



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37177 (13) C2

(51) 6 C07D215/233, 311/58, 403/12,
405/12, 451/04, 451/12,
A61K31/335, 31/46МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ АБО ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ АДИТИВНІ СОЛІ КИСЛОТИ
АБО N-ОКСИД ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СПОЛУКИ АБО ЙОГО АДИТИВНА СІЛЬ КИСЛОТИ

(21) 93002076

(22) 18.06.1993

(24) 15.05.2001

(62) 4895184, 08.04.1991

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Уорд Теренс Джеймс (GB), Уайт Дженет
Крістін (GB)

(73) ДЖОН ВАЙС ЕНД БРАЗЕР ЛІМІТЕД (GB)

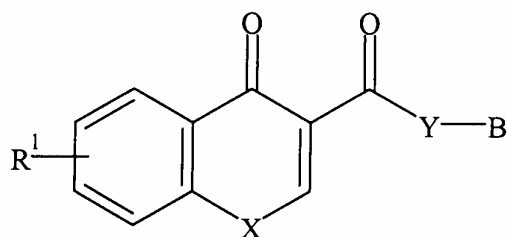
(56) КР 20044, кл. C07D451/12, 1986.

Патент GB 2153821, кл. C07D403/06, 1985.

Патент GB 2125898, кл. C07D451/12, 1989.

ЕР 323077, кл. C07D451/04, 1989.

(57) Гетероциклические соединения общей формулы I



(I)

в которой R₁ представляет собой атом водорода или один или два заместителя, выбранных из низшего алкила, атома галогена, низшей алкокси, метилendioксигруппы или галоген(низшего)алкила,

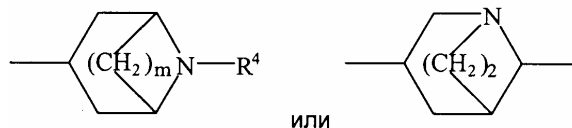
X представляет собой -O- или -NR₂, где R₂ представляет собой низший алкил, низший алкенил, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил-низ-

ший алкил, фенил, необязательно замещенный атомом галогена, фенил(низший)алкил, группу формулы -(CH₂)_r-Y'R₈, где r - целое число 1-4, Y' представляет O или NR₅, где R₅ - атом водорода или низший алкил, R₈ - атом водорода, низший алкил или цикло(низший)алкил, или

X представляет группу формулы -Z-, которая связана с положением 8 ароматического кольца с образованием гетероциклического кольца из 5-7 кольцевых элементов, в котором кольцевые элементы, обозначенные индексом Z, представляют собой одну или более метиленовых групп, необязательно замещенных одной или более низшей алкильной группой,

Y представляет собой -O- или -NR₃, где R₃ - атом водорода или низший алкил, а

B представляет собой насыщенное азабициклическое кольцо формулы:



или

где m - целое число, равное 2, 3 или 4,

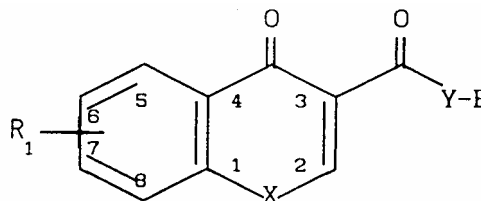
R₄ - атом водорода или низший алкил, или их фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислоты, или

N - оксид гетероциклического соединения или его аддитивная соль кислоты.

Изобретение относится к гетероциклическим соединениям. Главным образом настоящее изобретение относится к новым амидам и сложным эфирам, способам их получения, их применению и фармацевтическим композициям содержащим такие вещества. Новые соединения изобретения находят применение в качестве антагонистов специфических 5-гидрокситриптаминовых (5-HT) рецепторов.

В ряде описаний известных патентов раскрываются 5-HT₃ антагонисты различных структур, например, в ЕР-A-0200444 [1], СВ-A-2153821 [2], СВ-A-2125398 [3] и ЕР-A-323077 [4].

Новые соединения настоящего изобретения отвечают общей формуле

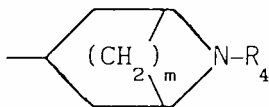


(13) C2

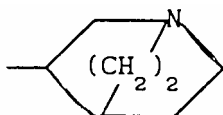
(11) 37177

(19) UA

к ним также относятся фармацевтически применимые соли присоединения кислот. В указанной формуле R_1 представляет собой атом водорода или один или более заместителей выбранных из низшего алкила, низшей алкокси, атома галогена, метилendiокси или гало(низшего)алкила, X представляет собой $-O-$ или $-NR_2$, где R_2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил низший алкил, фенил, необязательно замещенный атомом галогена, фенил (низший)алкил, группу формулы $-(CH_2)_r-Y-R_8$, где r целое число имеющее значение в интервале 1-4, Y' представляет собой O , или NR_5 , где R_5 представляет собой атом водорода или низший алкил, а R_8 представляет собой атом водорода, низший алкил или цикло(низший)алкил, или группу формулы $Z-$, которая связана с положением 8 ароматического кольца, в результате чего образуется гетероциклическое кольцо из 5-7 элементов, в котором элементы кольца, представленные индексом Z , представляют собой одну или более метиленовых групп, необязательно замещенных одной или более низшими алкильными группами, Y представляет собой O или NR_3 , где R , представляет собой атом водорода или низший алкил, а B представляет собой насыщенное азабициклическое кольцо или его N -оксид, причем насыщенное азабициклическое кольцо имеет формулу



