PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 619

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
C 07 D 405/14
A 61 K 31/496
A 61 P 25/16

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.08.1999 23.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99202710 1999/1012888**

(33) Země priority: **EP NL**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08190**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/14330**

(71) Přihlašovatel:
SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V., Weesp, NL;

(72) Původce:
Van Hes Roelof, Weesp, NL;
Van Der Heijden Johannes A. M., Weesp, NL;
Kruse Cornelis G., Weesp, NL;
Tipker Jacobus, Weesp, NL;
Tulp Martinus T. M., Weesp, NL;
Visser Gerben M., Weesp, NL;
Van Vliet Bernard J., Weesp, NL;

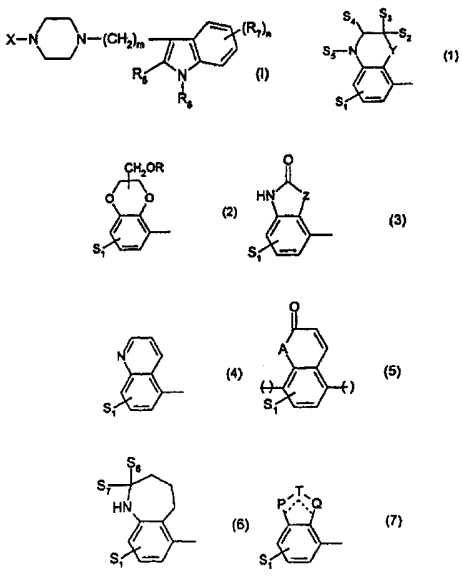
(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové deriváty fenylpiperazinů a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:

Popisují se nové fenylpiperaziny, které mají zajímavé farmakologické vlastnosti. Popisují se nové deriváty fenylpiperazinů vzorce I, kde X je 1) skupina vzorce 1, kde S_1 je vodík nebo halogen, S_2 a S_3 jsou nezávisle vodík, C_{1-6}alkyl, fenyl nebo benzyl, S_4 jsou dva vodíky nebo oxoskupina, S_5 je H nebo C_{1-4}alkyl a Y je C, O nebo S nebo 2) skupina vzorce 2, kde S_1 má význam uvedený výše a R je H, C_{1-4}alkyl, C_{2-6}alkoxyalkyl, C_{2-4}alkenyl nebo C_{2-4}alkynyl, nebo 3) skupina vzorce 3, kde S_1 má význam uvedený výše a Z je C, O nebo N nebo 4) skupina vzorce 4, kde S_1 má význam uvedený výše nebo 5) skupina vzorce 5, kde S_1 má význam uvedený výše a A je O nebo N vázaná k piperazinovému kruhu v poloze 5 nebo 8 nebo 6) skupina vzorce 6, kde S_1 má význam zvedený výše a S_6 a S_7 jsou atomy vodíku nebo oxoskupina, nebo 7) skupina vzorce 7, kde jedna tečkovaná čára může být dvojná vazba, S_1 má význam uvedený výše a P=T=Q=dusík nebo P=T=dusík a Q=C nebo P=Q=dusík a T=C nebo C-CH_3, nebo P=dusík, a T a Q jsou atom uhlíku nebo P=dusík, T je uhlík a Q je síra, m je 2 až 6; n je 0 až 2; R_5 a R_6 jsou nezávisle H nebo C_{1-3}alkyl; nebo R_5+R_6 jsou - $(CH_2)_{-p}$, kde p je 3 až 5; a R_7 je C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, halogen nebo kyanoskupina; nebo R_6+R_7 (R_7 je v poloze 7 indolu) je $-(CH_2)_q$, kde q je 2 až 4 jejich soli.



CZ 2002 - 619 A3

20.02.02
PV 2002-619

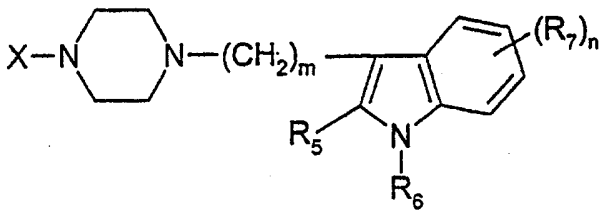
Nové deriváty fenylpiperazinů a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká skupiny nových derivátů fenylpiperazinu, způsobu jejich přípravy a farmaceutické kompozice, která je obsahuje.

