

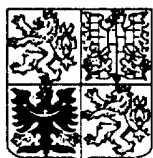
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 767

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3822-91**

(22) Přihlášeno: 16. 12. 91

(30) Právo přednosti:
27. 03. 85 US 85/717067
05. 02. 86 US 86/826517

(40) Zveřejněno: 13. 05. 92

(47) Uděleno: 20. 02. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 04. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 513/04
C 07 D 498/04
C 07 D 471/04
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
A 61 K 31/505
A 61 K 31/425
A 61 K 31/42

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;

(72) Původce vynálezu:

Kennis Ludo E. J., Turnhout, BE;

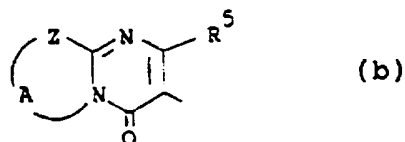
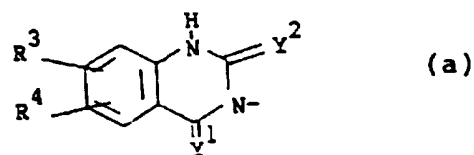
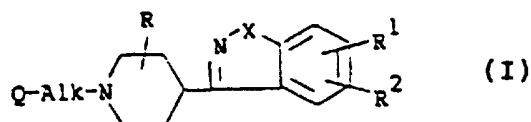
Vandenberk Jan, Beerse, BE;

(54) Název vynálezu:

**1,2-Benzazoly a farmaceutické
prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

Řešení se týká 1,2-benzazolů obecného vzorce I, kde R je vodík nebo alkyl s 1 až 6 C; R¹ a R² je nezávisle vždy vodík, halogen, OH, alkoxy s 1 až 6 C nebo alkyl s 1 až 6 C; X je O nebo S; Alk je alkandiyl s 1 až 4 C; Q je zbytek obecného vzorce (a) nebo (b), kde obecné symboly mají význam, uvedený v nároku 1, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Sloučeniny obecného vzorce I mají užitečné antipsychotické vlastnosti, a proto je možno jich použít při léčení různých poruch, při nichž má převažující důležitost uvolňování serotoninu.



1,2-Benzazoly a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

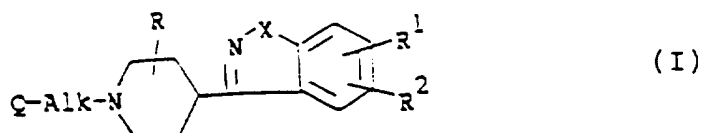
Vynález se týká 1,2-benzazolů a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Sloučeniny podle vynálezu mají užitečné antipsychotické vlastnosti, a proto je možno jich použít při léčení různých poruch, při nichž má převažující důležitost uvolňování serotoninu.

Dosavadní stav techniky

V US patentech č. 4 352 811 a 4 458 076 jsou popsány 3-piperidyl-1,2-benzisoxazoly a 3-piperidyl-1,2-benzisothiazoly, vykazující antipsychotické a analgetické vlastnosti. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se od těchto známých sloučenin liší povahou substituentu v 1-poloze piperidinového kruhu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 1,2-benzazoly obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami, kde

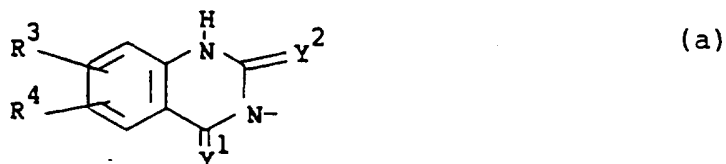
R představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R¹ a R² představuje nezávisle vždy substituent, zvolený ze souboru, zahrnujícího vodík, halogen, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X představuje kyslík nebo síru;

Alk představuje alkandylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

Q představuje zbytek obecného vzorce (a)

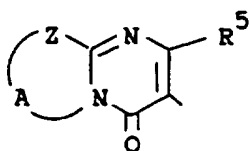


kde Y¹ a Y² nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru;

R³ představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, (alkylkarbonyl)oxykupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém v alkylových zbytků, (alkylkarbonyl)aminoskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku

v alkylovém zbytku, fenylmethoxyskupinu a azidoskupinu;

R⁴ představuje vodík nebo halogen, nebo zbytek obecného vzorce (b)



(b)

kde

R⁵ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

Z představuje skupinu vzorce -S-, -CH₂- nebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

A představuje dvojmocný zbytek vzorce CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ představuje nezávisle vždy vodík, halogen, aminoskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ve shora uvedených definicích se pod generickým označením "halogen" rozumí fluor, chlor, brom a jod. Pod pojmem "alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se rozumí nasycený uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl apod. Pod pojmem "alkandiylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se rozumí alkandiylskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylen, ethylen, propylen, butylen apod. Pod pojmem "alkylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" se rozumí alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, definovaná výše a její vyšší homology, obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, jako je například heptyl, nonyl apod.

Přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny, v nichž Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R³ představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-skuinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo azidoskupinu, a R⁴ představuje vodík; nebo v nichž Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde R⁵ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a A představuje dvojmocný zbytek vzorce -CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

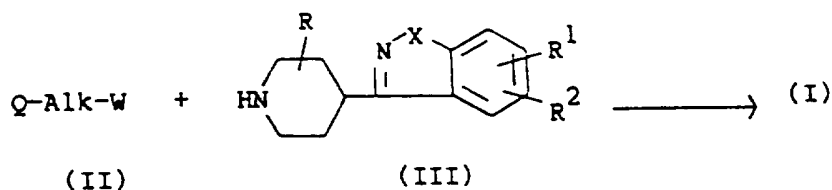
Z těchto přednostních sloučenin se dává přednost zejména těm sloučeninám, v nichž R představuje vodík, R¹ představuje vodík nebo halogen a R² představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ze sloučenin, charakterizovaných v předcházejícím odstavci, se dává obzvláštní přednost těm sloučeninám, v nichž Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R^3 představuje vodík, halogen, nebo methylskupinu a Y^1 představuje kyslík; nebo v nichž Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde -Z-A- představuje zbytek vzorce $-S-CH_2-CH_2-$; $-S-(CH_2)_3-$; $-S-CR^8=CR^9-$; kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu; $-CH=CH-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu; nebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

Ze sloučenin uvedených v předcházejícím odstavci se obzvláštní přednost dává těm sloučeninám, v nichž R^1 představuje vodík a R^2 představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu.

