^2 je atóm vodíka a R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, hydroxy-nižšia alkylová skupina, atóm halogénu, substituovaná alebo nesubstituovaná aminoskupina, a substituent na

aminoskupine je vybraný zo skupiny zostávajúcej z nižšej alkylskupiny, nižšej alkenylovej skupiny, nižšej alkylkarbonylovej skupiny, a amín chrániacej skupiny.

6. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je atóm chlóru, R^2 je atóm vodíka alebo metylová skupina, a R^3 je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, metoxyskupina, atóm chlóru alebo acetamínová skupina.

7. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je halogénový atóm, R^2 je atóm vodíka alebo nižšia alkyl a R^3 je nižšia alkylskupina.

8. Zlúčenina alebo jej soľ podľa nároku 1, kde R^1 je halogénový atóm, R^2 je atóm vodíka alebo nižšia alkylskupina, a R^3 je metylová skupina.

9. Zlúčenina vybraná z nasledujúcich zlúčenín:

- 5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-metylbenzoxazol;
- 5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-metoxybenzoxazol;
- 5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6-metylbenzoxazol;
- 5-chlór-7-etyl-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
- 5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-7-hydroxymetylbenzoxazol;
- 7-acetamino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
- 7-(terc.butyloxykarbonylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)-benzoxazol;
- 7-amino-5-chlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
- 5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)benzoxazol;
- 5,7-dichlór-2-(1-homopiperazinylyl)-6-metylbenzoxazol;

5-chlór-2-(1-homopiperaziny1)-6,7-dimetylbenzoxazol;

7-(benzylamino)-5-chlór-2-(1-homopiperaziny1)benzoxazol;

5-chlór-7-etylamino-2-(1-homopiperaziny1)benzoxazol;

5-chlór-7-metánsulfonylamino-2-(1-homopiperaziny1)benzoxazol;

7-benzoylamino-5-chlór-2-(1-homopiperaziny1)benzoxazol;

a

5-chlór-7-izobutyrylamino-2-(1-homopiperaziny1)benzoxazol;

alebo jej soľ.

10. 5-chlór-2-(1-homopiperaziny1)-7-metylbenzoxazol alebo jeho soľ.

11. Liečivo v y z n a č u j ú c e s a t ý m , ž e obsahuje ako účinnú zložku látku vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 a jej farmaceuticky prijateľnej soli, a jej hydrátu a jej solvátu.

12. Liečivo podľa nároku 11 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , ž e sa použije pre preventívne a/alebo terapeutické ošetrovanie stavov iritabilného črevného syndrómu alebo funkčných porúch tráviaceho traktu, alebo hnačkových stavov.

13. Liečivo podľa nároku 11 v y z n a č u j ú c e s a t ý m , ž e sa použije ako antiemetikum.

14. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 alebo jej soli pre výrobu liečiva podľa niektorého z nárokov 11 až 13.

15. Spôsob preventívneho a/alebo terapeutického ošetrovania stavov iritabilného črevného syndrómu alebo funkčných porúch tráviaceho traktu, alebo hnačkových stavov, ktorý zahŕňa krok podávania cicavci, vrátane človeka, preventívne a/alebo liečebne účinného množstva látky vybrané zo skupiny zostávajúcej zo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10, a jej farmaceuticky prijateľné soli a jej hydrátu a jej solvátu.

16. Antagonista serotonín 5-HT₃ receptoru, ktorý zahŕňa látku vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 a jej farmaceuticky prijateľnej soli, a ich hydrátu a ich solvátu.

17. Čiastočný aktivátor serotonín 5-HT₃ receptoru, ktorý zahŕňa látku vybranú zo skupiny zostávajúcej zo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 10 a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich hydrátu a ich solvátu.