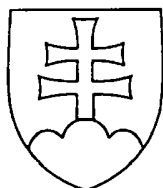


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 24. 11. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 199 56 791.3
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 25. 11. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 12/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP00/11734
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO01/38316

(11), (21) Číslo dokumentu:

694-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D413/04,
C07D263/48,
C07D213/81,
C07D213/82,
C07D333/38,
C07D307/68,
A61K 31/422,
A61P 25/00

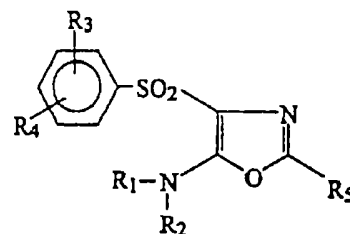
(71) Prihlasovateľ: Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca: Gericke Rolf, Dr., Med, Chem, HK, Seeheim, DE;
Böttcher Henning, Dr., Darmstadt, DE;
Gassen Michael, Dr., Griesheim, DE;
Greiner Hartmut, Dr., Weiterstadt, DE;

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

(54) Názov: Derivát sulfonyloxazolamínu, spôsob jeho prípravy, jeho použitia a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

(57) Anotácia:
Derivát sulfonyloxazolamínu všeobecného vzorca (I), kde znamená R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, C_3 -8cykloalkyl, $-(CH_2)_n-R^7$, $-(CH_2)_n-O-R^6$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR^6$, $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$ alebo C_2 -6alkenyl, alebo R^1 a R^2 spoločne monocyklickú nasýtenú heterocyklickú skupinu s 1 až 2 atómami dusíka, kyslíka a/lebo síry, R^3 , R^4 vždy od sebanzávisle atóm vodíka, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$, R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s 1 alebo s 2 atómami dusíka, kyslíka a/lebo síry, ktorá je prípadne monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$, R^6 C_{1-6} alkyl, R^7 skupinu R^3 -a/lebo R^4 -substituovaný fenyl, n 0 až 2, a jeho fyziologicky prijateľné soli alebo solváty, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, najmä na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, ktorý ho obsahuje.



(I)

01-1123-02-Ma

Derivát sulfonyloxazolamínu, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov sulfonyloxazolamínov všeobecného vzorca I, ich použitia ako liečiv, spôsobu ich prípravy, medziproduktov pre túto prípravu a spôsobu prípravy týchto medziproduktov.

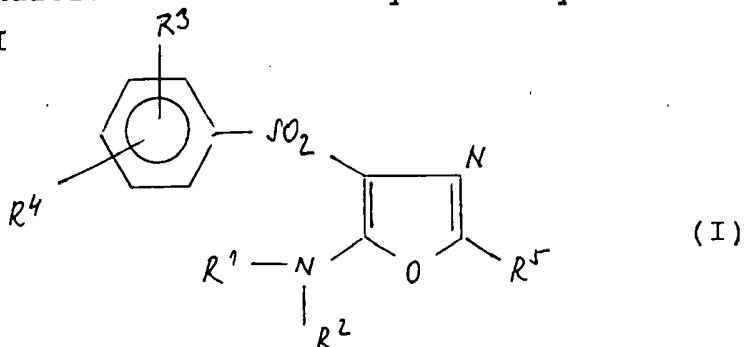
Doterajší stav techniky

Určité deriváty sulfonyloxazolamínov sú známe z rôznych predchádzajúcich publikácií : V.A. Chervonyi a kol., Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) 57(4), str. 415 až 418, 1991, V.A. Chervonyi a kol., Zh. prg. Khim. 24(2), str. 453 až 454, 1988 (zodpovedá V.A. Chervonyi a kol., J. Org. Chem. USSR, (anglický preklad) 24, str. 401, 1988) popisuje napríklad spôsob prípravy 4-tolyl-sulfonyl-5-dimetylamino-2-fenyl-1,3-oxazol.

Úlohou vynálezu je vyhľadať nové sulfonyloxazolamíny s hodnotnými vlastnosťami. Osobitne je úlohou vynálezu vyhľadať farmakologicky účinné sulfonyloxazolamíny.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú deriváty sulfonyloxazolamínov všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1, R^2 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu cykloalkyl-
lovú s 3 až 8 atómami uhlíku, skupinu, $-(CH_2)_n-R^7$,
 $-(CH_2)_n-O-R^6$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR^6$, $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$
alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíku, alebo

R^1 a R^2 spoločne monocyklickú nasýtenú heterocyklickú skupinu s
jeden až dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry,

R^3, R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 ,
 $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú
heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami
dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípade
monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 ,
 $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku,

R^7 skupinu R^3 - a/lebo R^4 - substituovanú fenylovou skupinu,

n 0 až 2,

a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

S prekvapením sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca
I a ich farmakologicky účinné soli pri dobrej znášanlivosti
majú prekvapivú selektívnu afinitu k 5-HT₆ receptorom a sú
preto 5-HT₆ receptorovými ligandami. Vykazujú 5-HT₆
antagonistické alebo 5-HT₆ agonistické pôsobenie.

Receptory 5-HT₆ tvoria podrodinu 5-HT receptorov. Neuroprenášač 5-hydroxytryptamín (5-HT), známy tiež ako serotonín, je významným regulačným neuroprenášačom v mozgu, a jeho pôsobenie je podporované rodinou receptorov, ktoré podľa doterajších poznatkov obsahujú 13 G-proteín kopulované receptormi a iontový kanál. Skupina s G-proteínom kopulovaných receptorov zahŕňa tiež 5-HT₆ receptory. Niektoré reprezentatívne boli klonované a do určitej miery histologicky a biochemicky preskúvané (napríklad Kohen a kol., J. Neurochem. 66, str. 47 až 56, 1996; Ruat a kol., 1993, str. 268 až 276, 1993).

Najväčšia hustota serotonínových 5-HT₆ receptorov v mozgu je v tuberculum olfactorium, v nucleus accumbens, v striatu, v gyrus dentatus a v CA1-3 regionoch hippocampu. Tieto regióny sa podieľajú v osobitnej miere na psychiatrických ochoreniach, ako sú schizofrénia a depresia. Z pokusov na zvieratách je však známe, že podanie 5-HT₆-antisenzoligonukleotídov vyvoláva syndróm chovania, ktorý zodpovedá dopamínovým agonistom. Okrem toho je hyperaktivita dopamínového neuroprenášačového systému pri schizofrénii (dopamínová hypotéza schizofrénie) patofyziologicky zaistená. Doložená je však dysfunkcia dopamínového systému pri rôznych formách ochorenia depresiami. Z etablovaných avšak tiež z novších terapeutík, ktoré sa používajú na ošetrovanie týchto psychiatrických chorôb v klinickej praxi, sa mnohé viažu na 5-HT₆ receptor. Osobitne sa pripomínajú atypické neuroleptiká (napríklad clozapín) a tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín).

Okrem toho sa pri pokusoch na zvieratách zistilo, že 5-HT₆ receptory v mozgu riadi cholinergický neuroprenos. Cholinergiká sa používajú pri poruchách pamäti a tiež pri Alzheimerovej chorobe.

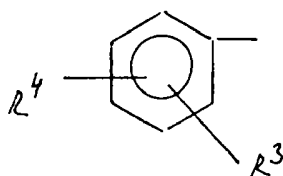
Z týchto dôvodov sa môže uznať účasť 5-HT₆ receptorov na psychiatrických a neurologických chorobách, ako osobitne na schizofrénii, depresii a Alzheimerovej chorobe.

Preto sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli vhodné ako terapeuticky účinné látky na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodné soli alebo solváty sa hodia osobitne na ošetrovanie psychóz, schizofrénie, maniakálnej depresie (B.L.Roth a kol., J. Pharmacol, Exp. Ther. 268, str. 1403 až 1410, 1994), depresií (D.R. Sibley a kol., Mol. Pharmacol 43, str. 320 až 327, 1993), neurologických porúch (A. Bourson a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, str. 173 až 180, 1995), porúch pamäti, Parkinsonovej choroby, amyotrofnej laterálnej sklerózy, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby (A.J. Sleight a kol., Neurotransmitters 11, str. 1 až 5, 1995), bulímie, anorexie nervosa alebo iných porúch prijímania potravy, nutkavého chovania alebo predmenštruačného syndrómu.

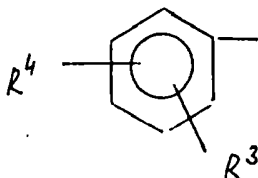
Solvátmi zlúčenín všeobecného vzorca I sa chápu adukty molekúl "inertných" rozpúšťadiel na zlúčeninu všeobecného vzorca I, ktoré sa vytvárajú pôsobením ich vzájomnej príťažlivej sily. Ako solváty sa príkladne uvádzajú monohydráty, dihydráty alebo alkoholáty.