Vůbec nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny, zvolené ze souboru, zahrnujícího 3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on a 3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2-methyl-4h-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně připravovat reakcí vhodného reaktivního esteru obecného vzorce II s vhodně substituovaným piperidinem obecného vzorce III. V reaktivním esteru obecného vzorce II představuje W zbytek reaktivního esteru, jako například halogen, například chlor, brom nebo jod, nebo sulfonyloxyskupinu, například methylsulfonyloxyskupinu, (5-methylfenyl)-sulfonyloxyskupinu apod.

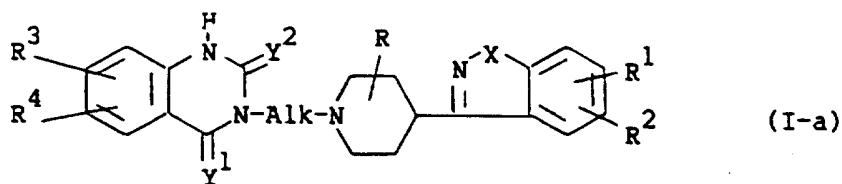
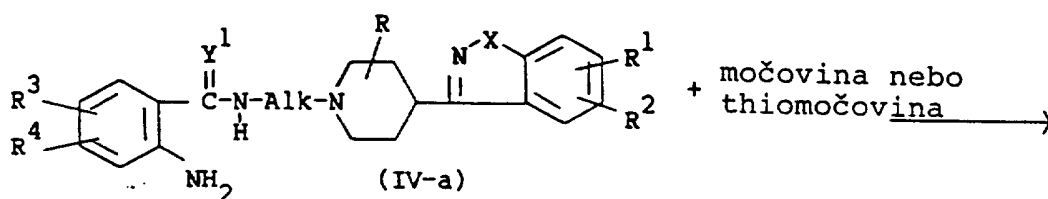


Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se účelně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako například aromatickém uhlovodíku, například benzenu, methylbenzenu, dimethylbenzenu apod.; nižším alkanolu, například methanolu, ethanolu, 1-butanolu apod.; ketonu, například 2-propanonu, 4-methyl-2-pentanonu apod.; etheru, například 1,4-dioxanu, 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu apod.; N,N-dimethylformamidu (DMF); N,N-dimethylacetamidu (DMA); nitrobenzenu; 1-methyl-2-pyrrolidonu apod. Pro zachycování kyseliny, která se uvolňuje v průběhu reakce, se může přidávat vhodná báze, jako například uhličitán, hydrogenuhličitán, hydroxid, alkoxid nebo hydrid alkaličného kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, methoxid sodný, natriumhydrid apod., nebo organická báze, ja-

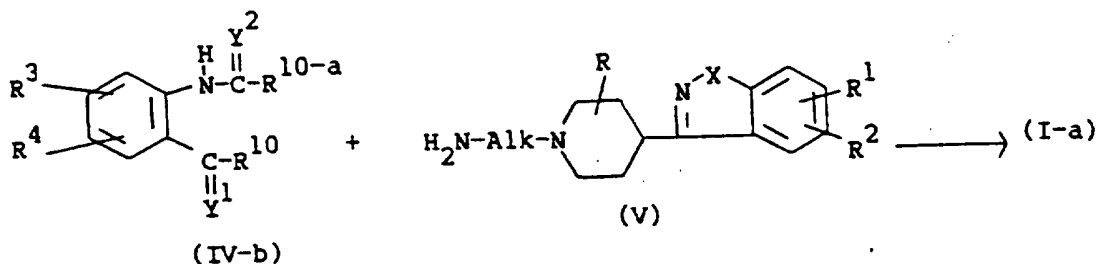
ko například terciární amin, například N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 4-ethylmorfolin apod. V některých případech se přednostně také přidává jodidová sůl, jako například jodid alkalického kovu. Reakční rychlost je možno povzbuzovat poněkud zvýšenými teplotami.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat o sobě známými postupy přípravy sloučenin, které ve své struktuře obsahují zbytek Q.

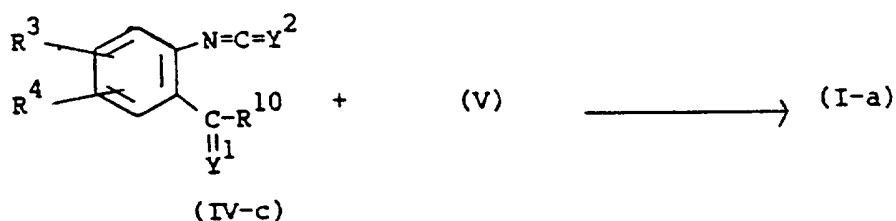
Tak například sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kteréžto sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem I-a, je možno připravovat cyklizací příslušného 2-aminobenzamidu nebo 2-aminobenzenthioamidu obecného vzorce IV-a močovinou nebo thiomočovinou.



Sloučeniny obecného vzorce I-a je také možno připravovat cyklizací vhodného meziprojektu obecného vzorce IV-b aminem obecného vzorce V



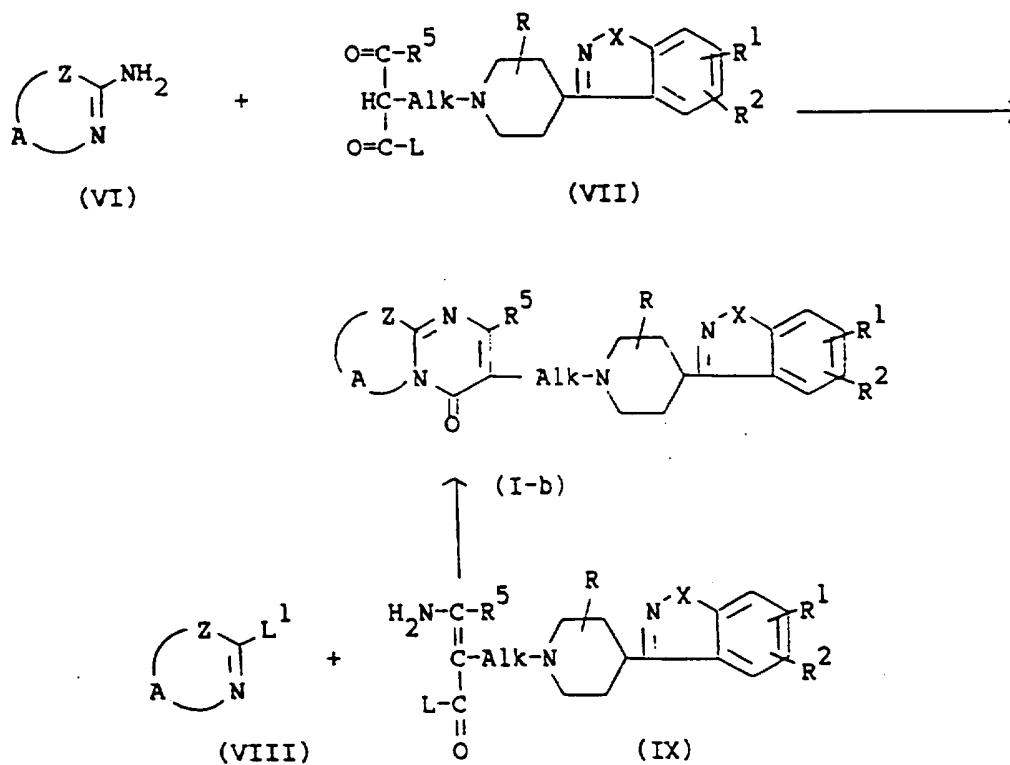
nebo cyklizací isokyanátu nebo isothiokyanátu obecného vzorce IV-c primárním aminem obecného vzorce V