Podstata vynálezu

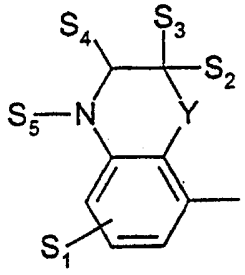
Vynález se konkrétně týká nových derivátů fenylpiperazinu obecného vzorce I:



(I)

kde:

- X je 1) skupina vzorce 1



(1)

kde:

- S_1 je atom vodíku nebo atom halogenu,

- S_2 a S_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina,

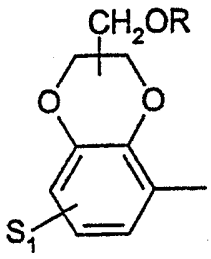
- S_4 jsou dva atomy vodíku nebo oxoskupina,

20.02.02

- S_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

- Y je C, O nebo S,

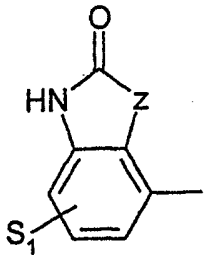
nebo 2) skupina vzorce 2



(2)

kde S_1 má význam uvedený výše a R je H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,

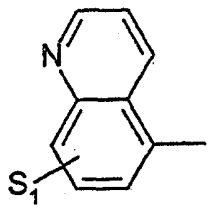
nebo 3) skupina vzorce 3



(3)

kde S_1 má význam uvedený výše a Z je C, O nebo N,

nebo 4) skupina vzorce 4

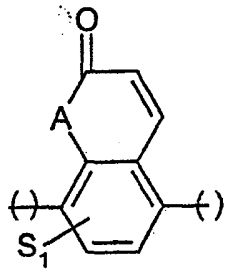


(4)

20-02-02

kde S_1 má význam uvedený výše

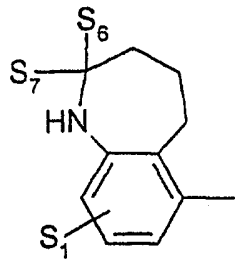
nebo 5) skupina vzorce 5



(5)

kde S_1 má význam uvedený výše a A je O nebo N, vázaná k piperazinovému kruhu v poloze 5 nebo 8,

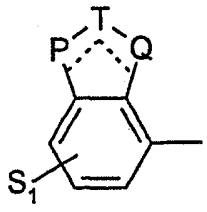
nebo 6) skupina vzorce 6



(6)

kde S_1 má význam uvedený výše a S_6 a S_7 jsou atomy vodíku nebo oxoskupina,

nebo skupina vzorce 7



(7)

kde jedna přerušovaná čára může být dvojná vazba, S_1 má význam uvedený výše a

P=T=Q=dusík

nebo P=T=dusík a Q=C

nebo P=Q=dusík a T=C nebo C-CH_3,

20.02.02

nebo P=dusík, a T a Q jsou atom uhlíku

nebo P=dusík, T je atom uhlíku a Q je atom síry

- m je 2 až 6;

- n je 0 až 2;

- R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku; nebo R_5+R_6 jsou skupina $-(CH_2)-_p$, kde p je 3 až 5, a

- R_7 je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu nebo kyanoskupina; nebo R_6+R_7 (R_7 v poloze 7 indolové skupiny) je skupina $-(CH_2)_q$, kde q je 2 až 4,

a jejich solí, které mají vysokou afinitu k receptoru dopaminu D_2 a dobrými inhibitory zpětné absorpce serotoninu (SRI).

Výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde X je skupina vzorce 1, 2 nebo 3, kde symboly mají význam uvedený výše a jejich soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde X je skupina vzorce 1, kde S_1=H, S_2=CH_3, S_3=H, S_4=oxo, S_5=H a Y je atom kyslíku, m je 3, R_5=R_6=vodík, n je 0 nebo 1 a R_7 je 5-fluor,

a jejich soli.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají vysokou afinitu jak k reveptoru dopaminu D_2, tak k místu zpětné absorpce serotoninu. Tato kombinace je vhodná při léčení schizofrenie a další psychotických onemocnění a umožňuje komplexnější léčení všech symptomů onemocnění (například pozitivních symptomů a negativních symptomů).

20.02.02

Některé sloučeniny obecného vzorce I však vykazují (částečnou) agonistickou aktivitu na receptorech dopaminu a jsou tedy vhodné pro léčení Parkinsonovy nemoci.

Sloučeniny vykazují aktivitu jako antagonisté receptorů dopaminu D_2, protože silně antagonizují "šplhavé" chování u myší vyvolané apomorfinem. Sloučeniny také vykazují aktivitu jako inhibitory zpětné absorpce serotoninu, protože působí na chování myší vyvolané 5-HTP.

Sloučeniny jsou aktivní na terapeutických modelech citlivých ke klinicky relevantním antipsychotikům (například podmíněná vyhýbavá odezva; Van der Heyden & Bradford, Behav. Brain Res., 1988, 31:61-67) a antidepresivům nebo anxiolytikům (e.g. potlačení vokalizace vyvolané stresem; van der Poel a kol., Psychopharmacology, 1989, 97: 147148).