Ak sa niektoré zvyšky v zlúčenine vyskytujú niekoľkokrát, sú tieto zvyšky rovnaké alebo rôzne, to znamená, že sú na sebe nezávislé.

R³ a R⁴ znamenajú s výhodou na sebe nezávisle skupinu metylovú, metoxyskupinu, atóm chlóru a brómu alebo atóm vodíku.



znamená s výhodou skupinu fenylovú, o-, m- alebo p-metylfenylovú, o-, m- alebo p-etylfenylovú, o-, m- alebo p-propylfenylovú, o-, m- alebo p-izopropylfenylovú, o-, m- alebo p-terc-butyľfenylovú, o-, m- alebo p-aminofenylovú, o-, m- alebo p-N,N-dimetylaminofenylovú, o-, m- alebo p-nitrofenylovú, o-, m- alebo p-hydroxyfenylovú, o-, m- alebo p-metoxýfenylovú, o-, m- alebo p-etoxýfenylovú, o-, m- alebo p-trifluórmetyľfenylovú, o-, m- alebo p-fluórfenylovú, o-, m- p-chlórfenylovú, o-, m- alebo p-brómfenylovú, ďalej s výhodou skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetyľfenylovú, skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dihydroxyfenylovú, skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-difluórfenylovú, skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dichlórfenylovú, skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dibrómfenylovú, skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxýfenylovú. Osobitne s výhodou znamená



skupinu fenalovú, o- alebo p-metylfenylovú, o- alebo p-chlórfenylovú, p-brómfenylovú, p-metoxýfenylovú alebo 2,4-dichlórfenylovú.

Symbol Hal znamená s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Skupiny R^1 a R^2 vytvárajú poprípade spoločne monocyklickú nasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným až dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry. Taká heterocyklická skupina je s výhodou skupina tetrahydro-2-furylová, tetrahydro-3-furylová,

1,3-dioxolan-4-ylová, tetrahydro-2-tienylová, tetrahydro-3-tienylová, 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylová, tetrahydro-1-, -2- alebo 4-imidazolylová, tetrahydro-1-, -3- alebo -4-pyrazolylová, 1-, 2-, 3- alebo 4-piperidinylová, 1-, 2-, 3- alebo 4-perhydroazepinylová, 2-, 3- alebo 4-morfolinylová, tetrahydro-2-, -3- alebo -4-pyranylová, 1,4-dioxanylová, 1,3-dioxan-2-, -4- alebo -5-ylová, hexahydro-1-, -3- alebo -4-pyridazinylová, hexahydro-1-, -2-, -4- alebo -5-pyrimidinylová alebo 1-, 2- alebo 3-piperazinylová. Osobitne s výhodou znamená R^1 a R^2 spoločne skupinu 1-piperidinylovú alebo 4-morfolinylovú.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíku. Ďalej sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^2 skupinu R^6 . Navyše sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a/lebo R^4 atóm vodíku. Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^5 skupinu 2-furylovú, 2-tienylovú alebo 3- alebo 4-pyridylovú.

Skupina R^6 môže byť lineárna alebo rozvetvená a má 1 až 6 atómov uhlíku, s výhodou 1, 2, 3 alebo 4 atómy uhlíku. S výhodou znamená R^6 skupinu metylovú, ďalej etylovú, propylovú, butylovú, izo-butylovú, sek-butylovú alebo terc-butylovú, ďalej tiež skupinu pentylovú, 1-, 2- alebo 3-metylbutylovú, 1,1- 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylovú, 1-etylpropylovú alebo hexylovú. Osobitne s výhodou znamená R^6 skupinu metylovú.

Alkenylová skupina sa chápe najmä skupina alylová, 2- alebo 3-butenylová, izobutenylová, sek-butenylová, ďalej s výhodou skupina 4-pentenyllová, izo-pentenyllová alebo 5-hexenylová. S výhodou znamená alkenyl skupinu alylovú.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyslinou prevádzať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou

ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a nasledovným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogénvodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické, jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfonové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina formiová, octová, propionová, pivalová, dietyloctová, malonová, jantárová, pimelová, fumarová, aleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfonová, etánsulfonová, p-toluénsulfonová, naftalénmonosulfonová a naftaléndisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli z fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať k izolácii a/lebo k čisteniu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na výrobu liečiv najmä na výrobu antikonvulzantov, nootropík, liečiv proti zápalom, neuroprotektantov a liečiv chrániacich mozog a na výrobu liečiv na ošetrovanie schizofrénie, depresie, patalogických stavov úzkosti, epilepsie, patologických porúch pamäti, Alzheimerovej choroby, neurologických porúch, amyotrofnej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby, porúch gastrointestinálneho traktu, funkčnej gastropatie, dráždivého črevného syndrómu, bulímie, anorexie nervosa, nutkavého chovania (kompulzívneho nutkavého chovania OCD), predmenštruačného syndrómu, migrény, odvykania drog, porúch spánku a/lebo ošetrovania chorôb hlavy a chrbtice.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach približne 1 až 500 mg, najmä 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí na najrôznejších faktoroch, napríklad na účinnosti určitej použitej zlúčeniny, na veku, telesnej hmotnosti, všeobecnom zdravotnom stave, pohlaví, strave, na okamihu a ceste podania, na rýchlosti vylučovania, na kombinácii liečiv a na závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa tiež môžu používať ako pesticídy.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ alebo solvát a poprípadе nosiča a/lebo excipienty.

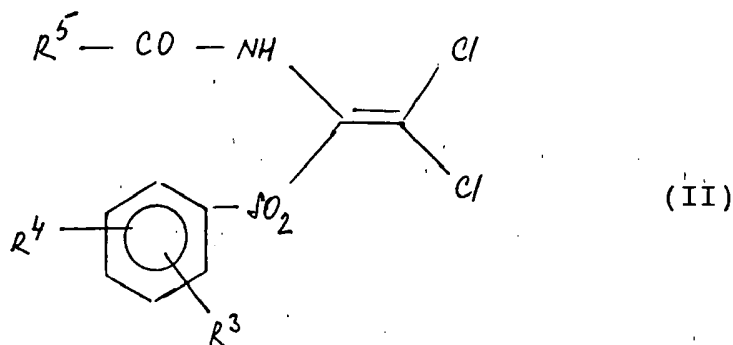
Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečiva v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerintriacetát, želatína, uhlohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, dražé, kapsule, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čípky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných

prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilovať a/lebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú kĺzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/lebo zmáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, pufre, farbivá, chuťové prísady a/lebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Ako zlúčeniny podľa vynálezu, terapeuticky účinné zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty a na použitie zlúčenín podľa vynálezu alebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty ako terapeuticky účinné zlúčeniny alebo na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie porúch centrálného nervového systému sa hodia všetky výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorých jednotlivé symboly majú vyššie uvedený výhodný význam.

Spôsob prípravý zlúčenín všeobecného vzorca I pozostáva podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať R^1R^2NH so zlúčeninou všeobecného vzorca II alebo III.

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca II



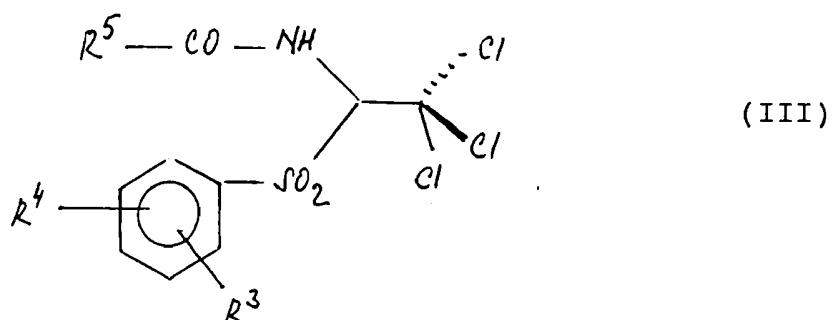
kde znamená

R^3 , R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku.