Tyto cyklizační reakce se účelně provádějí tak, že se reakční složky spolu míchají a popřípadě zahřívají, popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla, které je inertní vůči této reakci a má poměrně vysokou teplotu varu, jako jsou alifatické nebo aromatické uhlovodíky, například petrolether, dimethylbenzen apod.

Ve shora uvedených reakčních schématech představují symboly R^{10} a R^{10-a} nezávisle na sobě vhodné odstupující skupiny, jako jsou například alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupina a mono- a di(alkyl)aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků.

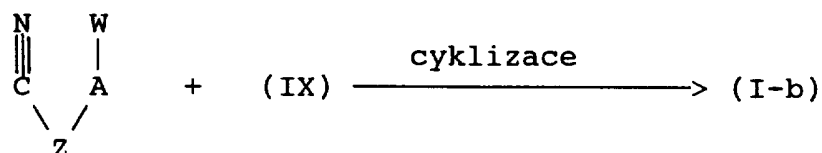
Sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kteréžto sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem I-b, je možno připravovat o sobě známými cyklizačními postupy, vhodnými pro přípravu pyrimidin-4-onů, například reakcí aminu obecného vzorce VI s cyklizačním činidlem obecného vzorce VII, nebo cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII aminem obecného vzorce IX



Tyto cyklizační reakce se obvykle provádějí tak, že se spolu reakční složky míchají, popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla, které je inertní vůči této reakci, jako je například alifatický, alicyklický nebo aromatický uhlovodík, například, hexan, cyklohexan, benzen apod.; pyridin; N,N-dimethylformamid a podobné amidy. Reakční rychlost je možno povzbuzovat zvýšenými teplotami. V některých případech je zvláště výhodné provádět reakci při teplotě zpětného toku reakční směsi.

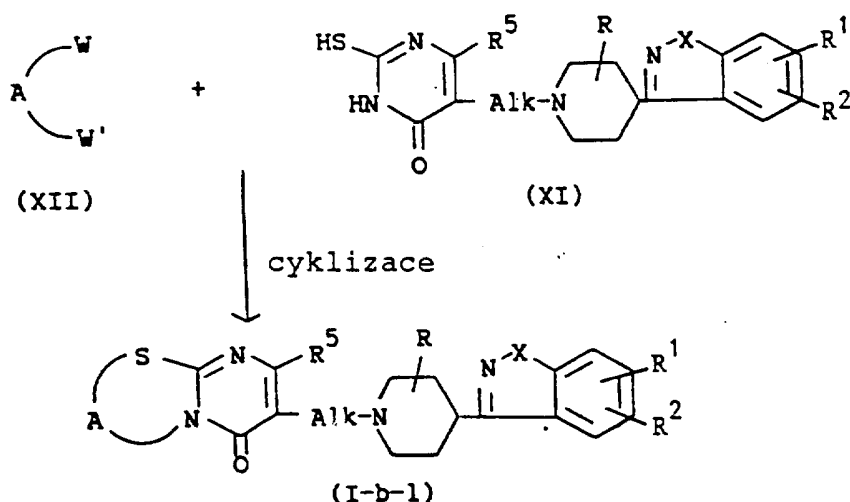
Ve shora uvedených reakčních schématech představuje každý ze symbolů L a L¹ nezávisle vhodnou odstupující skupinu, jako například alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, halogen, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků apod.

Stejným cyklizačním postupem je také možno získat sloučeniny obecného vzorce I-b cyklizací meziprojektu obecného vzorce IX reakčním činidlem obecného vzorce X.



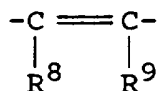
(X)

Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde Z představuje síru, kteréžto sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem I-b-1, je také možno připravit cyklizací 2-merkaptopyrimidinonu obecného vzorce XI reakčním činidlem obecného vzorce XII

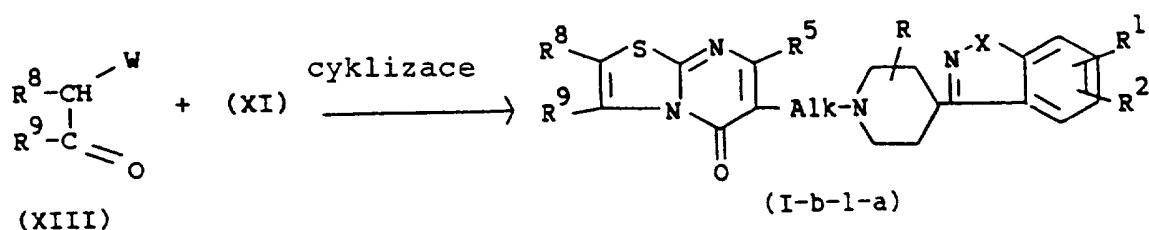


V obecném vzorci XII má W' stejný význam, jako dříve zmíněný symbol W.

Sloučeniny obecného vzorce I-b-1, kde A představuje zbytek vzorce



kteréžto sloučeniny je možno charakterizovat obecným vzorcem I-b-1-a, je také možno připravovat cyklizací 2-merkaptopyrimidinonu obecného vzorce XI reakčním činidlem obecného vzorce XIII



Cyklizační reakce, které vedou ke sloučeninám obecného vzorce I-b-1 nebo I-b-1-a, je možno obecně provádět mícháním směsi reakčních složek, popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla, které je inertní vůči této reakci, jako jsou například alifatické, alicyklické nebo aromatické uhlovodíky, například hexan, cyklohexan, benzen apod.; pyridin; N,N-dimethylformamid a podobné amidy. Reakční rychlost je možno povzbuzovat poněkud zvýšenými teplotami. V některých případech se reakce přednostně provádí při teplotě zpětného toku reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno vzájemně převádět mezi sebou o sobě známými postupy transformace funkčních skupin.