Na rozdíl od klinicky relevantních antagonistů receptoru dopaminu D_2 popsané sloučeniny mají nízký sklon vyvolávat katalepsii u hlodavců a jako takové také vyvolávají nižší extrapyramidální vedlejší účinky, než existující antipsychotická činidla.

Inhibiční aktivita vůči zpětné absorpci serotoninu, která je těmto sloučeninám vlastní, může být zodpovědná za terapeutické účinky pozorované na modelech chování citlivých buď na antidepresiva nebo anxiolytika.

Sloučeniny se mohou použít při léčení stavů nebo onemocnění centrálního nervového systému způsobených narušením jak dopaminergního, tak serotoninergního systému, například agresivity, úzkostlivých onemocnění, autismu, závratí, deprese, poruch rozpoznání nebo paměti, Parkinsonovy nemoci a zejména schizofrenie a dalších psychotických onemocnění.

Farmakologicky přijatelnými kyselinami, se kterými mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu tvořit vhodné adiční soli,

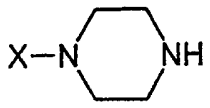
20.02.02

jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná a organické kyseliny, jako kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová a kyselina naftalensulfonová.

Pokud sloučeniny obsahují centrum chirality, tvoří součást podle předkládaného vynálezu jak jednotlivé enantiomery, tak racemické směsi.

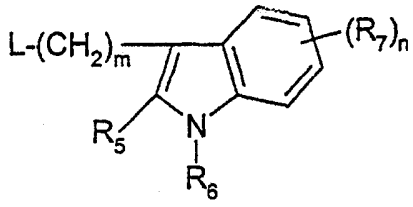
Sloučeniny a jejich kyselé adiční soli se mohou upravit do formy vhodné pro podávání prostřednictvím vhodného způsobu za použití pomocných látek, jako jsou kapalné a pevné nosiče.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II)

za bazických podmínek, se sloučeninou vzorce III



(III)

kdy v těchto vzorcích mají symboly významy uvedené výše a L je tak zvaná odstupující skupina, jako je atom halogenu nebo mesylátová skupina.

Piperazinové sloučeniny vzorce II se mohou připravit podle postupu popsaného v EP 0138280, EP 0189612 a/nebo EP 0900792, nebo analogickým způsobem.

20.02.02

Příprava piperazinů obecného vzorce II se může provádět tak, jak je popsáno ve schématech (i) až (iv) níže. Některé způsoby vedou k opticky čistým derivátům piperazinu.

Schéma (i)

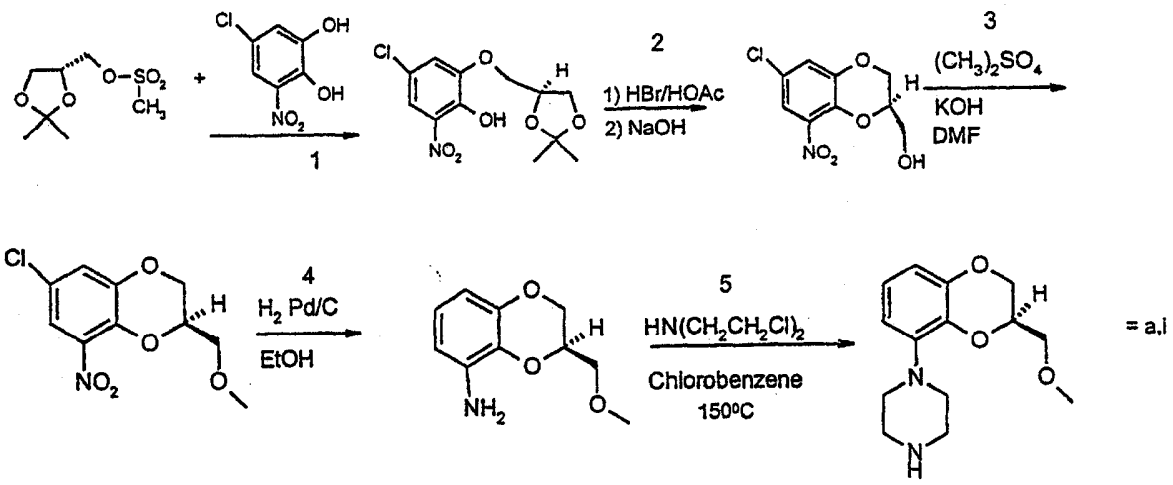
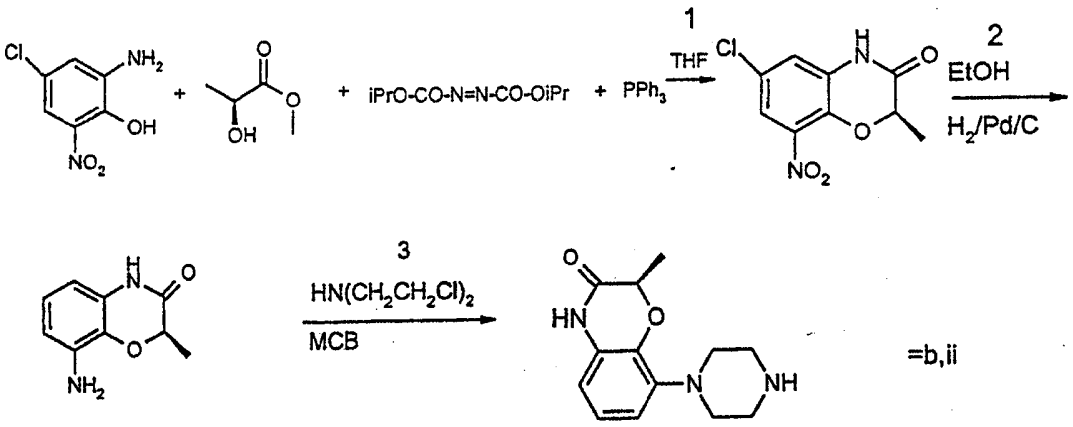