в которой m равно 2, 3 или 4, а R_4 представляет собой водород или (низший)алкил, или

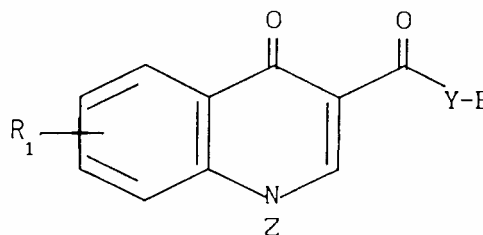


или их фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислоты, или N -оксид гетероциклического соединения или его аддитивная соль кислоты.

Термин "низший", используемый в тексте относится к радикалу, содержащему до 6 углеродных атомов. Предпочтительно такой радикал содержит до 4 углеродных атомов. Так например, низшая алкильная группа может иметь нормальное или разветвленное строение и может представлять собой метил, этил, пропил или бутил. Предпочтительным примером низшего алкенила является аллил. Низшая алкокси группа может представлять собой, например, метокси, этокси, пропокси или бutoкси. Цикло(низший) алкильная группа может представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Арильная группа, предпочтительно, представляет собой фенильную группу, которая может быть необязательно, замещенной одним или более заместителями, имеющими значения указанные выше для R_1 . В том случае когда R_1 пред-

ставляет собой один или более галогеновых заместителей, такие заместители предпочтительно представляют собой хлор или фтор. Гало(низший)алкильный заместитель, предпочтительно, представляет собой трифторметил. Предпочтительным примером цикло(низший) алкил низшего алкила является циклопропилметил. Арил(низший) алкильная группа, предпочтительно, представляет собой бензил или замещенный бензил, заместители в котором могут иметь значения, указанные для R_1 .

В том случае когда X представляет собой NR_2 , где R_2 обозначает $-Z-$, соединения отвечают формуле



В этой формуле предпочтительные примеры Z включают $-(CH_2)_n$, где n равно 2 или 3, алкил замещенную ди- или триметиленовую цепь, например, $-CH_2CH$ (низший алки)-, $-CH_2C$ (низший алки) $_2$ или цепь, содержащую алкиленовую группу (необязательно замещенную низшим алкилом).

В m предпочтительно равно 2, а R_4 представляет собой низший алкил, предпочтительно, метил. Радикал, в котором m равно 2, а R_4 метил, известен под названием тропан-3-ил, иначе -8-метил-8-азабицикло(3,2,1)октан-3-ил.

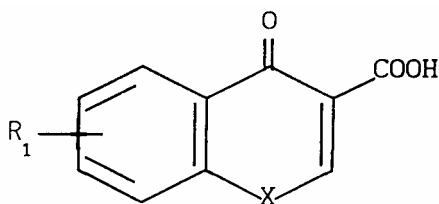
Радикал формулы III известен под названием хинуклидинил, или 1-азабицикло[2,2,2]октан-3-ил.

Соединения изобретения могут содержать один или более асимметричных углеродных атомов, в связи с чем они могут существовать в различных стереоизомерных формах. Так например, такие соединения могут существовать в виде рацематов или в оптически активных формах. Оптически активные формы могут быть получены расщеплением рацематов или путем использования оптически активной формы исходного вещества в описанных ниже способах. Кроме этого радикалы формул II и IV могут иметь различные конфигурации, соответствующие эндо-конфигурации, как в случае тропина, и экзо-конфигурации, как в случае псевдотропина. Эндо-конфигурация является предпочтительной.

Соединения изобретения могут быть получены известными методами из известных исходных веществ или из исходных материалов, которые могут быть получены традиционными способами. Согласно одному из способов получения амида формулы 1, в которой Y представляет собой NR_3 , амин формулы VI



в которой R_3 и B имеют указанные значения, ацилируют кислотой формулы



где R_1 и X имеют указанные значения) или ее ацилирующим производным. Примерами ацилирующих производных могут служить галоидангидриды (например, хлорангидриды), азиды, ангидриды, имидазолиды (например, полученные из карбонилдиимдазола), активированные сложные эфиры или O -ацил мочевины, полученные из такого карбодиимида, как диалкилкарбодиимид, особенно дициклогексилкарбодиимид. Предпочтительно амин ацилируют кислотой в присутствии такого агента сочетания, как дициклогексилкарбодиимид,