Tak například sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje aminoskupinu, je možno připravovat z odpovídajících nitrosubstituovaných chinazolinů o sobě známými postupy redukce nitrosloučenin na aminosloučeniny. Jako vhodný redukční postup nitrosloučenin na aminosloučeniny je například možno uvést katalytickou hydrogenaci v poměrně polárním rozpouštědle, jako je například alkohol, například methanol nebo ethanol, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, například platiny na aktivním uhlí. V některých případech může být užitečné přidávat k reakční směsi vhodný katalytický jed, například thiofen.

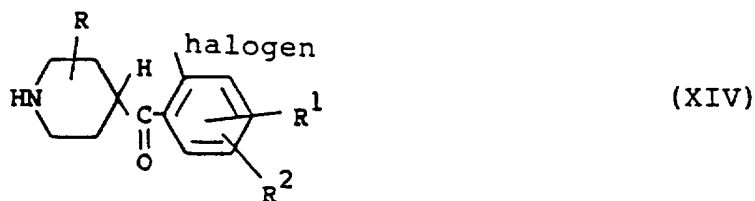
Sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje fenylmethoxyskupinu, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje hydroxyskupinu, o sobě známými postupy katalytické hydrogenolýzy. Sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje aminoskupinu, příp. hydroxyskupinu, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, případně alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, reakcí příslušných sloučenin s vhodným acylačním činidlem, například acylhalogenidem nebo anhydridem kyseliny. Sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje aminoskupinu, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I-a, kde R^3 představuje azidoskupinu, především aminoskupiny v těchto sloučeninách na diazoniovou skupinu působením kyseliny dusité nebo její soli alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, načež se vzniklá diazoniová skupina převede na azidovou skupinu působením azidu sodného nebo jakéhokoli jiného vhodného azidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Sloučeniny obecného vzorce I mají zásadité vlastnosti, a proto je možno je převádět na terapeuticky účinné netoxické

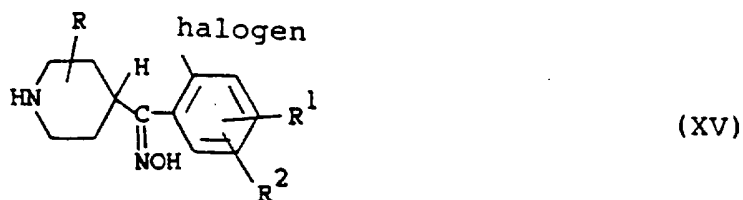
adiční soli s kyselinami působením vhodných kyselin, jako jsou například anorganické kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod., nebo organické kyseliny, jako například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, ethandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-butendiová, (E)-2-butendiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Soli je naopak možno převádět působením alkálií na volné báze.

Mnohé z meziproduktů a výchozích sloučenin, používaných ve výše uvedených preparativních postupech, jsou známé sloučeniny, které je možno připravovat o sobě známými postupy přípravy těchto nebo podobných sloučenin. Tak například meziprodukty obecného vzorce II a způsoby jejich přípravy jsou popsány v US patentech č. 4 335 127, 4 342 870, 4 443 451 a 4 485 107. Jiné meziprodukty je možno připravovat o sobě známými způsoby přípravy podobných sloučenin. Některé z těchto preparativních postupů jsou uvedeny dále.

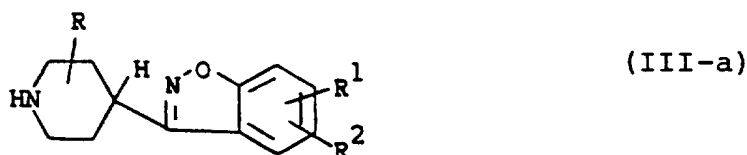
Meziprodukty obecného vzorce III je obecně možno připravovat z benzoylpiperidinu obecného vzorce XIV



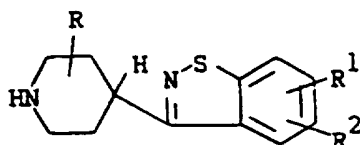
kde symbol "halo" znamená přednostně fluor, o sobě známými postupy, například reakcí benzoylpiperidinu obecného vzorce XIV s hydroxylaminem a cyklizací takto vzniklého oximu obecného vzorce XV



o sobě známými postupy, za vzniku meziproduktu obecného vzorce III, kde X představuje kyslík, kterýžto meziprodukt je charakterizován obecným vzorcem III-a



Meziprodukty obecného vzorce III, kde X představuje síru, kteréžto meziprodukty je možno charakterizovat obecným vzorcem III-b



(III-b)

je možno připravovat postupem, který je analogický postupu, popsanému v US patentu č. 4 458 076.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami jsou silnými antagonisty série neurotransmitorů a v důsledku toho vykazují užitečné farmakologické vlastnosti. Tak například sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami vykazují silnou psychotickou a antiserotoninovou účinnost.

Díky této farmakologické účinnosti je možno sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami používat při léčení psychotických chorob a při léčení různých potíží, při nichž má převažující důležitost uvolňování serotoninu, jako například při blokování kontrakcí, vyvolaných serotoninem u bronchiálních tkání a cév, a to jak tepen, tak žil. Sloučeniny podle vynálezu mají také užitečné vlastnosti jako sedativa, anxiolytika, antiagresivní činidla, protistresová činidla, muskulární protektanty a kardiovaskulární protektanty, a proto se také hodí pro ochranu teplokrevných živočichů, například při stresových situacích, například v průběhu období transportu apod. Kromě toho jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné jako ochranné látky před endotoxinových šokem a jako antidiaroidické látky.

Při léčení sloučeninami podle vynálezu se s výhodou používá farmaceutických přípravků na jejich bázi.