Schéma (ii)



20.02.02

Schéma (iii)

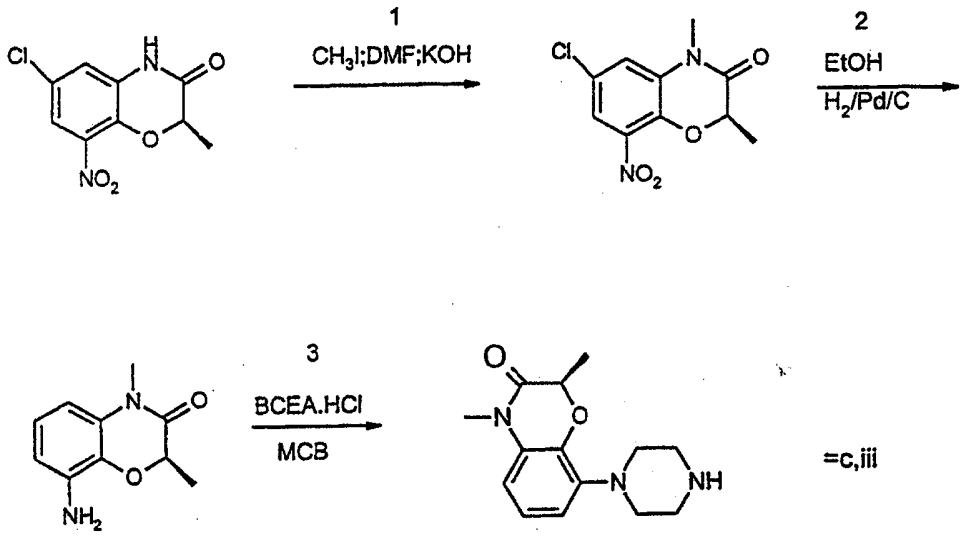
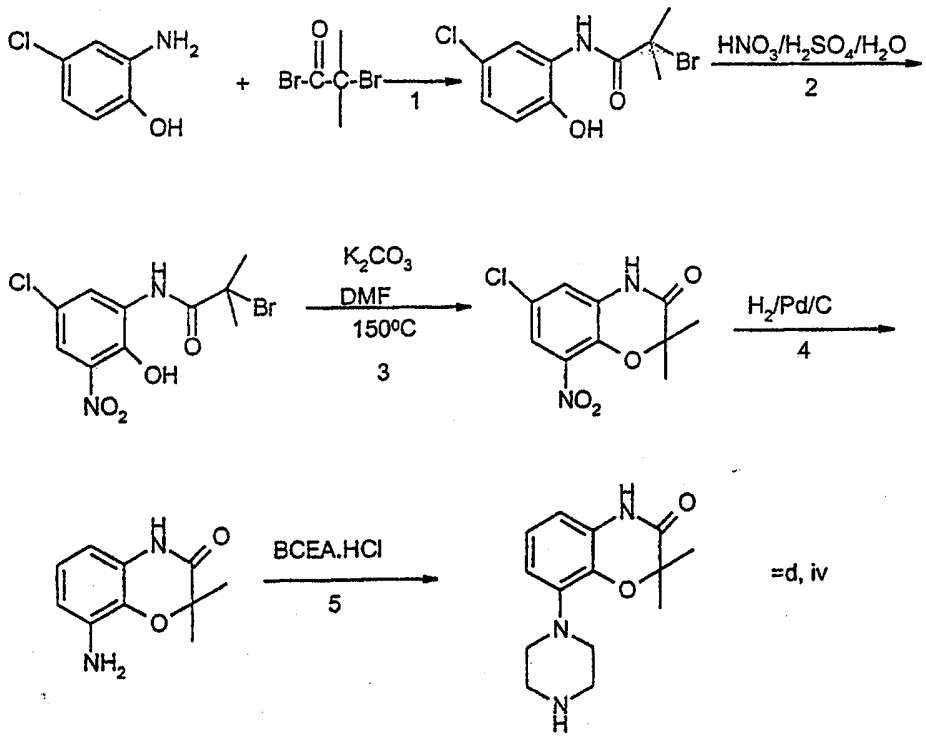