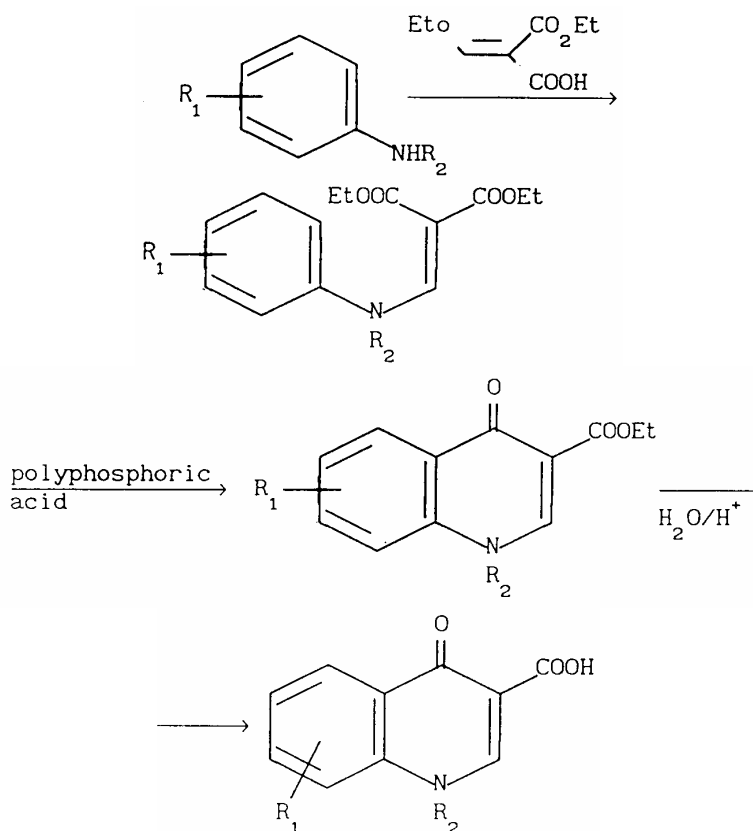
1,1'-карбонилдиимдазол, изо-бутилхлорформиат или дифенилфосфинил хлорид.

Сложный эфир по изобретению, в котором Y представляет собой $-O-$, может быть получен этерификацией кислоты формулы VII спиртом формулы VIII

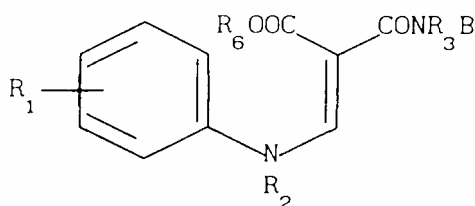


(в которой B имеет указанные значения). Этерификацию можно проводить обычными методами, известными в данной области. Так, например, спирт может реагировать с галоидангидридом, например, в присутствии акцептора кислоты.

Кислоты формулы VII являются известными соединениями или они могут быть получены известными методами. Так например, кислота, в которой X представляет собой $-NR_2-$, может быть получена согласно следующей реакционной схеме:

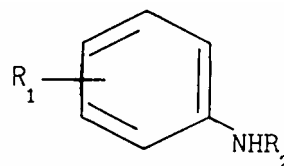


Другой способ получения амидов настоящего изобретения ($Y = -NR_3-$) заключается в циклизации соединения формулы IX

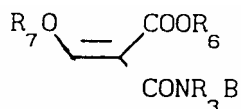


в которой R_1 , R_2 , R_3 и B имеют указанные значения, R_6 представляет собой (низший) алкил,

например, этил. Циклизацию можно проводить в присутствии такого циклодегидратирующего агента, как полифосфорная кислота. Исходное вещество формулы IX может быть получено по реакции амина формулы

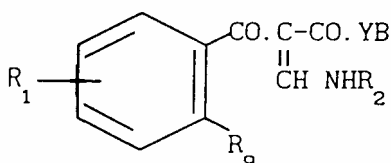


где R_1 и R_2 имеют указанные значения, с ненасыщенным соединением формулы



в которой R_3 , R_6 и B имеют указанные значения, а R_7 представляет собой (низший)алкил, предпочтительно, этил. Реакцию можно проводить нагреванием реагентов как таковых, или в присутствии подходящего растворителя.

Другой способ получения соединений изобретения, в которых X представляет собой $-NR_2$ -, где R_2 представляет собой низший алкил, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил-низший алкил, арил, арил(низший)алкил или $-(CH_2)_r-Y-R_8$ заключается в циклизации соединения формулы



где R_1 , R_2 , Y и B имеют указанные значения; R_9 представляет собой уходящую группу, например галоген (например, фтор или хлор), либо алкил- или арил-сульфонилокси группу. Такую циклизацию можно осуществлять обработкой таким сильным основанием, как гидрид натрия. Исходное вещество формулы (XII) может быть получено методами, известными для аналогичных соединений.

Соединения изобретения, в которых X представляет собой $-NR_2$ -, где R_2 представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил-низший алкил, арил, арил(низший)алкил или $-(CH_2)_r-Y-R_8$ могут быть получены алкилированием соответствующего соединения, в котором X представляет собой $-NH$ -. Такое алкилирование можно, если необходимо, проводить например по реакции с (низшим) алкилом, низшим алкенилом, низшим алкинилом, цикло(низшим) алкилом, цикло(низшим)алкил низшим алкилом, арилом, арил (низшим) алкилом или $-(CH_2)_r-Y-R_8$ галогенидом в присутствии основания. Исходное соединение, в котором X представляет собой $-NH$ -, может быть получено методом, аналогичным описанному выше из соответствующим образом замещенного соединения (VII). Соединения изобретения, в которых B представляет собой N-оксид радикалов (II)-(V), могут быть получены окислением соединения, в котором B представляет собой радикалы (II)-(V), например, пероксидом водорода или перкислотой.