Při přípravě těchto farmaceutických přípravků se účinné množství konkrétně použité sloučeniny ve formě báze nebo adiční soli s kyselinou, která tvoří účinnou složku přípravku, mísí na homogenní směs s farmaceuticky vhodným nosičem. Použitý nosič může mít řadu různých forem v závislosti na typu přípravku, který je pro podávání požadován. Farmaceutické přípravky mají s výhodou podobu jednotkových dávkovacích forem, které jsou vhodné přednostně pro orální, rektální, perkutánní nebo parenterální podávání. Tak například při přípravě přípravků, vhodných pro orální podávání, se může používat jakýchkoliv obvyklých farmaceutických nosičů, jako jsou například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod., pokud mají tyto přípravky podobu orálních kapalných přípravků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, bubřidla apod., pokud mají mít tyto orální přípravky podobu prášků, pilulí, kapslí nebo tablet. Vzhledem ke snadnosti podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu. Při výrobě tablet a kapslí se přirozeně používá pevných farmaceutických nosičů. V parenterálních přípravcích obsahuje nosič obvykle sterilní vodu jako jedinou nebo jako převažující součást,

i když je možno používat i jiných přísad, například pro zvýšení rozpustnosti účinných látek. Při výrobě injekčních roztoků se může jako nosiče používat například roztoku soli, roztoku glukózy nebo jejich směsi. Také se mohou vyrábět injekční suspenze a v tomto případě se používá vhodných kapalných nosičů, suspenzních činidel apod. V případě přípravků, vhodných pro perkutánní podávání, obsahuje nosič obvykle činidlo, zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, popřípadě ve směsi s malými množstvími jakýchkoliv jiných vhodných přísad, které nemají podstatný škodlivý účinek na pokožku. Tyto přísady mohou usnadňovat podávání na pokožku a/nebo mohou usnadňovat přípravu těchto přípravků. Přípravky tohoto typu je možno podávat různými způsoby, například jako transdermální náplasti, místní nánosy nebo jako mazání.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se s výhodou připravují v jednotkové dávkovací formě, která usnadňuje podávání a dosažení rovnoměrných dávek. Pod pojmem jednotková dávkovací forma, jak se ho používá v tomto popisu a nárocích, se rozumějí fyzicky oddělené jednotky, které jsou vhodné jako jednotky dávkovací a které obsahují vždy předem určené množství účinné složky, vypočítané tak, aby se s ním dosáhlo požadovaného terapeutického účinku. Kromě toho obsahují tyto jednotky požadovaný farmaceutický nosič. Jako příklady takových jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně rýhovaných a potahovaných tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, čajové lžičky, polévkové lžice apod., a jejich oddělené násobky.

Při léčení psychotických chorob teplokrevných živočichů se pacientům systemicky podává farmakologicky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem. Odborníci v oboru léčení psychotických chorob mohou snadno určit toto účinné množství na základě výsledků zkoušek, uvedených dále. Za účinné množství se obvykle považuje množství v rozmezí od 0,01 do 4, přednostně od 0,04 do 2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Vynález je blíže vysvětlen v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod všemi díly díly hmotnostní. Teplota je udávána ve stupních Celsia.

Příklad provedení vynálezu

A. Příprava meziproductů

Příklad 1

K míchané směsi 65 dílů 1,3-difluorbenzenu, 130 dílů chloridu hlinitého a 195 dílů dichlormethanu se přikape roztok 95 dílů 1-acetyl-4-piperidinkarbonylchloridu v 65 dílech dichlormethanu za chlazení. Po skončení příkapu se směs 3 hodiny dále míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do směsi drceného ledu a kyseliny chlorovodíkové. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší, prefiltruje a odpaří. Získá se 48 dílů (36 %) 1-acetyl-4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidinu, jako zbytek (meziproduct 1).

Směs 48 dílů 1-acetyl-4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidinu a 180 dílů 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové se míchá a refluxuje po dobu 5 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozmíchá ve 2-propanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 39 dílů (83 %) hydrochloridu (2,4-difluorfenyl) (4-piperidyl)methanonu (meziprodukt 2).

Směs 12 dílů hydrochloridu (2,4-difluorfenyl) (4-piperidyl)methanonu, 12 dílů hydrochloridu hydroxylaminu a 120 dílů ethanolu se míchá při teplotě místnosti a ke vzniklé směsi se přidá 10,5 dílu N,N-diethylethanaminu. Výsledná směs se míchá a refluxuje 3 hodiny. Potom se směs ochladí a vysrážený produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 11 dílů (100 %) oximu (2,4-difluorfenyl) (4-piperidyl)methanonu (meziprodukt 3).

Směs 11 dílů oximu (2,4-difluorfenyl) (4-piperidyl)methanonu, 25 dílů hydroxidu draselného a 25 dílů vody se míchá a refluxuje po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí a extrahuje methylbenzenem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se nechá vykristalovat z petroletheru, čímž se získá 6,8 dílu 6-fluor-3-(4-piperidyl)-1,2-benzisoxazolu (meziprodukt 4).

Příklad 2

Směs 50 dílů 2-thiazolaminu, 76 dílů 3-acetyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanonu, 1,2 dílu koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 270 dílů methylbenzenu se míchá a refluxuje 2 hodiny za použití oddělovače vody. Reakční směs se ochladí a při teplotě 20 až 30 °C se k ní přidá 340 dílů fosforylchloridu. Vzniklá směs se pomalu zahřeje za míchání na 100 až 110 °C a v míchání se pokračuje 2 hodiny při této teplotě. Reakční směs se odpaří a zbytek se nalije do směsi rozdrceného ledu a hydroxidu amonného. Produkt se extrahuje trichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (objemově 95:5), jako elučního činidla. Ze spojených čistých frakcí se odpaří eluční činidlo. Zbytek se nechá vykristalovat ze směsi 2-propanolu a 1,1'-oxybisethanu. Získá se 36 dílů 6-(2-chlorethyl)-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-onu (meziprodukt 5).

Příklad 3

Směs 30 dílů 4-hydroxy-2-merkpto-6-methyl-pyrimidinethanolu, 25 dílů uhličitanu draselného, 270 dílů N,N-dimethylacetamidu a 75 dílů vody se míchá při teplotě místnosti a v průběhu míchání se k ní najednou přidá 36 dílů 1,3-dibrompropanu. Exotermickou reakcí teplota vzroste na 50 °C. Vzniklá směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří a ke zbytku se přidá voda. Pevný produkt se promyje vodou a za vakua vysuší při 100 °C. Získá se 21 dílů (58 %) 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyethyl)-8-methyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazin-6-onu o teplotě tání 155 °C (meziprodukt 6).

Postupuje se stejným způsobem za použití ekvivalentních množství příslušných výchozích látek. Při tom se získá 2,3-di-

hydro-6-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-on o teplotě tání 148,7 °C (meziprodukt 7).