Schéma (iv)



Výchozí sloučeniny vzorce III se mohou připravit podle postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé a jsou analogické například způsobům popsaným v Organic Process Res. and Dev. 1997 (1), 300 až 310.

20.02.02

Předkládaný vynález bude dále ilustrován pomocí příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava sloučeniny a.i (viz. schéma i)

Krok 1: (schéma i): K roztoku 6,45 g (34 mmol) chlornitrokatecholu v 50 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 2,72 g (68 mmol) práškového hydroxidu sodného. Po 30 minutách míchání se přidá roztok 8,0 g (38 mmol) R-glycerolketalmesylátu v 20 ml dimethylsulfoxidu a tato směs se zahřívá 24 hodin na 80 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs nalije do 200 ml vody, okyselí se přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se methyl-t-butyletherem. Organická vrstva se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Po odstranění sušícího činidla a rozpouštědla ve vakuu se získaný olej čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (silikagel, eluent PE/aceton = 3/1). Získá se 9,29 g (90 %) S-ketalu.

Krok 2: (schéma i): K roztoku 31 g (102 mmol) S-ketalu ve 120 ml kyseliny octové se přidá 80 ml 35% bromovodíku v kyselině octové a tato směs se míchá 2 hodiny na rotační odparce při teplotě lázně 50 °C. Reakční směs se zředí 250 ml 96% ethanolu, ochladí se ve směsi soli a ledu a potom se pomalu přidá 250 ml 50% roztoku NaOH ve vodě, přičemž se teplota udržuje pod 15 °C. Po přidání 250 ml ethanolu a 250 ml vody se reakční směs míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá asi 300 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Po promytí organické fáze 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (4x500 ml) se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a získaný olej se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (silikagel eluent PE/aceton=3/1). Získá se 20,5 g (81 %) R-benzodioxanu ve formě žlutého oleje.

20.02.02

Krok 3: (schéma i): K roztoku 20 g (81 mmol) R-benzodioxanu v 200 ml dimethylformamidu se přidá 4,56 g (81 mmol) hydroxidu draselného. Po ochlazení červeného roztoku ve směsi led/aceton se přidá 23 ml dimethylsulfátu a reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá dalších 4,56 g (za chlazení) hydroxidu draselného a směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Po přidání 700 ml vody se produkt extrahuje ethylacetátem. Ethylacetát se odpaří ve vakuu a získaný olej se čistí pomocí chromatografie (silikagel, eluent PE/aceton=4/1) za získání 12,3 g (58 %) Rmethoxymethylbenzodioxanu ve formě žlutého oleje. $[\alpha]_D^{25}$=-97° (methanol).

Krok 4: (schéma i): K roztoku 5 g (19 mmol) R- methoxymethylbenzodioxanu v 100 ml ethanolu a 50 ml ethylacetátu se přidá katalytické množství 10% palladia na uhlí a roztok se třepe za atmosférického tlaku vodíku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vodíku absorbovaného reakční směsí se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 3,7 g (100 %) odpovídající anilinové sloučeniny.

Krok 5: (shcéma i): 4 g (2 mmol) anilinové sloučeniny a 3,7 g (2 mmol) BCEA, tj. $HN(CH_2CH_2Cl)_2.HCl$ se rozpustí v 100 ml chlorbenzenu. Směs se zahřívá 16 hodin na 150 °C, odpaří se ve vakuu a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie (silikagel, dichlormethan/methanol/hydroxid amonný = 92/7,5/0,5). Získá se 3,67 g (68 %) piperazinu a.i.

Příklad 2

Příprava sloučeniny číslo 126

Použije se postup popsaný výše, tj. reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III. Mesyláty vzorce III se připraví z odpovídajících alkoholů pomocí standardních postupů, například s $MsCl/Et_3N$.