Если в любом из указанных способов реагент содержит группы, подверженные различным воздействиям в условиях, используемых для проведения такой реакции, то такая группа может быть защищена, после чего защитная группа может быть снята.

Если в описанных способах соединение изобретения получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено воздействием на раствор соли присоединения кислоты основанием. Напротив, если про-

дукт реакции представляет собой свободное основание, то соль присоединения кислоты, особенно фармацевтически применимая соль присоединения кислоты, может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения солей присоединения кислот из оснований.

Примерами солей присоединения кислот могут служить вещества, полученные из таких неорганических и органических кислот, как серная, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, винная, фумаровая, малеиновая, лимонная, уксусная, муравьиная, метансульфокислота, *p*-толуолсульфокислота, оксолиновая и янтарная кислота.

Соединения по изобретению обладают фармакологической активностью. Как правило, они являются антагонистами специфических 5-гидрокситриптаминовых рецепторов у теплокровных животных. Такие соединения обладают 5-НТ₃ антагонистической активностью и, следовательно, являются ценными веществами в тех случаях, когда желателен антагонизм 5-НТ₃ рецепторов. 5-НТ₃ - антагонисты обозначаются так же, как "антагонисты" "нейронных" 5-гидрокситриптаминовых рецепторов и "серотонин (5-гидрокси-триптамин) М-рецепторные антагонисты".

Соединения изобретения испытывали на 5-НТ₃ антагонистическую активность в блуждающем нерве крыс в соответствии со следующей методикой.

Такой метод аналогичен описанному Айрлендом и Тирсом в Br. J. Pharmac, 1987, 90, 229-238 и зависит от способности 5-НТ деполяризовать блуждающий нерв *in vitro*.

Сегменты блуждающего нерва крыс разновидности Sprague-Dawley помещали в перспективную камеру и заливали раствором Кребса. Электроды, помещенные на каждом конце сегмента нерва, использовали для записи разности потенциалов, которая возникла в ходе добавления различных концентраций 5-НТ к одному из концов сегмента нерва. Этим методом получали зависимости концентрации реакции на действие 5-НТ до и после уравнивания сегмента нерва раствором Кребса, содержащим испытуемое вещество. На базе этих результатов осуществляли анализ Шилда с целью получения меры мощности антагониста, выраженной величиной pA_2 . Результаты испытаний приведены в таблице.

Далее изобретение предусматривает использование соединения формулы I, или его фармацевтически применимой соли присоединения кислоты в качестве антагониста 5-НТ₃ рецепторов у млекопитающих.

5-НТ₃ антагонисты могут использовать в лечении нейropsychиатрических расстройств, таких как беспокойство, психические расстройства (например, шизофрения), зависимость от лекарств или других веществ при злоупотреблении ими, нарушения сознания; в течении таких желудочно-кишечных нарушений, как рвота и тошнота и при лечении мигрени. Изобретение предусматривает использование соединения изобретения в одном или более указанных лечениях. Изобретение пре-

дусматривает также способ одного или более из указанных лечений, который состоит в применении на теплокровном животном эффективного количества соединения изобретения.

В случае некоторых из указанных состояний совершенно ясно, что соединения изобретения могут использоваться профилактически, а также для облегчения острых симптомов. Следует иметь в виду, что используемый в тексте термин "лечение" или аналогичный термин включают как профилактику, так и лечение острых состояний.

Противорвотные свойства таких соединений особенно полезны при лечении тошноты и рвоты, связанных с противораковыми химиотерапевтическими агентами и радиационной терапией. В связи с этим соединения изобретения используются при лечении рака химиотерапевтическими агентами (такие цитотоксические или цитостатические агенты, как цисплатин, доксорубин и циклофосфамид), а также при облучении. В соответствии с этим, настоящее изобретение также предусматривает продукт, содержащий противораковый химиотерапевтический агент и соединение изобретения в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования в раковой терапии.

Согласно еще одному аспекту изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, включающую соединение изобретения совместно с фармацевтически применимым носителем. Для получения такой фармацевтической композиции может использоваться любой подходящий носитель, известный в данной области. В такой композиции носитель обычно представляет собой твердое или жидкое вещество или смесь твердого вещества и жидкости.

Твердые формы таких композиций включают порошки, гранулы, таблетки, капсулы (например, твердые и мягкие желатиновые капсулы), свечи и маточные кольца. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, действующих также в качестве отдушек, смазочных агентов, солюбилизаторов, суспендирующих агентов, наполнителей, агентов, способствующих скольжению, компрессионных средств, связующих или разрушающих таблетки агентов, он может также представлять собой материал капсулы. В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, находящееся в смеси с тонкоизмельченным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешивают с носителем, обладающим необходимыми компрессионными свойствами и надлежащей пропорции, и формируют продукт желаемой формы и размера. Такие порошки и таблетки, предпочтительно, содержат до 99%, например, 0,03-99% предпочтительно, 1-80% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал желатину, целлюлозу, метил целлюлозу, натрий карбоксиметил целлюлозу поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Под термином "композиция" подразумевается рецептура активного ингредиента в капсулу, в которой активный ингредиент (в присутствии или отсутствии носителей) окружен носителем, ко-

торый таким образом связан с ним. Аналогичным образом готовят саше.