Příklad 4

Směs 20 dílů 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyethyl)-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin-6-onu, 50 dílů kyseliny octové a 180 dílů 67% roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové se za míchání zahřeje na teplotu zpětného toku. V míchání při teplotě zpětného toku se pokračuje přes noc. Reakční směs se odpaří a pevný zbytek se trituruje ve 2-propanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 24 dílů (100 %) 7-(2-bromethyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin-6-onmonohydrobromidu o teplotě tání 215 °C (meziprodukt 8).

Za použití stejného postupu se z ekvivalentních množství příslušných výchozích látek připraví také 6-(2-bromethyl)-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-onmonohydrochlorid o teplotě tání 237,2 °C (meziprodukt 9).

B. Příprava konečných sloučenin

Příklad 5

Směs 5,3 dílu 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-onmonohydrochloridu, 4,4 dílu 6-fluor-3-(4-piperidyl)-1,2-benzisoxazolu, 8 dílů uhličitanu sodného 0,1 dílu jodidu draselného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě 85 až 90 °C. Po ochlazení se reakční směs nalije do vody. Produkt se odfiltruje a nechá vykrystalovat ze směsi N,N-dimethylformamidu a 2-propanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 3,8 dílu (46 %) 3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-onu o teplotě tání 170,0 °C (sloučenina 1).

Za použití stejného postupu se z ekvivalentních množství příslušných výchozích látek připraví také:

6-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-on o teplotě tání 165,1 °C (sloučenina 2);

3-/2-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on o teplotě tání 177,9 °C (sloučenina 3);

3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,7-dimethyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on o teplotě tání 186,9 °C (sloučenina 4);

3-/2-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on o teplotě tání 183,1 °C (sloučenina 5);

monohydroxid 3-/2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,4(1H,3H)-chinazolindionu o teplotě tání vyšší než 300 °C (za rozkladu) (sloučenina 6);

3-/2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on a teplotě tání 146,7 °C (sloučenina 7) a

3-/2-(4-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on o teplotě tání 213,1 °C (sloučenina 8).

Podobným způsobem se připraví:

3-/2-(4-(5-methoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on (sloučenina 9) a

3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on (sloučenina 10).

Příklad 6

Směsi 3,3 dílu 3-(2-chlorethyl)-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-onu,, 3,3dílu 6-fluor-3-(4-piperidyl)-1,2-benzisoxazolu, 8 dílů uhličitanu sodného, 1 dílu jodidu draselného a 120 dílů 4-methyl-2-pentanonu se míchá a refluxuje 3 hodiny. Reakční směs se ochladí, přidá se voda a rozdělí se vrstvy. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi tri-chlormethanu a methanolu (objemově 95:5), jako elučního činidla. Ze spojených čistých frakcí se odpaří eluční činidlo. Zbytek se nechá vykrytalovat z 4-methyl-2-pentanonu. Získá se 1,2 dílu (19 %) 3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-onu o teplotě tání 170,4 °C (sloučenina 11).

Příklad 7

Směs 6,75 dílu 3-(2-chlorethyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindionu, 6,6 dílu 6-fluor-3-(4-piperidyl)-1,2-benzisoxazolu, 10 dílů hydrogenuhličitanu sodného, 0,1 dílu jodidu draselného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá a zahřívá přes noc při 100 až 110 °C. Po ochlazení se reakční směs nalije do vody. Směs se promíchá a produkt se odfiltruje a nechá vykrytalovat z N,N-dimethylformamidu. Získá se 4,8 dílu (39 %) 3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,4(1H,3H)-chinazolindionu o teplotě tání 253,4 °C (sloučenina 12).

Příklad 8

Směs 7,4 dílu 6-(2-bromethyl)-3,7-dimethyl-5H-thiazolo/3,2-a/-pyrimidin-5-onmonohydrobromidu, 4,4 dílu 6-fluor-3-(4-piperidyl)-1,2-benzisoxazolu, 10 dílů uhličitanu sodného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při 80 až 85 °C. Po ochlazení se reakční směs nalije do vody. Produkt se odfiltruje a pře-

čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (objemově 95:5), jako elučního činidla. Ze spojených čistých frakcí se odstraní eluční činidlo. Ke zbytku se přidá 2-propanol. Produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 5,3 dílu (62 %) 6-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/3,7-dimethyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-onu o teplotě tání 231,0 °C (sloučenina 13).

Podobným způsobem se také připraví:

6-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-on o teplotě tání 135,0 °C (sloučenina 14);

7-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin-6-on o teplotě tání 169,3 °C (sloučenina 15);

6-/2-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-on o teplotě tání 154,5 °C (sloučenina 16);

3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on (sloučenina 17) a

3-/2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl/-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-chinazolinon (sloučenina 18).

C. Farmakologické příklady

Účinnost sloučenin podle vynálezu jako psychotických činidel dokládají experimentální data, zjištěná při alespoň jednom ze dvou zkušebních postupů, uvedených dále. Těmito postupy jsou kombinovaná apomorfin-tryptamin-noradrenalinová zkouška na krysách a apomorfinová zkouška na psech. Zkoušky se provádějí dále popsaným experimentálním postupem a naměřená data jsou souhrnně uvedena v tabulce 1.

Příklad 9

Kombinovaný apomorfinový (APO)-, tryptaminový (TRY)- a nor-adrenalinový (NOR) test na krysách

Jako zkušebních zvířat se při této zkoušce použije dospělých samců krysy Wistar o hmotnosti 240±10 g. Zvířata se nechají hladovět přes noc a potom se jim subkutánně v dávce 1 ml na 100 g podá vodný roztok zkoušené sloučeniny (čas podání je považován za čas 0). Ihned nato se zvířata umístí do izolovaných pozorovacích klecí. Po 30 minutách (čas = 30 minut) se krysám intravenózně podá hydrochlorid apomorfinu (APO) v dávce 1,25 mg/kg tělesné hmotnosti a u zvířat se po dobu 1 hodiny zjišťuje přítomnost nebo nepřítomnost příznaků, vyvolaných apomorfinem, kterými jsou psychomotorický nekli a stereotypní žvýkání. Na konci tohoto jednohodinového období (čas = 90 minut) se stejným zvířatům intravenózně podá tryptamin (TRY) v dávce 40 mg/kg tělesné hmotnosti a sleduje se typický oboustranný tonický záchvat, vyvolaný trypt-

aminem. Dvě hodiny po podání zkoušené sloučeniny (čas = 120 minut) se zvířatům podá provokační dávka 1,25 mg/kg nor-adrenalinu (intravenózně) a po 60 minutách se zjišťuje případná mortalita.