20.02.02

Směs 3,6 g (13,6 mmol) piperazinu a.i., 4,1 g (15,1 mmol) mesylátu 5-fluorindolu, 2 ml triethylaminu a katalytické množství jodidu draselného v 100 ml acetonitrilu se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se reakční směs odpaří ve vakuu a čistí se pomocí chromatografie (silikagel dichlormethan/methanol/hydroxid amonný = 92/7,5/0,5). Získá se 3,77 volné báze ve formě oleje. Volná báze se rozpustí v ethanolu a přidá se 1 ekvivalent kyseliny fumarové v ethanolu. Po odstranění rozpouštědla se získá 4,3 g (57 %) sloučeniny číslo 126. $[\alpha]_D^{25}=-2°$ (methanol).

Příklad 3

Příprava sloučeniny b.ii (viz. schéma ii)

Krok 1: Roztok 37,3 g (198 mmol) aminofenolu, 20 ml methylesteru kyseliny S-mléčné a 58 g (220 mmol) trifenylfosfinu v 2000 ml tetrahydrofuranu se ochladí v lázni led/sůl (teplota nižší, než 10 °C). Potom se pomalu přidá roztok 43 ml (218 mmol) esteru azodikarboxylové kyseliny (DIAD) ve 400 ml tetrahydrofuranu. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá 500 ml ethanolu a 125 ml 36% kyseliny chlorovodíkové.Směs se zahřívá na 100 °C, přičemž se vyvíjí plyn. Po odpaření se sloučenina izoluje filtrací a promyje se asi 100 ml 96% ethanolu. Získá se 42 g (87 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Krok 2: Tento krok je podobný jako krok 4 popsaný ve schématu i.

Krok 3: Tento krok je podobný jako krok 5 popsaný ve schématu i a získá se piperazin b.ii.

20.02.02

Příklad 4

Příprava sloučeniny číslo 89

Zopakuje se postup popsaný výše, tj. reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III. Reakce se provádí podle postupu popsaného v příkladu 2, kdy se vychází z piperazinu b.ii. Získá se 58 % sloučeniny číslo 89, $[\alpha]_D^{25}$=-24° (methanol).

Příklad 5

Příprava sloučeniny c.iii (viz. schéma iii)

Krok 1: Roztok 10 g (41 mmol) benzomorfolinonu (viz. schéma ii, krok 1) a 2,3 g (41 mmol) práškového hydroxidu draselného ve 100 ml dimethylformamidu se ochladí v ledu (teplota nižší, než 10 °C). Po přidání 1 ekvivalentu (2,55 ml, 41 mmol) methyljodidu se reakční směs míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny a potom se nalije do vody. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší se. Získá se 10 g (95 %) NCH_3-sloučeniny o teplotě tání 191-192; $[\alpha]_D^{25}$=+7,5° (v tetrahydrofuranu).

Krok 2: (schéma iii): Tento krok je podobný kroku 4 popsanému ve schématu i.

Krok 3: (schéma iii): Tento krok je podobný kroku 5 popsanému ve schématu i a získá se piperazin c.iii.

Příklad 6

Příprava sloučeniny 121

Zopakuje se postup popsaný výše, tj. reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III. Reakce se provádí podle postupu popsaného v příkladu 2 a vychází se z piperazinu c.iii. Získá se 44 % sloučeniny číslo 121, $[\alpha]_D^{25}$=-28° (methanol).

20.02.02

Příklad 7

Příprava sloučeniny d.iv (viz. schéma iv)

Krok 1 (schéma iv): 81 ml (1 mol) Pyridinu se přidá k roztoku 143,5 g (1 mol) 2-hydroxy-5-chloranilinu v suchém dichlormethanu. Směs se ochladí v ledu (teplota nižší, než 10 °C) a potom se pomalu přidá roztok 163 ml (1 mol) 2-brom-2-methylpropionylbromidu ve 100 ml dichlormethanu. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a nalije se do 5000 ml dichlormethanu a 2000 ml vody. Organická vrstva se promyje vodou, suší se a odpaří se ve vakuu na 1 litr. Sraženina se odfiltruje, promyje se dichlormethanem a suší se. Získá se 231 g (79 %) bromované sloučeniny o teplotě tání 172 °C.

Krok 2 (schéma iv): K suspenzi 60 g (205 mmol) bromované sloučeniny v 95 ml vody se pomalu přidá za chlazení 7 ml koncentrované kyseliny sírové a potom 16 ml 70% kyseliny dusičné a míchání pokračuje 2 hodiny při teplotě místnosti. Po ochlazení v ledové vodě se sraženina odfiltruje, promyje se vodou a čistí se pomocí chromatografie (silikagel, methyl-t-butylether). Získá se 49 g (71 %) nitrosloučeniny.