Жидкие формы композиций включают, например, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, эликсиры и композиции под давлением. Активные ингредиенты могут быть, например, растворены или суспендированы в таком фармацевтически применимом жидком носителе, как вода, органический растворитель, их смеси или фармацевтически применимые масла или жиры. Жидкий носитель может содержать другие фармацевтические присадки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буфера, предохраняющие агенты, подслащивающие агенты, отдушки, суспендирующие агенты, загустители, окрашивающие агенты, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы. Подходящими примерами жидких носителей для орального и парентерального применения могут служить вода (особенно содержащая указанные добавки, например, производные целлюлозы, предпочтительно, раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы) спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например глицерин и гликоли), а также их производные, и масла (например, фракционированное кокосовое и арахисовое масло). В случае парентерального применения носитель может также представлять собой маслянистый сложный эфир, например, этилолеат и изопропил миристат. Стерильные жидкие носители используются в стерильных жидких композициях для парентерального применения.

Жидкие фармацевтические композиции, которые являются стерильными растворами или суспензиями, могут применяться, например, внутримышечно, внутривенно или подкожно. Стерильные растворы могут также применяться внутривенно. В случае когда соединение орально активно, оно может применяться орально в жидкой или твердой композиционной форме.

Соединения по изобретению могут также применяться путем закапывания в нос. При формировании для носового применения такие композиции могут включать соединение изобретения в жидком носителе: такие композиции могут применяться, например, в виде спрея или капель. В качестве жидкого носителя может использоваться вода (которая может содержать дополнительные компоненты, обеспечивающие желательную изотоничность и вязкость композиции). Композиция может также содержать такие дополнительные эксципиенты, как предохраняющие агенты, поверхностно-активные агенты, и т. п. Такие композиции могут содержаться в устройстве для носового применения, которое позволяет применять такую композицию в виде капель или спрея. При применении из аэрозольного резервуара композиция должна также содержать пропеллент.

Фармацевтические композиции для лечения и/или предотвращения тошноты или рвоты могут содержать помимо соединения изобретения циклооксигеназный ингибитор. Примерами циклооксигеназных ингибиторов могут служить системные NSAID, например, индометацин, пироксикам.

Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция была в виде единичной дозировки, например в виде таблеток или капсул. В такой

форме композицию делят на единичные дозы, включающие соответствующие количества активного ингредиента. Единичные дозировочные формы могут представлять собой упакованную композицию, например порошки в пакетах, ампулы, предварительно заполненные шприцы или саше, содержащие жидкости. Единичная дозировочная форма может представлять собой, например, капсулу или таблетку как таковые, или она может представлять собой соответствующее число любых таких композиций в упакованной форме.

Количество активного ингредиента в единичной дозе композиции может изменяться от 0,5 мг до менее 750 мг или более, в соответствии с конкретной необходимостью и активностью активного ингредиента.

Изобретение также охватывает соединения в отсутствие носителя, когда сами такие соединения представляют собой единичную дозировочную форму.

Пример 1. (Эндо)-N'-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоксами́д.

Суспензию 1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,02 г, 5 ммоль) и карбонилдиимидазола (0,85 г, 5 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 0,5 ч при 80°C с получением прозрачного раствора. (Эндо)-3-аминотропан дигидрохлорид (1,06 г, 5 ммоль) добавляли в систему, после чего добавляли триэтиламин (1,3 г) и реакционную смесь перемешивали при 80°C еще в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и осажденный продукт (1,2 г) собирали и перекристаллизовывали из воды (150 мл) с получением 0,7 г целевого основания. Это основание растворяли в этаноле (мл) и подкисляли эфирным раствором хлористоводородной кислоты с осаждением целевого соединения в виде гидрохлорида (0,55 г), т. пл. 300°C.

Пример 2. (Эндо)-11-(8-метил-азабицикло[3.2.1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-бутил-4-оксохинолин-3-карбоксами́д.

Смесь 1-бутил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (0,98 г, 4 ммоль), карбонилдиимидазола (0,7 г, 4,4 ммоль) и диметилформамида (12 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 80°C. Затем добавляли (Эндо)-3-аминотропан (0,56 г, 4 ммоль) и перемешивание продолжали еще в течение 1,5 ч при той же температуре. Растворитель удаляли и остаток разбавляли водой со льдом (15 г). Осажденное твердое вещество собирали, промывали охлажденной льдом водой и сушили на воздухе. Основание растворяли в горячей смеси воды (15 мл) и этанола (3 мл), затем охлаждали льдом и подщелачивали до pH 11 путем добавления концентрированного водного раствора аммиака с целью осаждения кристаллического продукта, который собирали и промывали холодным разбавленным раствором аммиака. Затем очищенное основание (0,82 г) растворяли в этаноле (8 мл), подкисляли этанольным раствором HCl и разбавляли эфиром (3 мл).