V tabulce I jsou uvedeny hodnoty ED_{50} různých zkoušených sloučenin. Hodnota ED_{50} je definována jako dávka zkoušené sloučeniny, kterou se 50 % zvířat uchrání před příznaky, vyvolanými apomorfinem, tryptaminem nebo nor-adrenalinem.

Apomorfinový test na psech (APO-pes)

Zkušební metoda je popsána v P.A.J.Jansenn a C.J.E. Niemegeers v *Arzneim.-Forsch (Drug Res.)*, 9, 765-767 (1959). Sloučeniny, uvedené v tabulce I, se podávají subkutánně psům beagle v různé dávce a po jedné hodině se zvířatům podá jako provokační dávka standardní množství 0,31 mg/kg tělesné hmotnosti (subkutánně) apomorfinu.

V tabulce I jsou uvedeny hodnoty ED_{50} různých zkoušených sloučenin. Hodnoty ED_{50} jsou definovány jako dávky zkoušené sloučeniny, kterou se 50 % zvířat ochrání před emesí.

Sloučeniny, uvedené v tabulce I, neomezují rozsah nárokové ochrany a slouží pouze pro ilustraci farmakologické účinnosti, kterou se vyznačují všechny sloučeniny, spadající do rozsahu obecného vzorce I.

Tabulka I

Slouč. č.	ED_{50} (APO) krysa (mg/kg) s.c.	ED_{50} (TRY) krysa (mg/kg) s.c.	ED_{50} (NOR) krysa (mg/kg) s.c.	ED_{50} (APO) pes (mg/kg) s.c. trvání
1	0,08	0,08	0,16	1h 0,008 2h 0,005 4h 0,015 8h 0,018 16h 0,02
2	0,02	0,005	0,31	1h 0,004 4h 0,008 16h 0,16
11	0,02	0,01	0,16	1h 0,015 4h 0,03
13	0,02	0,02	0,08	1h 0,015 4h 0,06
14	0,02	0,005	0,31	1h 0,004 4h 0,004
15	0,08	0,01	0,31	1h 0,015 4h 0,06

D. Příklady přípravků

Následující přípravky jsou uvedeny jako typické příklady farmaceutických přípravků v jednotkové dávkovací formě, které jsou vhodné pro systemické podávání zvířatům a lidem.

Pod pojmem účinná složka se v těchto příkladech rozumí sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.

Příklad 10

Orální kapky

500 g účinné složky se rozpustí v 0,5 litru 2-hydroxypropa-
nové kyseliny a 1,5 litru polyethylenglykolu při teplotě 60 až
80 °C. Po ochlazení na 30 až 40 °C se přidá 35 l polyethylengly-
kolu a směs se dobře promíchá. Potom se přidá roztok 1 750 g sod-
né soli sacharinu ve 2,5 l přečištěné vody a v průběhu míchání se
přidá 2,5 l kakaové příchuti a polyethylenglykol q. s. do celko-
vého objemu 50 litrů. Získá se roztok pro orální kapky, obsahují-
cí 10 mg/ml účinné složky. Výsledný roztok se naplní do vhodných
nádob.

Příklad 11

Orální roztok

9 g methyl 4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl 4-hydroxybenzoátu
se rozpustí ve 4 l vroucí přečištěné vody. Ve 3 l tohoto roztoku
se rozpustí nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a potom
20 g účinné složky. Vzniklý roztok se smíchá se zbývajícím částí
prvního roztoku a ke směsi se přidá 12 l 1,2,3-propantriolu
a 3 l 70% roztoku sorbitolu. V 0,5 l vody se rozpustí 40 g sodné
soli sacharinu a k roztoku se přidá 2 ml malinové a 2 ml angre-
štové esence. Výsledný roztok se smíchá s prvním roztokem a přidá
se voda q. s. do objemu 20 litrů. Získá se orální roztok, obsahu-
jící 20 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok
se naplní do vhodných nádob.

Příklad 12

Kapsle

20 g účinné složky, 6 g natriumlaurylsulfátu, 56 g škrobu,
56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearanu
hořečnatého se spolu intenzivně promíchá. Výslednou směsí se na-
plní 1 000 vhodných kapslí z tvrzené želatiny, z nichž každá ob-
sahuje 20 mg účinné složky.

Příklad 13

Potahové tablety - příprava jader tablet

Směs 100 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se spolu dobře promísí a potom zvlhčí roztokem 5 g natriumdodecylsulfátu a 10 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon - K 90^(R)) v asi 200 ml vody. Navlhčená prášková směs se prosije, vysuší a znovu prosije. Potom se přidá 100 g mikrokrytalické celulózy Avicel^(R) a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje (Sterotex^(R)). Výsledná směs se dobře promísí a lisováním zpracuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky.

Potahované tablety - potahování

K roztoku 10 g methylcelulózy (Methocel 60 HG^(R)) v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá roztok 5 g ethylcelulózy (Ethocel 22 cps^(R)) ve 150 ml dichlormethanu. Potom se přidá 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. Roztaví se 10 g polyethylenglykolu a tavenina se rozpustí v 75 ml dichlormethanu. Druhý roztok se přidá k prvnímu a potom se ke směsi přidá 2,5 g oktaedekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barvivové suspenze (Opasspray K-1-2109^(R)) a výsledná směs se homogenizuje. Jádra tablet se v potahovacím zařízení potáhnou vzniklou směsí.

Příklad 14

Injekční roztok

1,8 g methyl 4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí asi v 0,5 l vroucí vody pro injekce. Po ochlazení na asi 50 °C se za míchání přidá 4 g kyseliny mléčné, 0,05 g propylenglykolu a 4 g účinné složky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu voda pro injekce do objemu 1 litru. Získá se roztok, obsahující 4 mg účinné složky v 1 mililitru. Roztok se sterilizuje filtrací (USP XVII str. 811) a naplní do sterilních zásobníků.