Krok 3 (schéma iv): K roztoku 49 g (145 mmol) nitrosloučeniny v 500 ml dimethylformamidu se přidá uhličitan draselný. Tato směs se zahřívá jednu hodinu na 150 °C, potom se ochladí a nalije se do směsi vody a ethylacetátu. Organická fáze se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (silikagel, methyl-t-butylether/PE = 1/1). Získá se 23 g (62 %) produktu.

Krok 4 (schéma iv): Tento krok je podobný kroku 4 popsanému ve schématu i.

Krok 5 (schéma iv): Tento krok je podobný kroku 5 popsanému ve schématu i a vede k piperazinu d.iv.

20.02.02

Příklad 8

Příprava sloučeniny číslo 115

Zopakuje se postup popsaný výše, tj. reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III. Reakce se provádí podle postupu popsaného v příkladu 2 a vychází se z piperazinu d.iv. Získá se 20 % sloučeniny číslo 115.

Sloučeniny uvedené v následujících tabulkách se připraví podle postupů popsaných ve výše uvedených příkladech.

Sl. č.	X	m	Y	R_5	R_6	$(R_7)n$	R	Z	A	S_6+ S_7	P	T	Q	Poznámky
1	vz. 2	3	-	H	H	H	2-CH_2OH	-	-	-	-	-	-	S_1=H
2	1	3	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
3	3	3	-	H	H	H	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
4	3	4	-	H	H	H	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
5	3	4	-	H	H	H	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
6	3	3	-	H	CH_3	H	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
7	2	3	-	H	H	H	3-CH_2OH	-	-	-	-	-	-	S_1=H
8	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1=S_2=S_3=S_5=H
9	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
10	4	3	-	H	H	H	-	-	-	-	-		-	S_1=H
11	1	3	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1, S_3-S_5=H S_2=CH_3
12	3	3	-	H	-$(CH_2)_3$-		-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
13	2	3	-	H	H	H	3-CH_2OH	-	-	-	-	-	-	S_1=H *
14	1	3	C	-$(CH_2)_4$		H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
15	3	3	-	H	H	5-OCH_3	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
16	1	3	C	CH_3	H	5-Cl	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
17	3	3	-	CH_3	H	5-Cl	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
18	1	3	C	H	H	5-Br	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
19	3	3	-	H	H	5-Br	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
20	1	2	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
21	1	3	C	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
22	3	3	-	H	H	5-F	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
23	3	3	-	H	H	H	-	CH_2	-	-	-	-	-	S_1=H
24	5	3	-	H	H	H	-	-	O	-	-	-	-	S_1=H; poloha 8
25	1	3	C	H	H	7-Cl	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H

* R_7 je vázána v poloze 7 indolové skupiny

Sl. č.	X	m	Y	R_5	R_6	$(R_7)n$	R	Z	A	S_6+S_7	P	T	Q	Poznámky
26	vz. 3	3	-	H	H	7-F	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
27	1	3	C	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
28	3	3	-	H	H	7-Cl	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
29	3	3	-	H	H	7-CH_3	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
30	2	3	-	H	H	H	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
31	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	N	CH_2	CH_2	S_1=H
32	1	3	C	H	H	6-Cl	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
33	3	3	-	H	H	6-Cl	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
34	3	3	-	H	H	5-CN	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
35	1	3	C	H	H	5-CN	-	-	-	-	-	-	-	S_1.S_5=H
36	1	3	C	H	H	4-Cl	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
37	3	3	-	H	H	4-Cl	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
38	1	6	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
39	1	5	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
40	1	3	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_4=H S_5=CH_3
41	1	3	S	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1-S_3=S_5=H
42	6	3	-	H	H	H	-	-	-	oxo	-	-	-	S_1=H
43	1	3	S	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
44	6	3	-	H	H	H	-	-	-	H_2	-	-	-	S_1=H
45	1	4	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
46	1	3	C	H	H	6-F	-	-	-	-	-		-	S_1-S_5=H
47	3	3	-	H	H	6-F	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
48	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	N	CH	NH	S_1=H
49	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
50	1	3	C	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1-S_3=S_5=H