В результате охлаждения получали продукт в виде гидрохлорида (0,49 г) т. пл. 267-268°C.

Пример 3. (Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1] -октан-3-ил)-1-бензил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксами́д.

1-Бензил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту (1,96 г, 7,03 ммоль) в сухом ДМФ (20 мл) обрабатывали карбонилдиимидазолом (1,14 г, 7,04 ммоль) при комнатной температуре и смесь в течение 3 часов нагревали при 80°C. Добавляли (эндо)-3-аминотропан (0,99 г, 7,0 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи (19 ч) с получением суспензии. Полученную смесь разбавляли водой (40 мл) и pH устанавливали равным 9-10 путем добавления концентрированного водного раствора карбоната калия. Твердое вещество собирали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола (20 мл) и воды (20 мл) с получением свободного основания (1,72 г). Это вещество растворяли в кипящем этаноле (15 мл) и раствор подкисляли этанольным раствором хлористого водорода. Полученный в результате осадок собирали, промывали этанолом и сушили при 80°C в вакууме с получением целевого соединения в виде гидрохлорида, гидрата, 1,3 этанолата (1,91 г) т. пл. 296-297°C.

Пример 4. (Эндо)-N-(8-аза-8-метилбицикло[3.2.1] октан-3-ил)хромон-3-карбоксами́д.

а) Смесь хромон-3-карбоновой кислоты (1,25 г) и тионил хлорида (6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин. Затем реакционную смесь разбавляли циклогексаном (15 мл) и охлаждали льдом. Кристаллический остаток собирали фильтрацией, промывали циклогексаном и сушили в вакууме с образованием хромон-3-карбонил хлорида (1,2 г).

б) Раствор хроном-3-карбонил хлорида (1,04 г, 5 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) прикапывали в течение 5 мин к охлажденной льдом перемешиваемой смеси (эндо)-3-аминотропана (0,7 г, 5 ммоль), безводного K₂CO₃ (3 г) и CH₂Cl₂ (20 мл). После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 0,5 ч и смесь разбавляли водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с образованием твердого вещества (1,7 г). Основание растворяли в этаноле (15 мл) и подкисляли этанольным раствором HCl с целью осаждения сырого гидрохлорида (0,9 г). В результате трехкратной перекристаллизации из этанола получили целевое соединение в виде чистого гидрохлорида (0,3 г), т. пл. 300°C.

Пример 5. (Эндо)-N-(9-метил-азабицикло[3.3.1] на-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоксами́д.

Суспензию 1,4-дигидро-1-метил-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,02 г, 5 ммоль) и карбонилдиимидазола (0,85 г, 5 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 3 ч при 85°C с получением прозрачного раствора. Добавляли (эндо)-3-аминогетеротропан дигидрохлорид (1,13 г, 5 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,29 г, 10 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи (19 ч). Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (25 мл). pH устанавливали равным 10-11 путем добавления небольшого количества водного раствора гидроксида калия. Осажденное твердое вещество собирали, промывали водой и сушили с получением целево-

го основания (1,25 г), которое трижды перекристаллизовывали из смесей вода/этанол. Основание растворяли в горячем этаноле (12 мл) и подкисляли этанольным раствором хлористого водорода с получением целевого соединения в виде гидрохлорида, 1,25 гидрата (0,92 г), т. пл. 278-81°C (разл.).

Пример 6. (Эндо-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,8-этанол-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

Суспензию 1,8-этанол-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,08 г, 5 ммоль) и карбонилдимидазола (0,89 г, 5,5 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали и нагревали в течение 1,25 ч при 80°C с получением прозрачного раствора. (Эндо)-3-аминотропан (0,7 г, 5 ммоль) добавляли в систему одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали льдом и разбавляли водой (25 мл) и осажденный продукт собирали и дважды перекристаллизовывали из смеси: вода (2:1) с получением 0,7 г целевого основания. Основание растворяли в горячем этаноле (15 мл) и подкисляли этанольным раствором хлористого водорода с образованием целевого соединения в виде гидрохлорида (0,55 г), т. пл. 300°C.

Пример 7. (Эндо)-N-(8-аза-8-метилбицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1,8-пропанхинолин-4-он-3-карбоксамид.

Целевое соединение получали по методике примера 6, заменяя 1,8-этанол-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту на 1,8-пропано-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту. Продукт реакции получали в виде гидрохлорида, т. пл. 300°C.

Пример 8. (Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-1-н-пропилхинолин-3-карбоксамид.