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca III



kde znamená

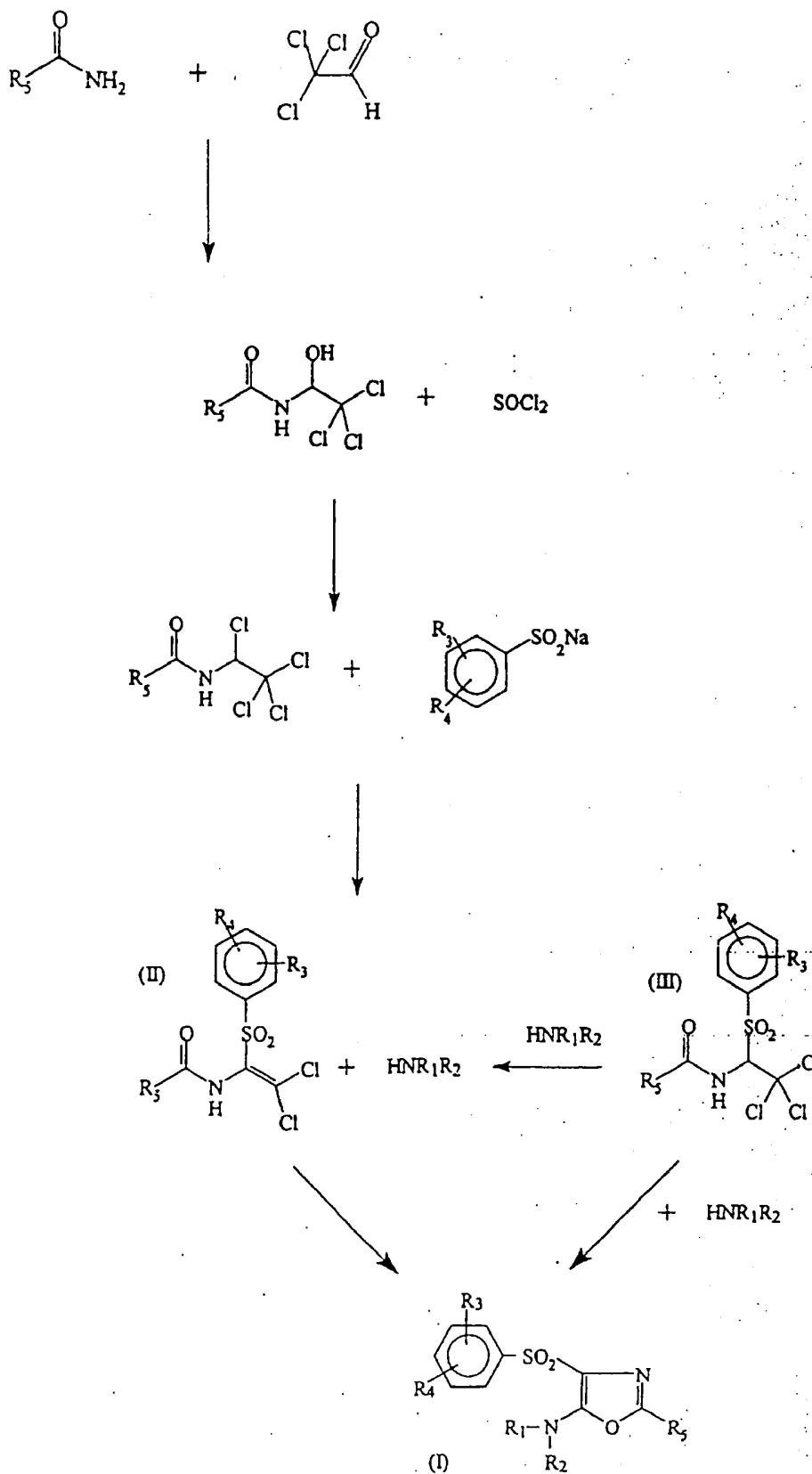
R^3 , R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu syntetizovať podľa nasledujúcej schémy (V.A. Chervonyi a kol., Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) 57/4 str. 415 až 418, 1991 : V.A. Chervonyi a kol., Zh. Org. Khim. 24(2), str. 453 až 454, 1988 (zodpovedá V.A.

Chervonyi a kol., J. Org. Chem. USSR (angl. preklad) 24, str. 401, 1988); F. Weygand a kol., Chem. Ber. 99, str. 1944 až 1956, 1966; H. Bohme a kol., Arch. Pharmaz. 294, str. 307 až 311, 1961; A.N. Meldrum a G.M. Vad, J. Indian. Chem. Soc. 13, str. 117 až 118, 1936; D.Z. Barczynski a Z. Eckstein, Przem Chem. 57, str. 176 až 177, 1978; F. Kasper a H. Bottiger, Z. Chem. 27, str. 710 až 71, 1987).

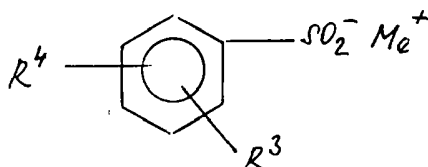


Podľa uvedenej schémy reaguje amín všeobecného vzorca $R^5\text{CONH}_2$ s chloralom za získania "aldehydamonía", ktoré reaguje s tionylchloridom za vzniku zodpovedajúceho tetrachlóretylderivátu, ktorý sa necháva reagovať so substituovaným alebo nesubstituovaným benzensulfinátom sodným. Získa sa zlúčenina všeobecného vzorca II alebo III. Obidve zlúčeniny všeobecného vzorca II a III reagujú s amínom všeobecného vzorca $R^1R^2\text{NH}$ za cyklizácie na sulfonyloxazolamíny všeobecného vzorca I.

Výhodné reakčné podmienky tohoto reakčného sledu sú známe z literatúry (V.A. Chervonyi a kol., Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) 57/4 str. 415 až 418, 1991; V.A. Chervonyi a kol., Zh. Org. Khim. 24(2), str. 453 až 454, 1988 (zodpovedá V.A. Chervonyi a kol., J. Org. Chem. USSR (angl. preklad) 24, str. 401, 1988) alebo zo štandardných publikácií (napríklad Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, nakladateľstvo Georg Thieme Stuttgart). Môžu sa použiť taktiež o sebe známe varianty takých spôsobov, ktoré tu nie sú podrobnejšie popísané.

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II, pričom

- a) sa pridáva zlúčenina všeobecného vzorca $R^5\text{-CONH}_2$ do chloralu,
- b) produkt zo stupňa a) sa chloruje tionylchloridom,
- c) produkt zo stupňa b) sa nechá reagovať so soľou alkalického kovu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

kde R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam a Me^+ znamená kationt alkalického kovu, s výhodou Na^+ .

Vynález bližšie objasňujú nijako však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Percentá, pokiaľ nie je inak uvedené, sú chápané hmotnostne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava (4-fenylsulfonyl)-2-pyridín-3-yl-oxazol-5-yl)metylamínu

N-(1-fenylsulfonyl-2,2-dichlórvinyl)nikotínamid (0,4 g, 1,120 mmol) sa rozpustí v tetrahydrofuráne, zmieša sa s metylamínom (2,607 ml, 2M v tetrahydrofuráne, 4,480 mmol) a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Výsledná zrazenina sa odfiltruje za odsávania a vyhodí sa, matečný lúh sa skoncentruje na rotačnej odparke a zvyšok vykryštalizuje za použitia malého množstva izopropanolu, odfiltruje sa za odsávania a vysuší sa na vzduchu. Teplota topenia 191° až 193° C za rozkladu.

Príklad 2

Príprava (4-fenylsulfonyl-2-tiofen-2-yloxazol-5-yl)benzylamínu

N-(1-fenylsulfonyl-2,2,2-trichlóretyl)tiofen-2-karboxamid (0,4 g, 1,003 mmol) sa rozpustí v tetrahydrofuráne, zmieša sa s benzylamínom (0,428 g, 4,012 mmol) a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Výsledná zrazenina sa odfiltruje za odsávania a vyhodí sa, matečný lúh sa skoncentruje na rotačnej odparke a zvyšok vykryštalizuje v 15 ml petroléteru, odfiltruje sa za odsávania filtrom a vysuší sa na vzduchu. Teplota topenia 137° až 139° C.

Príklad 3

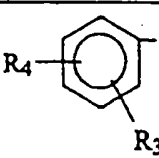
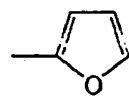
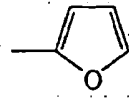
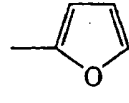
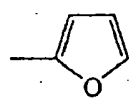
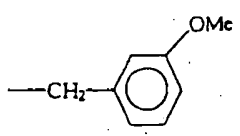
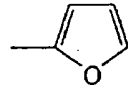
Príprava 1-(4-fenylsulfonyl-2-o-tolyloxazol-5-yl)piperazín-hydrochloridu.