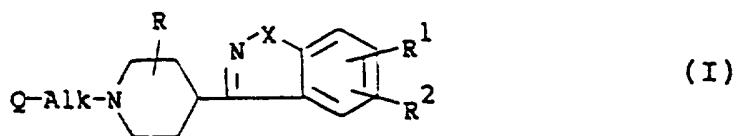
Příklad 15

Čípky

3 g účinné složky se rozpustí v roztoku 3 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny ve 25 ml polyethylenglykolu 400. Odděleně se spolu roztaví 12 g povrchově aktivní látky (SPAN^(R)) a triglyceridu (Witepsol 555^(R)) q.s. ad 300 g. Vzniklá tavenina se dobře promísí a přidá k roztoku, popsanému výše. Výsledná směs se při teplotě 37 až 38 °C nalije do forem. Tím se získá 100 čípků, z nichž každý obsahuje 30 mg účinné složky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 1,2-Benzazoly obecného vzorce I



kde

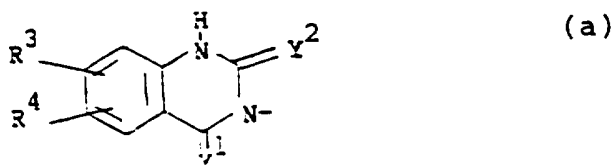
R představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R¹ a R² představuje nezávisle vždy substituent, zvolený ze souboru, zahrnujícího vodík, halogen, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X představuje kyslík nebo síru;

Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

Q představuje zbytek obecného vzorce (a)



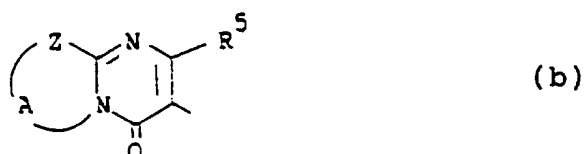
kde

Y¹ a Y² nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru;

R³ představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-methylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)amino skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, alkylkarbonylamino skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, fenylmethoxyskupinu a azidoskupinu;

R⁴ představuje vodík nebo halogen;

nebo zbytek obecného vzorce (b)



kde

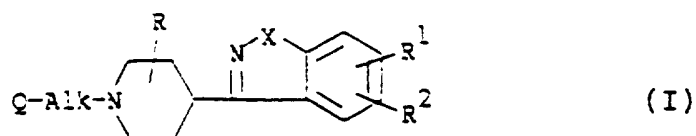
- R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- Z představuje skupinu vzorce $-S-$, $-CH_2-$ nebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a
- A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík, halogen, aminoskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

2. 1,2-Benzazoly obecného vzorce I podle nároku 1, kde R představuje vodík; R^1 představuje vodík nebo halogen; R^2 představuje vodík; X představuje kyslík nebo síru; Alk představuje alkan-diylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Q představuje zbytek obecného vzorce (a), uvedeného v nároku 1, kde Y^1 a Y^2 nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru; R^3 představuje vodík; a R^4 představuje vodík; nebo Q představuje zbytek obecného vzorce (b), uvedeného v nároku 1, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; Z představuje skupinu vzorce $-S-$, $-CH_2-$ nebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík, halogen, aminoskupinu nebo alkylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
3. 1,2-Benzazoly podle nároku 1, obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R^3 představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo azidoskupinu a R^4 představuje vodík; nebo kde Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
4. 1,2-Benzazoly podle nároku 3, obecného vzorce I, kde R představuje vodík, R^1 představuje vodík nebo halogen a R^2 představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
5. 1,2-Benzazoly podle nároku 4, obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R^3 představuje vodík,

halogen nebo methylskupinu a Y^1 představuje kyslík; nebo kde Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde -Z-A- představuje zbytek vzorce -S-CH₂-CH₂-; -S-(CH₂)₃-; -S-CR⁸=CR⁹-; kde R⁸ a R⁹ představuje vždy nezávisle vodík nebo methylskupinu; -CH=CH-CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu; nebo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

6. 1,2-Benzazoly podle nároku 5, obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík a R² představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu.
7. 1,2-Benzazoly podle nároku 1, zvolené ze souboru, zahrnujícího 3-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl]-6,-7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on a 3-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.
8. Farmaceutický prostředek pro léčení psychotických chorob, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kromě inertního nosiče obsahuje jako účinnou složku farmaceuticky účinné množství 1,2-benzazolu podle nároku 1 obecného vzorce I



kde

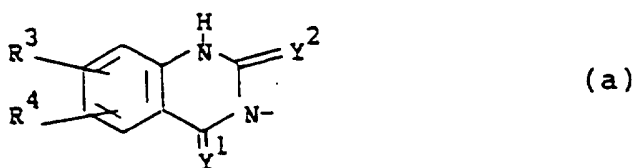
R představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R¹ a R² představuje nezávisle vždy substituent, zvolený ze souboru, zahrnujícího vodík, halogen, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X představuje kyslík nebo síru;

Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

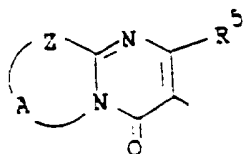
Q představuje zbytek obecného vzorce (a)



kde

Y¹ a Y² nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru;

- R^3 představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinu, mono- a di-(alkyl)aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, fenylmethoxyskupinu a azidoskupinu;
- R^4 představuje vodík nebo halogen;
- nebo zbytek obecného vzorce (b)



(b)

kde

- R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- Z představuje skupinu vzorce $-S-$, $-CH_2-$ nebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a
- A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík, halogen, aminoskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že kromě inertního nosiče obsahuje jako účinnou složku farmaceuticky účinné množství 1,2-benzazolu podle nároku 2 obecného vzorce I, kde R představuje vodík; R^1 představuje vodík nebo halogen; R^2 představuje vodík; X představuje kyslík nebo síru; Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Q představuje zbytek obecného vzorce (a), uvedeného v nároku 1, kde Y^1 a Y^2 nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru; R^3 představuje vodík; a R^4 představuje vodík; nebo Q představuje zbytek obecného vzorce (b), uvedeného v nároku 1, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; Z představuje skupinu vzorce $-S-$, $-CH_2-$ nebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík, halo-

gen, aminoskupinu nebo alkylskupinu; nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 1,2-benzazol podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R^3 představuje vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo azidoskupinu a R^4 představuje vodík; nebo kde Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a A představuje dvojmocný zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 1,2-benzazol podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje vodík, R^1 představuje vodík nebo halogen a R^2 představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 1,2-benzazol podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Q představuje zbytek obecného vzorce (a), kde R^3 představuje vodík, halogen nebo methylskupinu a Y^1 představuje kyslík; nebo kde Q představuje zbytek obecného vzorce (b), kde -Z-A- představuje zbytek vzorce $-S-CH_2-CH_2-$; $-S-(CH_2)_3-$; $-S-CR^8=CR^9-$; kde R^8 a R^9 představuje vždy nezávisle vodík nebo methylskupinu; $-CH=CH-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu; nebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.
13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 1,2-benzazol podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík a R^2 představuje vodík, halogen, hydroxyskupinu nebo methoxy skupinu.
14. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 1,2-benzazol, zvolený ze souboru, zahrnujícího 3-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on a 3-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidyl)ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.

Konec dokumentu