1,4-Дигидро-4-оксо-1-н-пропилхинолин-3-карбоновую кислоту (1,58 г, 6,82 ммоль) и триэтиламин (0,7 г, 7 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона. Сразу же, при перемешивании добавляли хлорид дифенилфосфина (1,6 г, 6,76 ммоль). Полученный раствор оставляли на 6 ч и затем добавляли (эндо)-3-аминотропан (1,0 г, 7,14 ммоль) и триэтиламин (0,7 г, 7 ммоль). Полученный раствор оставляли на 3 дня и затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой. Остаток отфильтровывали, промывали водой и выбрасывали. Фильтрат подщелачивали карбонатом натрия и выпаривали. Остаток дважды обрабатывали этилацетатом, этилацетат выпаривали и остаток обрабатывали водой (6 мл) и концентрированным аммиаком (1 мл) с получением белого твердого вещества (1,34 г). Этот материал (3,68 ммоль) растворяли в горячем этаноле (15 мл) и добавляли горячий дигидрат оксалиновой кислотой (0,47 г, 3,73 ммоль). Полученный в результате раствор хранили в течение ночи в холодильнике. Осадок собирали, промывали этанолом и сушили с образованием целевого соединения в виде полугидрата оксалата (1,24 г), т. пл. 227-231°C.

Примеры 9-14. Следуя методике примера 1, но заменяя 1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-

карбоновую кислоту на следующие реагенты, получали следующие ниже продукты.

Пример 9. Реагент 1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоксамид, гидрохлорид, полугидрат, т. пл. 298-302°C.

Пример 10. Реагент 1,4-дигидро-1-(2-метоксиэтил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-2-метоксиэтил-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1:1 фумарат, т. пл. 243-245°C.

Пример 11. Реагент 9-фтор-6,7-дигидро-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо(і)хинолизин-2-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-9-фтор-6,7-дигидро-5-метил-1-оксо-1Н, 5Н-бензо(і)хинолизин-2-карбоксамид, гидрохлорид, 1/4 гидрат, т.пл.320°C.

Пример 12. Реагент 1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1:1 оксалат, 1,5 гидрат, т. пл. 217°C.

Пример 13. Реагент 1-(циклопропилметил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклопропилметил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, гидрохлорид, 0,75 гидрат, т. пл. 164-166°C (разл.).

Пример 14. Реагент 1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Продукт (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, гидрохлорид, т. пл. 240°C (разл.).

Пример 15. Следуя методике примера 1, но заменяя (эндо)-3-аминотропан на 1-азабицикло[2.2.2] октан-3-амин (3-аминохинукедин) получали N-(1-азабицикло[2,2,2] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоксамидгидрохлорид, гидрат, т. пл. 179-181° С.

Пример 16. (Эндо)-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1] нонан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

Суспензию 1,4-дигидро-1-этил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1,52 г, 7 ммоль) и триэтиламина (0,7 г, 7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 ч. Добавляли изобутил хлорформиат (0,96 г, 7,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение часа. Добавляли триэтиламин (1,4 г, 14 ммоль) и (эндо)-3-амино-9-метил-9-азабицикло[3,3,1] нонан дигидрохлорид (1,58 г, 6,96 ммоль). Через 3 дня реакционную смесь охлаждали метанолом и растворители выпаривали. Остаток обрабатывали водой (10 мл) и концентрированным аммиаком (2 мл), твердое вещество собирали, промывали концентрированным раствором аммиака и сушили. Это вещество превращали в его соль фумаровой кислоты в соотношении 1:1 в системе IPA: метанол (2:1, 15 мл) с получением целевого соединения 1:1 фумарата, полугидрата (73,1%), т. пл. 184-185° С.

Пример 17. (Эндо)-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-1-бутил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

1,4-Дигидро-1-бутил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота реагировала с (эндо)-3-амино-9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нонаном согласно методике примера 16 и целевое соединение получили в виде малеата 1: 1, т. пл. 203-205° С.

Пример 18. (Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

Проводили реакцию между 1,4-дигидро-1-этил-6-фтор-4-оксохинолин-3-карбоновой кислотой с (эндо)-3-аминотропаном согласно методике примера 16 и целевое соединение получали в виде гидрохлорида, 0,75 гидрата, т. пл. 315-317° С.

Пример 19. Следуя методикам, приведенным выше и с использованием соответствующих реагентов, получали: (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-циклопропил-4-оксохинолин-3-карбоксамид и соответствующие 1-циклобутил-, 1-циклопентил-, 1-трет-бутил- и 1-(бут-3-енил)аналоги; (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-6,7-метилендиокси-4-оксохинолин-3-карбоксамид, (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-7-фтор-4-оксохинолин-3-карбоксамид и аналоги, в которых 7-фтор замещитель заменен на 7-трифторметил-, 8-фтор-, 6,7-дифтор- и 6-хлор-8-метил-.

Пример 20. Используя способ примера 16, получают следующие соединения:

а) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-8-фтор-4-оксохинолин-3-карбоксамид, гидрохлорид, четвертьгидрат, т. пл. 296-300° С (разл.).

(b) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-(4-бутенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, фумарат, 0,75е гидрат, т. пл. 213-216° С.

с) (R)-(-)-N-(1-азабицикло[2,2,2] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1: 1 оксалат, 0,75 гидрат, т. пл. 173-177° С.

(d) (S)-(+)-N-(1-азабицикло[2,2,2] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1: 1 оксалат, 1,25 гидрат, т. пл. 179-183° С.

(e) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1:1 фумарат, 0,75 гидрат, т. пл. 201-3° С.

(f) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклобутил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, фумарат, 1,25 гидрат, т. пл. 232° С (разл.).