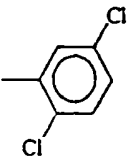
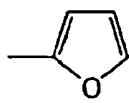
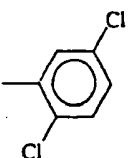
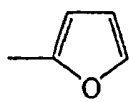
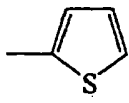
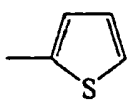
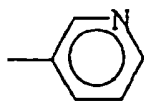
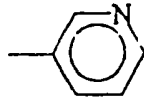
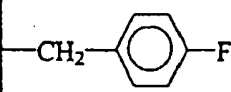
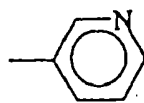
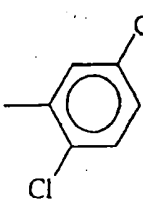
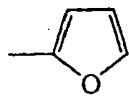
1-(4-fenylsulfonyl-2-o-tolyloxazol-5-yl)piperazin (0,2 g, 01,556 mmol) sa rozpustí v zmesi tetrahydrofuráne (15 ml) a metanolu (15 ml), zmieša sa s metanolovou kyselinou chlorovodíkovou (2 ml) za izbovej teploty a mieša sa jednu hodinu. Vyzrážané kryštály sa odfiltrujú za odsávania, premyjú sa malým množstvom tetrahydrofuránu a vysuší sa na vzduchu. teplota topenia : 239° až 240° C za rozkladu.

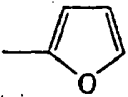
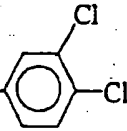
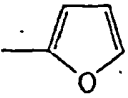
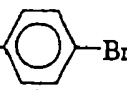
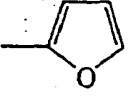
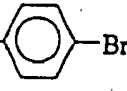
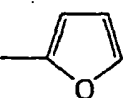
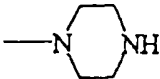
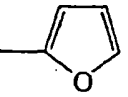
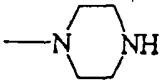
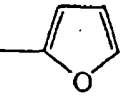
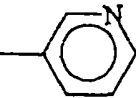
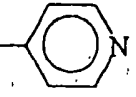
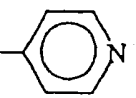
Príklady 4 až 40

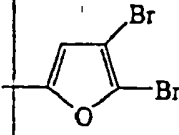
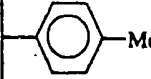
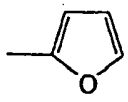
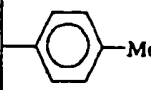
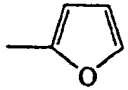
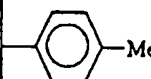
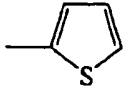
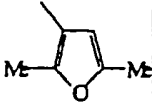
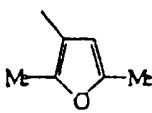
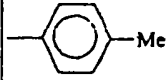
Nasledujúce zlúčeniny uvedené v tabuľke, sa pripravujú podobne. Jednotlivé skratky majú tento význam :

Me : metyl, Et :etyl, Ph : fenyl, dec : za rozkladu

Příklad	R ₁	R ₂		R ₅	Teplota tání [°C]
4	Me	H	Ph		157-158 (dec.)
5	-(CH ₂) ₃ -OMe	H	Ph		110-111
6		H	Ph		123-124
7	Ph	H	Ph		157-158 (dec.)
8		H	Ph		129-132

9	Me	H			155-157
10	-CH ₂ Ph	H			174-175
11	Me	H	Ph		183°C (dec.)
12	-CH ₂ Ph	H	Ph		(124) 137-139
13	Me	H	Ph		191-193 (dec.)
14	-CH ₂ Ph	H	Ph		182-183
15		H	Ph		175.5-180.5
16	Et	H			146.5-147.5

17	Et	H	Ph		153-153.5
18	Me	H			167-168
19	Me	H			184 (dec.)
20	Et	H			181 (dec.)
30			Ph		130-131
30 (HCl salt)			Ph		239-240 (dec.)
31	Et	H	Ph		179.5-180.5
32	Me	H	Ph		225 (dec.)
33	Et	H	Ph		200-201

34	Me	H	Ph		207 (dec.)
35	Me	H			165-166
36	Et	H			172.5-173.5
37	Me	H			183-184 (dec.)
38	Me	H	Ph		164-165 (dec.)
39	Et	H	Ph		177-178 (dec.)
40	Me	H	Ph		163 (dec.)

Príklad 41

Stanovenie afinity

Väzba zlúčenín všeobecného vzorca I na receptory 5-HT₆ sa stanoví takto :

Testované látky sa rozpustia v dimetylsulfoxidu na koncentráciu 1 mM a zriedia sa na žiadanú koncentráciu (0,1 nM až 10 μ M) testovacím pufrom (20 mM HEPES, 0,1 % kyseliny askorbovej, hodnota pH upravená na 7,4 hydroxidom sodným).

Inkubuje sa 20 μ l roztoku príslušnej látky s 80 μ l roztoku ³H-LSD (TRK-1041, Amersham Pharmacia, Freiburg, spec. act. 80-90 Ci/mmol, 1 nM v zmesi) a so 100 μ l membránovej suspenzie (5-HT₆ receptory, RB-HS6, Biotrend Cologne, 25-30 μ g proteínu) pri teplote 37° C po dobu jednej hodiny. Reakčná zmes sa filtruje cez filtre GFFB (Whatman), predbežne spracované jednu hodinu 0,1 % vodným roztokom polyetyleniminu. Filtre sa premyjú 3 x 3 ml testovacieho pufru, prevedú sa do miniliekoviek a radioaktivita sa zmeria kvapalným scintilačným čítačom po pridaní Ultima Gold (Packard Frankfurt). Za použitia interných programov v RSI (BBN Software Cooperation) sa vyhodnotí a stanovia hodnoty IC₅₀.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú selektívnu afinitu k receptorom 5-HT₆ s inhibičnou konštantou IC₅₀ menšie ako 4 nmol/l.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu.

Príklad 42

Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu v 3 litroch 2 x destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa ampulky uzatvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad 43

Čípky

Roztaví sa zmes 20 g zlúčeniny všeobecného vzorca I s 100 g sojového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čípok obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad 44

Roztok

Pripraví sa roztok 1 g zlúčeniny všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniūmchloridu v 940 ml 2 x destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a steriluje sa ožiarením. Tento roztok sa dá používať ako očné kvapky.

Príklad 45

Masť

500 mg zlúčeniny látky všeobecného vzorca I sa zmieša s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad 46

Tablety

Zo zmesi 1 kg zlúčeniny všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa zvyčajným spôsobom vylisujú tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad 47

Potiahnuté tablety

Podobne ako podľa príkladu 46 sa vylisujú tablety, ktoré sa potom zvyčajným spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad 48

Kapsule

O sebe známym spôsobom sa plnia do kapsulí z tvrdej želatíny 2 kg zlúčeniny všeobecného vzorca I tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad 49

Ampule

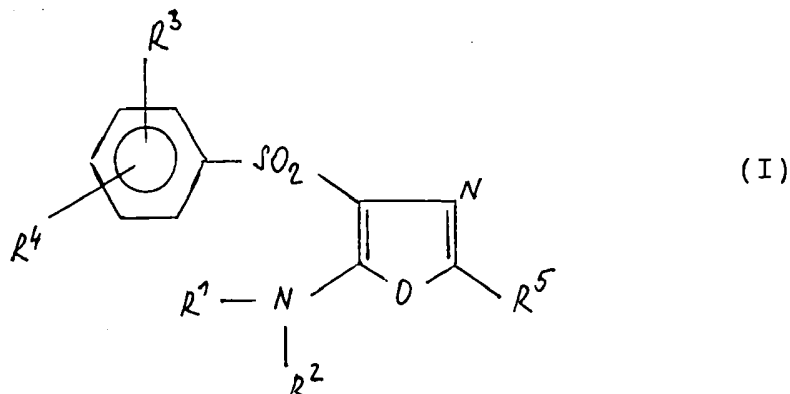
Roztok 1 kg zlúčeniny všeobecného vzorca I v 60 litroch 2 x destilovanej vody sa sterilne sfiltruje a plní sa do ampulí, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa ampule uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyselná využiteľnosť

Sulfonyloxazolamíny a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát aulfonyloxazolamínov všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1, R^2 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu cykloalkyllovú s 3 až 8 atómami uhlíku, skupinu, $-(CH_2)_n-R^7$, $-(CH_2)_n-O-R^6$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR^6$, $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$ alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíku, alebo

R^1 a R^2 spoločne monocyklickú nasýtenú heterocyklickú skupinu s jeden až dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry,

R^3, R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku,

R^7 skupinu R^3 - a/lebo R^4 - substituovanú fenylovou skupinu,

n 0 až 2,

a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

2. Derivát sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíku.

3. Derivát sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 alebo 2 všeobecného vzorca I, kde znamená R^2 skupinu R^6 .

4. Derivát sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 atóm vodíku.

5. Derivát sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 až 4 všeobecného vzorca I, kde znamená R^5 skupinu 2-furylovú, 2-tienylovú alebo 3-pyridylovú alebo 4-pyridylovú.