(g) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-4-оксо-7-трифторметилхинолин-3-карбоксамид, фумарат, 0,25 гидрат, т. пл. 225-227° С.

(h) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил(1-)-1,1-диметилэтил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1: 1 малеат, т. пл. 226-229° С (разл.).

(i) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1,4-дигидро-1-этил-6,7-метилендиокси-4-

оксохинолин-4-карбоксамид, 1: 1 малеат, т. пл. 240° С (разл.).

(j) (эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил-1-циклопентил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид, 1: 1 малеат, т. пл. 181-184° С.

Пример 21. Эндо-N-(8-этил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

N-Метилморфолин (0,4 мл, 3,64 ммоль) добавляли к раствору 1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (0,80 г, 2,95 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл в атмосфере аргона. Раствор охлаждался до -15°С в течение 0,25 ч, прежде чем был добавлен холороформат изобутила (0,4 мл, 3,08 ммоль). К полученному раствору добавляли раствор дигидрохлорида эндо-N-(8-этил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-амина (0,71 г, 2,69 ммоль), N-метилморфолин (0,4 мл, 3,64 ммоль), безводный ДМФ (5 мл) и безводный ТГФ (10 мл) при -10°С. После перемешивания в течение 20 ч добавляли раствор триэтиламина (1,0 мл, 7,2 ммоль) в хлороформе (10 мл) и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 25 ч. В эту реактивную смесь добавлялся хлороформ и разбавленный раствор NaOH. Органический слой удаляли, и водный слой промывали хлороформом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали (безводный Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме до получения прозрачной жидкости, из которой выделили соединение, указанное в заголовке, в виде основания (0,74 г). Основание растворяли в этанольном растворе хлористого водорода до выпадения в осадок целевого соединения в виде гидрохлорида, 11/4 гидрата, т. п. > 250°С (разл. свыше 202° С).

Пример 22. (Эндо)-N-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил-1-циклогексан-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид.

(Эндо)N-8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид (1,0 г, 2,54 ммоль) высушивали и суспендировали в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл), в атмосфере аргона, и охлаждали льдом. Добавляли холороформат 1-хлорэтила (0,28 мл, 0,37 г, 2,59 ммоль) и оставляли для согревания в течение 1 ч до комнатной температуры. Затем раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в метаноле и кипятили с обратным холодильником сутки (24 ч). Реакционную смесь выпаривали, остаток хроматографировали на основной окисиаммония (активность II-III), элюировали смесью холороформ: метанол (10: 0,1 ->0,4). Общий выделенный продукт (1,54 г, 4,06 ммоль) растворяли в горячем этаноле (10 мл) и добавляли фумаровую кислоту (0,45 г, 3,88 ммоль). Раствор фильтровали, охлаждали и рекристаллизовали из этанола (20 мл) и небольшого количества воды для получения (эндо)-N-(8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-1: 1 фумарат, полугидрат в виде белого твердого вещества (0,77 г), т. п. 237-239°С.

Пример 23. (Эндо, антил)-и (эндо, син)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид N-оксид.

(Эндо)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид (7,93 г, 10 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали 27,5 мас/мас. водной перекиси водорода (3,2 г). Раствор разбавляли водой (30 мл) и метанол выпаривали. Добавили шлам платина (углеродного катализатора с водой и смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха, остаток выпаривали со смесью толуол: этанол 4: 1, получая твердый остаток (2,48 г), содержащий смесь анти и син-N-оксидов. Твердый остаток растворяли в горячем этилацетате (25 мл) и метаноле (1,5 мл) и кипятили до выпадения осадка, затем охлаждали. Твердое вещество собирали, промывали этилацетатом и высушивали. Получали (эндо, анти)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-

4-оксохиолин-3-карбоксамид N-оксид, дигидрат в виде белого твердого вещества (0,91 г), т. п. 174-177°C. Порцию (250 мг) вторично собранного вещества, содержащую смесь син- и анти N-оксидов, разделяли посредством центрифуговой хроматографии на силикагеле (толщ. 2 мм) и элюировали смесью хлороформ: метанол: 0,888 г аммиака (10: 1: 0,1). Син-N-оксид получался в виде стекломассы индуцировали для кристаллизации с помощью растирания до порошка с холодным эфиром, а затем горячим этилацетатом. Твердое вещество собирали и высушивали в вакууме при 75°C в течение суток. Получали (эндо, син)-N-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1] октан-3-ил)-1-циклогексил-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид N-оксид, 0,9 гидрохлорид, в виде белого твердого вещества (50 мг) т. пл. 223-232°C.

5-НТ₃-антагонист. активность

Соединение по примеру	pA ₂
1	8,4
2	9,2*
3	6,9
4	7,65
5	7,76
6	8,9*
7	8,3
8	9,7*
9	9,1
10	8,5
11	6,9*
12	9,6
13	9,6*
14	8,6
15	8,2
16	7,9
17	8,4
18	8,2
20(a)	8,8
20(b)	8,8
20(l)	8,5*
20(f)	8,9
20(h)	8,2
20(j)	9,8

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03