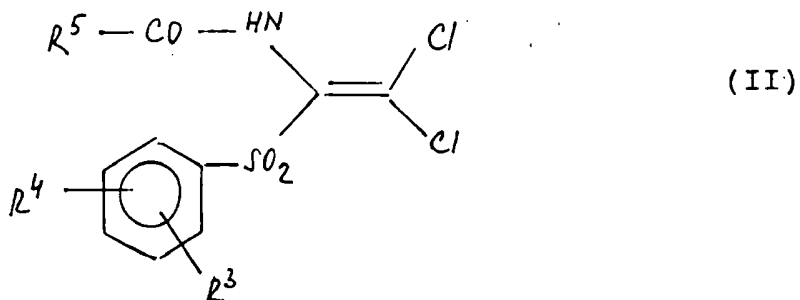
6. Použitie derivátov sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 až 5 a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv, najmä na prípravu antikonvulzantov, nootropík, liečiv proti zápalom, neuroprotektantov a liečiv chrániacich mozog.

7. Použitie derivátov sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 až 5 a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie chorôb centrálného nervového systému, najmä na ošetrovanie schizofrénie, depresie, patalogických stavov úzkosti, epilepsie, patologickej porúch pamäti, Alzheimerovej choroby, neurologických porúch, amyotrofnej laterálnej sklerózy, Huntingtonovej choroby, porúch gastrointestinálneho traktu, funkčnej gastropatie, dráždivého črevného syndrómu, bulímie, anorexie nervosa, nutkavého chovania (kompulzívneho nutkavého chovania OCD), predmenštruačného syndrómu, migrény, odvykania drog, porúch spánku a/lebo ošetrovania chorôb hlavy a chrbtice.

8. Použitie derivátov sulfonyloxazolamínov podľa nároku 1 až 5 a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov ako pesticídov.

9. Farmaceutický prostriedok vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky vhodné soli alebo solváty a poprípadе nosiče a/lebo excipienty.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca II



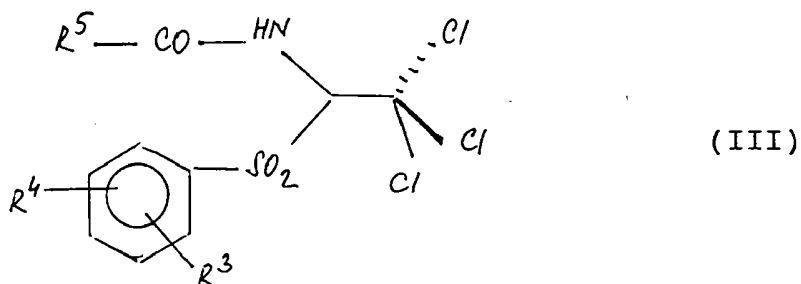
kde znamená

R^3 , R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípadе monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca III



kde znamená

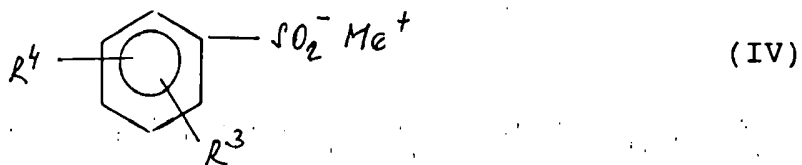
R^3 , R^4 vždy na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^5 päťčlennú alebo šesťčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu s jedným alebo s dvomi atómami dusíku, kyslíku a/lebo síry, ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^6 , CF_3 , $-NO_2$, $-Hal$, $-OH$, $-O-R^6$, $-NH_2$, $-NH-R^6$ alebo $-N(R^6)_2$,

R^6 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíku.

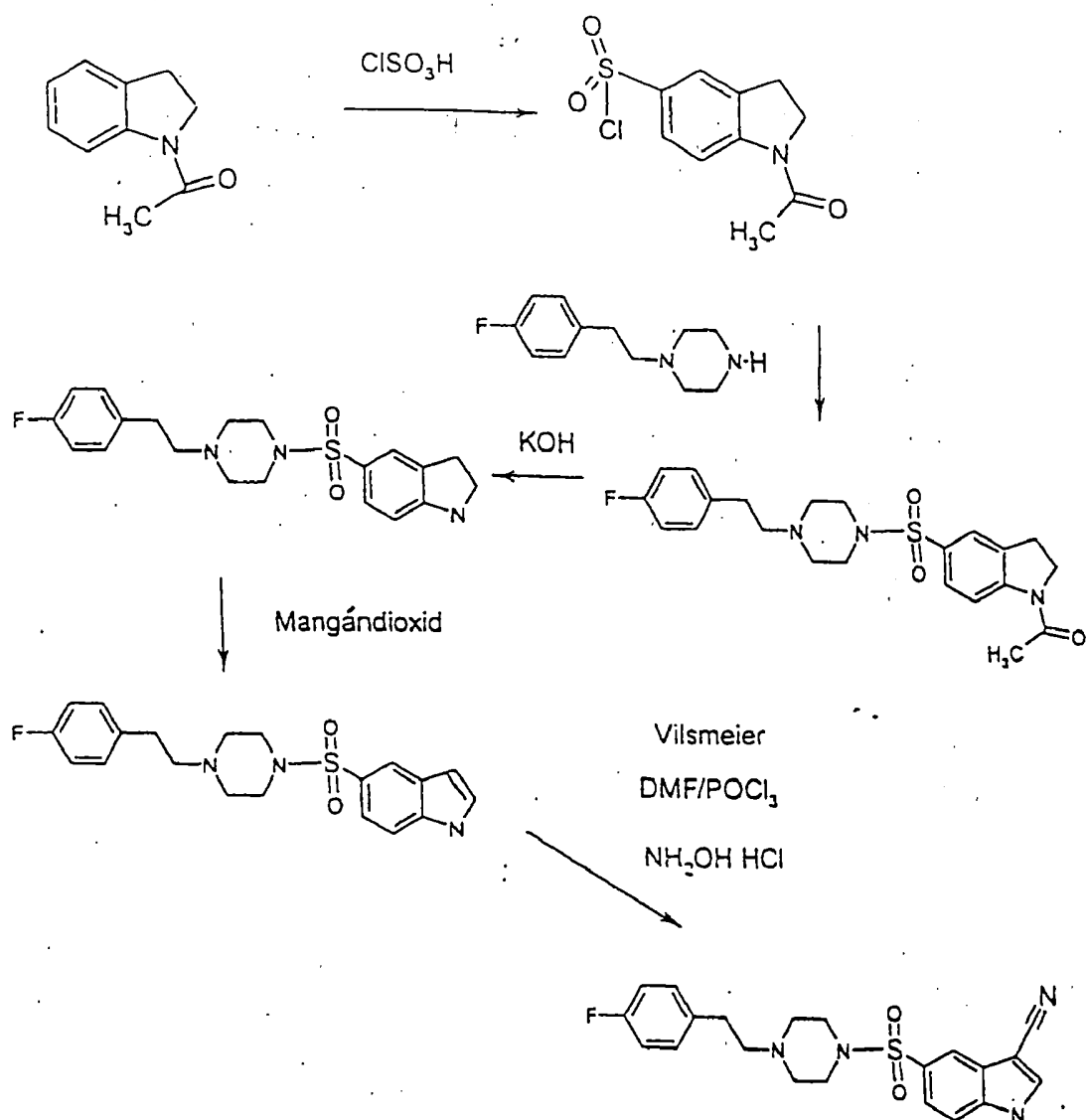
12. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca II, vyznačujúci sa tým, že

- a) sa pridáva zlúčenina všeobecného vzorca R^5-CONH_2 do chloralu,
- b) produkt zo stupňa a) sa chloruje tionylchloridom,
- c) produkt zo stupňa b) sa nechá reagovať so soľou alkalického kovu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



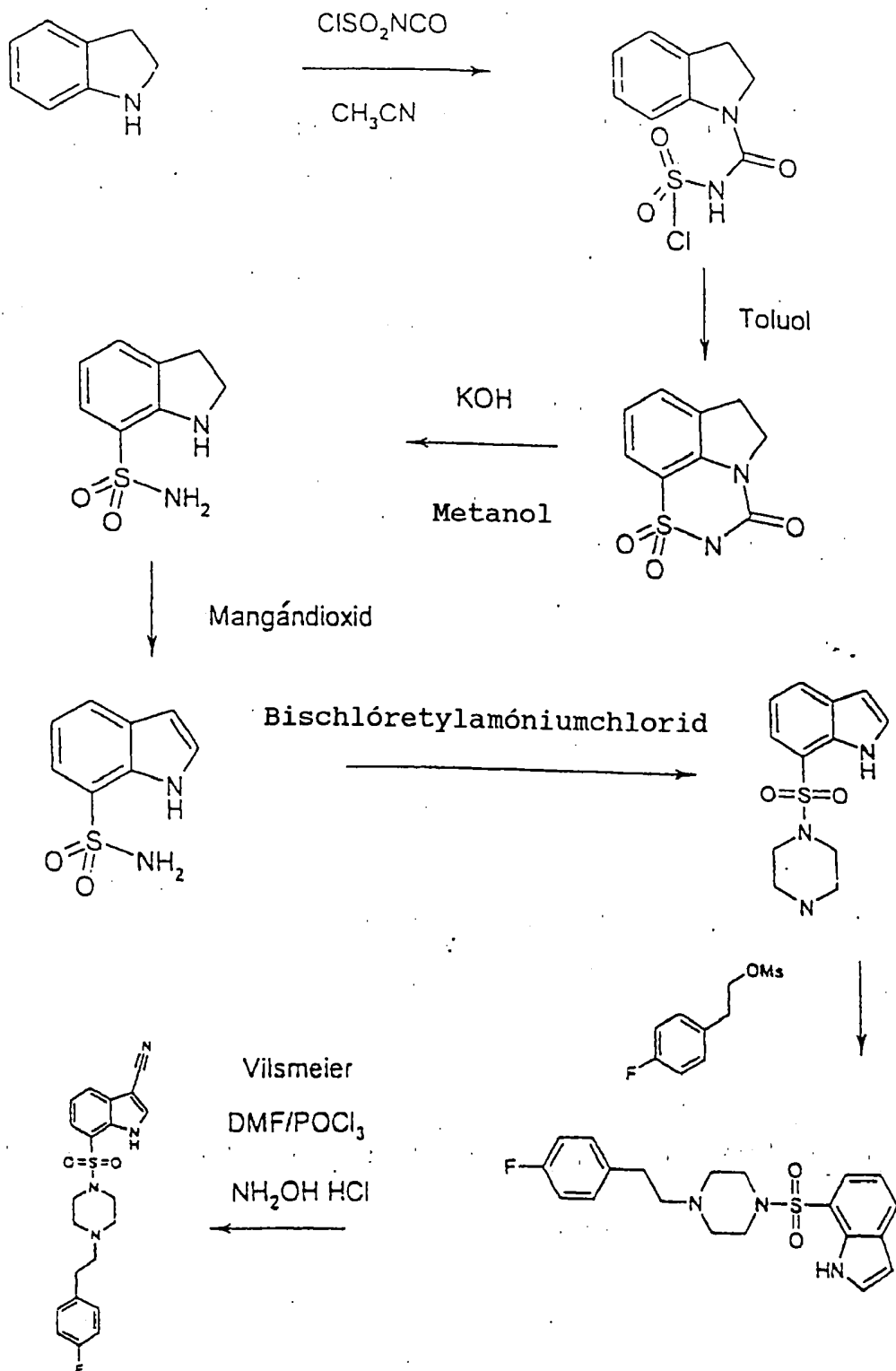
kde má R^3 a R^4 význam uvedený v nároku 10 a Me^+ znamená kationt alkalického kovu, s výhodou Na^+ .

13. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II alebo III so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 majú v nároku 1 uvedený význam.



Príklad 1b

Podľa nasledujúcej schémy sa získa 4-(3-kyán-1H-indol-7-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperazín



Príklad 2

Roztok 500 mg hydrochloridu 2-chlór-6-(piperidin-4-yl-sulfanyl)pyridínu, 500 mg etylesteru 2-(4-fluórfenyl)metán-sulfónovej kyseliny a 500 mg hydrogenuhlíčitanu sodného sa mieša 12 hodín pri teplote 80°C. Po vychladnutí sa spracuje obvyklým spôsobom. Získa sa 610 mg hydrochloridu 2-chlór-6-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}pyridínu ("AC") s teplotou topenia 237 až 240°C.

Obdobne sa získajú zlúčeniny:

2-chlór-6-{1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 182 až 184°C,
2-chlór-6-{1-[2-(2-trifluórmetylfenyl)etyl]piperidin-4-yl-sulfanyl}pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 186 až 187°C,
2-chlór-6-[1-(2-o-tolyletyl)piperidin-4-ylsulfanyl]pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 196 až 197°C,
4-(4-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 195 až 196°C,
4-(4-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 203 až 205°C,
4-(4-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 204 až 206°C,
4-fenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 209 až 211°C,
naftalen-2-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 190 až 192°C,
4-(4-metoxifyenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 217 až 219°C,
4-(3,4-dimetoxifyenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 160 až 163°C,
4-(2,4-dichlórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 201 až 203°C,

4-p-tolylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 216 až 218°C,
6-metoxy-2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-
pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 207 až 209°C,
4-(4-trifluórmetylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 188 až 189°C,
4-(2,4-difluórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 200 až 202°C,
4-(4-trifluórmetylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 193 až 195°C,
4-(2-metoxyfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 223 až 226°C,
4-(4-terc-butylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 208 až 211°C,
4-(2-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 209 až 210°C,
4-(2-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 194 až 198°C,
4-(2-fluórfenylsulfanyl)-1-[2-(3,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 179 až 181°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}pyridín-
hydrochlorid s teplotou topenia 243 až 245°C,
4-(4-metylsulfanylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 204 až 207°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}benzo-
nitrilhydrochlorid s teplotou topenia 206 až 207°C,
4-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 197 až 199°C,
8-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}chinolín
s teplotou topenia 88 až 90°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}pyridín-
dihydrochlorid,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}benzo-
tiazolhydrochlorid s teplotou topenia 217 až 218°C,

4-(2,4-dimetoxyfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 210 až 212°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}chinolín-
hydrochlorid s teplotou topenia 257 až 259°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-7-trifluór-
metylchinolíndihydrochlorid s teplotou topenia 137 až 140°C,
4-o-tolylsulfanyl-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid
s teplotou topenia 201 až 203°C,
4-o-tolylsulfanyl-1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidínhydrochlorid
s teplotou topenia 225 až 229°C,
4-o-tolylsulfanyl-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]piperidínhydro-
chlorid s teplotou topenia 217 až 220°C,
4-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 228 až 230°C,
4-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 229 až 231°C,
4-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 248 až 250°C,
4-(tiazol-2-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 177 až 182°C,
2-chlór-6-{1-[2-(5-chlórtiofen-2-yl)etyl]piperidin-4-ylsul-
fanyl}pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 204 až 207°C,
4-{1-[2-(5-chlórtiofen-2-yl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-
benzonitrilhydrochlorid s teplotou topenia 174 až 175°C,
2-chlór-6-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-
pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 237 až 240°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benz-
imidazolhydrochlorid s teplotou topenia 234 až 235°C,
4-tiofen-2-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyletyl]piperidín-
dihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 213 až 214°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 196 až 199°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 190 až 192°C,

- 3-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-indol-
hydrochlorid s teplotou topenia 135°C,
- 2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}pyrimidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 205 až 209°C,
- 4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-
etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 193 až 197°C,
- 4-(4,5-dihydrotiazol-2-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidíndihydrochlorid/hydrát,
- 4-(2-chlórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 205 až 207°C,
- 4-(4-chlórfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 220 až 221°C,
- 4-(2-metoxymenylsulfanyl)-1-[2-(4-metoxymenyl)etyl]pi-
peridínhydrochlorid s teplotou topenia 205 až 207°C,
- 4-(2-izopropylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 203 až 205°C,
- 2-{1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 92°C,
- 2-{1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol
s teplotou topenia 80°C,
- 2-{1-[2-(3,4-difluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol
s teplotou topenia 100°C,
- 4-(2-etylmenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín
s teplotou topenia 200 až 203°C,
- 4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-
etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 193 až 195°C,
- 4-(2,4,6-trimetylmenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 248 až 250°C,
- 4-(4-metyl-4H-[1,2,4]tiazol-3-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia >260°C,
- 8-{1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]piperidin-4-yl-sulfanyl}-
chinolínhydrochlorid s teplotou topenia 153 až 160°C,
- 8-[1-(2-naftalen-2-yletyl)piperidin-4-ylsulfanyl]chinolín-
dihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 217 až 219°C,

- 8-[1-(2-naftalen-1-yletyl)piperidin-4-ylsulfanyl]chinolín
dihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 214 až 222°C,
etylesterdihydrochlorid/hydrát 2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidin-4-ylsulfanyl}benzoovej kyseliny s teplotou topenia
171 až 174°C,
- 1-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}izo-
chinolínhydrochlorid s teplotou topenia 282°C,
- 2-{1-[2-(2,4-dichlórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}fenol-
dihydrochlorid s teplotou topenia 254 až 259°C,
- 2-[1-(2-naftalen-2-yletyl)piperidin-4-ylsulfanyl]fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 125°C,
- 4-(4-acetylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou 208 až 210°C,
- 8-{1-[2-(2-chlór-4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-
chinolínhydrochlorid s teplotou topenia 145 až 155°C,
- 4-(2-metoxykarbonylmetyltiazol-4-ylsulfanyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia
139 až 142°C,
- 4-(2-acetylfenylsulfanyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 182 až 183°C,
- 1-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-6-metyl-
pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 250 až 255°C,
- 2-{1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-
-benzimidazoldihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 247
až 248°C,
- 4-(2-metoxyfenylsulfanyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidíndihydrochlorid s teplotou topenia 229 až 231°C,
- 2-{1-[2-(2-chlór-4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-
-1H-bezimidazolhydrochlorid,
- 2-{1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-yl-sulfanyl}-1H-
-benzimidazoldihydrochlorid s teplotou topenia 190 až 194°C,
- 4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-3-metyl-
-3H-imidazol[4,5-c]pyridíndihydrochlorid/hydrát s teplotou
topenia > 250°C,

- 4-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 150°C,
4-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 190 až 193°C,
4-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-1-[2-(o-tolyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 200°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1-metyl-
-1H-imidazol[4,5-c]pyridíndihydrochlorid s teplotou topenia
>280°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imid-
azol[4,5-c]pyridíntrihydrochlorid s teplotou topenia >280°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-2-metyl-
-1H-imidazol[4,5-c]pyridíntrihydrochlorid s teplotou topenia
>145 až 152°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imid-
azol[4,5-b]pyridíndihydrochlorid s teplotou topenia 65
až 69°C.

Príklad 3

Roztok 390 mg "AC" v 2,5 ml ľadovej kyseliny octovej sa zmieša pri teplote miestnosti s 0,25 ml peroxidu vodíka (30%) a mieša sa 12 hodín. Po obvyklom spracovaní sa získa 245 mg hydrochloridu 2-chlór-6-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-sulfinyl}pyridínu s teplotou topenia 208°C a 60 mg 2-chlór-6-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfonyl}pyridínhydrochloridu s teplotou topenia 208°C.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- 4-(4-fluórfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 225°C,
4-(4-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 243°C,

4-(4-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 240°C,
4-(4-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 253°C,
4-(fenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 246 až 247°C,
4-(fenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 222 až 224°C,
4-(2-naftylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 197 až 199°C,
4-(2-naftylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 253 až 255°C,
4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 228 až 230°C,
4-(4-metoxyfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 232 až 234°C,
4-(3,4-dimetoxyfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 180 až 182°C,
4-(3,4-dimetoxyfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 194 až 195°C,
4-(2,4-dichlórfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 220 až 234°C,
4-(2,4-dichlórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 271 až 275°C,
4-(4-tolylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 223 až 224°C,
4-(4-tolylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 265 až 267°C,
4-(2,4-difluórfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 222 až 223°C,
4-(2,4-difluórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 240 až 241°C,
4-(2-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 228 až 230°C,

- 4-(2-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 249 až 251°C,
- 4-(2-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(3,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 203 až 205°C,
- 6-metoxy-2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}-
pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 202 až 203°C,
- 6-metoxy-2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfinyl}-
pyridínhydrochlorid s teplotou topenia 186 až 188°C,
- 4-(2-fluórfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 200 až 202°C,
- 4-(2-fluórfenylsulfinyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 183 až 185°C,
- 4-(2-fluórfenylsulfinyl)-1-[2-(3,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 191 až 193°C,
- 4-(4-trifluórmetylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)-
etyl]piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 270 až 272°C,
- 4-(4-trifluórmetylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 218 až 219°C,
- 4-(4-trifluórmetoxymetylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 210 až 211°C,
- 4-(4-trifluórmetoxymetylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 249 až 251°C,
- 4-(2-metoxymetylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 245 až 247°C,
- 4-(2-metoxymetylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 208 až 210°C,
- 4-(4-terc-butylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 274 až 276°C,
- 4-(4-terc-butylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 226 až 228°C,
- 4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}benzonitril-
hydrochlorid s teplotou topenia >260°C,
- 2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-yl-sulfonyl}pyridín-
hydrochlorid s teplotou topenia 228 až 230°C,

2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfinyl}pyridín-
hydrochlorid s teplotou topenia 205 až 210°C,
4-(2,3-dichlórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 272 až 273°C,
4-(2,3-dichlórfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 227 až 228°C,
4-(2-fluórfenylmetánsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 268 až 270°C,
4-(2-fluórfenylmetánsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 198 až 199°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}pyridín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 228 až 240°C,
4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfinyl}pyridín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 166 až 170°C,
8-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}chinolín-
hydrochlorid s teplotou topenia 255 až 265°C,
8-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfinyl}chinolín-
hydrochlorid s teplotou topenia 210°C,
6-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}nikotín-
amidhydrochlorid,
4-(4-metánsulfinylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 180 až 185°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}chinolín-
hydrochlorid s teplotou topenia 238 až 240°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}chinolín-
hydrochlorid s teplotou topenia 210 až 213°C,
4-(2,4-dimetoxyfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 208 až 210°C,
4-(2,4-dimetoxyfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 238°C,
2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}benzo-
tiazolhydrochlorid s teplotou topenia 233 až 234°C,
4-(4-metánsulfinylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 180 až 185°C,

4-[2-(4-fenylsulfonylpiperidin-1-yl)etyl]pyridíndihydrochlorid
s teplotou topenia 187 až 193°C,
4-[2-(4-fenylsulfinylpiperidin-1-yl)etyl]pyridíndihydrochlorid
s teplotou topenia 153 až 155°C,
4-{2-[4-(3,4-dimetoxyfenylsulfonyl)piperidin-1-yl]etyl}-
pyridíndihydrochlorid s teplotou topenia 125 až 135°C,
4-{2-[4-(3,4-dimetoxyfenylsulfinyl)piperidin-1-yl]etyl}-
pyridíndihydrochlorid s teplotou topenia 149 až 155°C,
4-{2-[4-(tolylsulfinyl)piperidin-1-yl]etyl}pyridín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 210 až 214°C,
4-{2-[4-(2-metoxyfenylsulfonyl)piperidin-1-yl]etyl}pyridín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 200 až 218°C,
4-{2-[4-(2-metoxyfenylsulfinyl)piperidin-1-yl]etyl}pyridín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 214 až 222°C,
4-{1-[2-(5-chlórtiofen-2-yl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl}-
benzonitrilhydrochlorid s teplotou topenia >250°C,
4-{1-[2-(5-chlórtiofen-2-yl)etyl]piperidin-4-ylsulfinyl}-
benzonitrilhydrochlorid s teplotou topenia 200 až 202°C,
1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 221 až 223°C,
1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 214 až 216°C,
1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 218 až 221°C,
1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 202 až 204°C,
1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 235 až 240°C,
1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2-metylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 216 až 217°C,
1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 247 až 248°C,
1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 237 až 238°C,

- 1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 242 až 244°C,
- 1-[2-(2-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 230 až 232°C,
- 2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfonyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 275°C,
- 2-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfinyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 262°C,
- 4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfonyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 145°C,
- 4-{1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfinyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia 130 až 135°C,
- 1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 255 až 257°C,
- 1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2,4-dimetylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 236 až 238°C,
- 1-[2-(4-metoxyfenyl)etyl]-4-(2-metoxyfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 258 až 260°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4,6-trimetylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 280 až 283°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2,4,6-trimetylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 220 až 223°C,
- 2-{1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]piperidín-4-sulfonyl}fenol-
hydrochlorid s teplotou topenia >250°C,
- 1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2-metoxyfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 229 až 232°C,
- 1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-4-(2-metoxyfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 210 až 214°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(tiazol-2-sulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 197 až 198°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(tiazol-2-sulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 221 až 223°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(tiofen-2-sulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 239 až 241°C,

- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(tiofen-2-sulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 206 až 207°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(pyrimidin-2-sulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 233 až 234°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(pyrimidin-2-sulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 173 až 176°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)-
piperidíndihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 237 až 239°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-sulfinyl)-
piperidíndihydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 199 až 202°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-chlórfenylsulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 252 až 253°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-chlórfenylsulfinyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 209 až 210°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(4-chlórfenylsulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 242 až 246°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-izopropylfenylsulfonyl)-
piperidínhydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 231 až 233°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-izopropylfenylsulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 200 až 203°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-etylfenylsulfonyl)piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 229 až 231°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(2-etylfenylsulfinyl)piperidín-
hydrochlorid/hydrát s teplotou topenia 204 až 206°C,
- 1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-sulfinyl)-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 161 až 163°C,
- 4-(2-acetylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 224 až 226°C,
- 4-(4-acetylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 242 až 244°C,
- 4-(4-acetylfenylsulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 225 až 227°C,
- 4-(2-etoxykarbonylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 204 až 209°C,

- 4-(6-chlórpyridín-2-sulfinyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 208°C,
- 4-(6-chlórpyridín-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 208°C,
- 4-(1H-indol-3-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluórfenyl)etyl]-
piperidínhydrochlorid s teplotou topenia 150 až 200°C,
- 4-(1H-indol-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 150 až 200°C,
- 4-(3-metyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridín-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid s teplotou topenia 227 až
229°C,
- 4-(3-metyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridín-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid s teplotou topenia 173 až
175°C,
- 4-(1H-benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-
piperidíndihydrochlorid s teplotou topenia 110 až 125°C,
- 4-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridín-4-sulfonyl)-1-[2-(4-
fluórfenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid/hydrát s teplotou
topenia 186 až 192°C,
- 4-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridín-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid/dihydrát s teplotou topenia
130 až 135°C,
- 4-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridín-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluór-
fenyl)etyl]piperidíndihydrochlorid/dihydrát s teplotou topenia
210 až 220°C,
- 4-(izochinolin-1-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 237 až 240°C,
- 4-(chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2,4-dichlórfenyl)etyl]piperidín-
dihydrochlorid/dihydrát s teplotou topenia 210 až 215°C,
- 4-(chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(2,4-dichlórfenyl)etyl]piperidín-
dihydrochlorid s teplotou topenia 215 až 217°C,
- 4-(chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(naftalen-2-yl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia >280°C,

4-(chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(naftalen-2-yl)etyl]piperidín-
hydrochlorid s teplotou topenia 205 až 213°C,
4-(chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2-chlór-4-fluórfenyl)etyl]-
piperidíndihydrochlorid/dihydrát s teplotou topenia 150 až
164°C,
4-(1H-benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(2-chlór-4-fluórfenyl)-
etyl]piperidíndihydrochlorid.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijak však neobme-
dzujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g
dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej
vody upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5,
sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampúl, za ste-
rilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí.
Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I
so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa
do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej
látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I
a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátrium-
hydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchlo-
ridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví
na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením.
Tento roztok sa môže používať napríklad vo forme očných kvapiek.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg ste-arátu horečnatého sa lisuje známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad F: Dražé

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa známym spôsobom potiahnu povlakom zo sacharóz, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I sa plnia do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad H: Ampuly

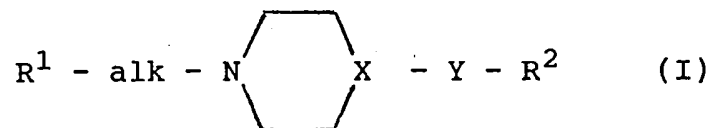
Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyselná využiteľnosť

Deriváty piperidínu a piperazínu sú pre 5-HT_{2A} recepto-
rové antagonistické pôsobenie vhodné na výrobu farmaceutických
prostriedkov na ošetrovanie porúch centrálného nervového sy-
stému.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty piperidínu a piperazínu všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle skupinu fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú skupinou R^3 , R^4 a/alebo R^5 , alebo znamená skupinu Het^1 ,

R^3 , R^4 , R^5 vždy od seba nezávisle Hal, skupinu A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-acyl-, acyl, -SA, -SOA, SO_2A , COOA alebo fenylovú skupinu,

X skupinu CH alebo atóm dusíka,

Y skupinu SO_2 , pokiaľ X znamená atóm dusíka alebo atóm síry, skupinu SO alebo SO_2 pokiaľ X znamená skupinu CH,

Het^1 nesubstituovanú alebo jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, A, CN, CONH_2 , CH_2COOA , fenyl- SO_2 , acyl, OA alebo OH substituovaný nenasýtený heterocyklický systém obsahujúci jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

alk alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

pričom Het¹ neznamená skupinu 2,1,3-benzoxadiazolovú alebo 2,1,3-benzotiadiazolylovú

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

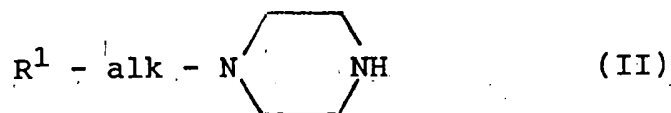
2. Deriváty piperidínu a piperazínu podľa nároku 1

- a) 8-(4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl)-chinolín,
- b) 4-(4-fluórfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperidín,
- c) 2-chlór-6-(1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidin-4-ylsulfonyl)pyridín,
- d) 4-(2-metoxifenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperidín,
- e) 4-(4-metylfenylsulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperidín,
- f) 4-(3-kyán-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-piperazín,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

3. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm dusíka a ostatné symboly majú hore uvedený význam, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde R¹ a alk majú hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



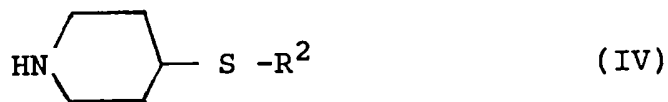
kde znamená L atóm chlóru, brómu, jódu alebo voľnú alebo reaktívne funkčne obmenenú hydroxylovú skupinu a R^2 a Y majú hore uvedený význam, alebo

- b) prípadne sa jedna zo skupín R^1 a/alebo R^2 mení na inú skupinu R^1 a/alebo R^2 tak, že sa napríklad skupina OA štiepi za vytvorenia skupiny OH a/alebo sa mení skupina CHO na skupinu CN, a/alebo

sa získaná zásada mení na niektorú zo svojich solí reakciou s kyselinou.

4. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde znamená X skupinu CH a ostatné symboly majú hore uvedený význam, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- a) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde R^2 má hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde znamená L atóm chlóru, brómu, jód alebo voľnú alebo reaktívne funkčne obmenenú hydroxylovú skupinu a R^1 a alk majú hore uvedený význam a následne sa produkt oxiduje, alebo

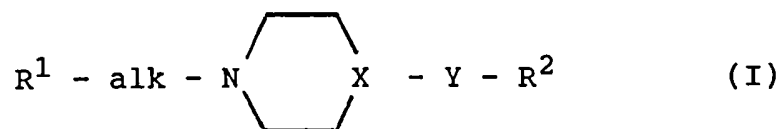
- b) prípadne sa jedna zo skupín R^1 a/alebo R^2 mení na inú skupinu R^1 a/alebo R^2 tak, že sa napríklad skupina OA

štiepi za vytvorenia skupiny OH a/alebo sa mení skupina CHO na skupinu CN, a/alebo

sa získaná zásada mení na niektorú zo svojich solí reakciou s kyselinou.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty ako liečivá.

6. Deriváty piperidínu a piperazínu všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle skupinu fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú skupinou R^3 , R^4 a/alebo R^5 , alebo znamená skupinu Het^1 ,

R^3 , R^4 , R^5 vždy od seba nezávisle Hal, skupinu A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-acyl-, acyl-, -SA, -SOA, SO_2A , COOA alebo fenylovú skupinu,

X skupinu CH alebo atóm dusíka,

Y skupinu SO_2 , pokiaľ X znamená atóm dusíka alebo atóm síry, skupinu SO alebo SO_2 pokiaľ X znamená skupinu CH,

Het^1 nesubstituovanú alebo jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho Hal, A, CN, CONH_2 , CH_2COOA , fenyln- SO_2 , acyl-, OA alebo OH substituovaný nenasýtený heterocyklický systém obsahujúci jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

alk alkylénovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty ako liečivá s 5-HT_{2A}-receptorovým antagonistickým pôsobením.

7. Liečivá podľa nároku 5 alebo 6 na ošetrovanie psychóz, schizofrénie, depresí, neurologických porúch, porúch pamäti, Parkinsonovej choroby, amyotropnej laterálnej sklerózy, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby, porúch prijímania potravy, ako sú bulímia, anorexia nervóza, predmenštruačného syndrómu a/alebo na pozitívne ovplyvnenie nutkavého správania (obsesné nutkavé poruchy OCD).

8. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jedno liečivo podľa nároku 5 alebo 6 a prípadne nosiče a/alebo excipienty a prípadne ďalšie účinné zlúčeniny.

9. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiv majúcich 5-HT_{2A} receptorové antagonistické pôsobenie.

10. Použitie zlúčenín podľa nároku 9 na výrobu liečiv na ošetrovanie psychóz, schizofrénie, depresí, neurologických porúch, porúch pamäti, Parkinsonovej choroby, amyotropnej laterálnej sklerózy, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby, porúch prijímania potravy, ako sú bulímia, anorexia nervóza, predmenštruačného syndrómu a/alebo na pozitívne ovplyvnenie nutkavého správania (obsesné nutkavé poruchy OCD).