Sl. č.	X	m	Y	R_5	R_6	$(R_7)n$	R	Z	A	S_6+S_7	P	T	Q	Poznámky
51	vz. 3	3	-	H	C_2H_5	5-CN	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
52	3	3	-	H	H	H	-	NH	-	-	-	-	-	S_1=H
53	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	N	$C(CH_3)$	NH	S_1=H
54	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	NH	N	CH	S_1=H
55	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	N	N	NH	S_1=H
56	1	3	C	H	H	4-F	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
57	3	3	-	H	H	4-F	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
58	1	3	C	H	H	7-Br	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
59	3	3	-	H	H	7-Br	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
60	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1=7-Cl, S_2=S_3=S_5=H
61	2	3	-	H	H	5-F	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
62	1	3	C	H	H	5,7-F_2	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
63	3	3	-	H	H	5,7-F_2	-	O	-	-	-	-	-	S_1=H
64	2	3	-	H	H	7-F	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
65	5	3	-	H	H	H	-	-	NH	-	-	-	-	S_1=H; poloha 5
66	5	3	-	H	H	5-F	-	-	NH	-	-	-	-	S_1=H; poloha 5
67	5	3	-	H	H	7-F	-	-	NH	-	-	-	-	S_1=H; poloha 5
68	2	3	-	H	H	H	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
69	2	3	-	H	H	H	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
70	2	3	-	H	H	5-F	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
71	2	3	-	H	H	5-F	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
72	2	3	-	H	H	7-F	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
73	2	3	-	H	H	7-F	2-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
74	1	3	S	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1-S_3=S_5=H
75	2	3	-	H	H	H	3-$CH_2OC_3H_7$	-	-	-	-	-	-	S_1=H

Sl. č.'	X	m	Y	R_5	R_6	$(R_7)n$	R	Z	A	S_6+S_7	P	T	Q	Poznámky
76	vz. 2	3	-	H	H	5-F	$3\text{-}CH_2OC_3H_7$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
77	2	3	-	H	H	H	$3\text{-}CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
78	2	3	-	H	H	5-F	$3\text{-}CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
79	2	3	-	H	H	7-F	$3\text{-}CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
80	2	3	-	H	H	H	$3\text{-}CH_2OCH_2CH_2OCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
81	2	3	-	H	H	5-F	$3\text{-}CH_2OCH_2CH_2OCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
82	2	3	-	H	H	7-F	$3\text{-}CH_2OCH_2CH_2OCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
83	1	3	S	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_1-S_5=H
84	1	3	S	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_2=CH_3,S_1=S_3-S_5=H
85	1	3	S	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
86	7	3	-	H	H	H	-	-	-	-	N	CH	S	S_1=H
87	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
88	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
89	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
90	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
91	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
92	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=CH_3, S_1=S_3=S_5=H
93	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2= **fenyl**, S_1=S_3=S_5=H
94	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2= **fenyl**,, S_1=S_3=S_5=H
95	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2= **fenyl**,, S_1=S_3=S_5=H
96	2	3	-	H	H	H	$3\text{-}CH_2OCH_2CH{=}CH_2$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
97	2	3	-	H	H	5-F	$3\text{-}CH_2OCH_2CH{=}CH_2$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
98	2	3	-	H	H	7-F	$3\text{-}CH_2OCH_2CH{=}CH_2$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
99	2	3	-	H	H	H	$2\text{-}CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
100	2	3	-	H	H	5-F	$2\text{-}CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H

Sl. č.	X	m	Y	R_5	R_6	$(R_7)n$	R	Z	A	S_6+S_7	P	T	Q	Poznámky
101	vz. 2	3	-	H	H	7-F	2-$CH_2OCH_2C{\equiv}CH$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
102	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=C_3H_7, S_1=S_3=S_5=H
103	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=C_3H_7, S_1=S_3=S_5=H
104	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=C_3H_7, S_1=S_3=S_5=H
105	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3, S_1=S_3=H
106	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3, S_1=S_3=H
107	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3, S_1=S_3=H
108	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=benzyl, S_1=S_3=S_5=H
109	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=benzyl, S_1=S_3=S_5=H
110	1	3	O	H	H	7-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=benzyl, S_1=S_3=S_5=H
111	2	3	-	H	H	H	3-$CH_2OCH_2C{\equiv}CCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
112	2	3	-	H	H	H	2-$CH_2OCH_2C{\equiv}CCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
113	2	3	-	H	H	5-F	2-$CH_2OCH_2C{\equiv}CCH_3$	-	-	-	-	-	-	S_1=H
114	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_3=CH_3, S_1=S_5=H
115	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_3=CH_3, S_1=S_5=H
116	2	3	-	H	H	H	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
117	2	3	-	H	H	5-F	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
118	2	3	-	H	H	5-F	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
119	2	3	-	H	H	H	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H
120	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3,S_1=S_3=H
121	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3,S_1=S_3=H
122	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3,S_1=S_3=H
123	1	3	O	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_2=S_5=CH_3,S_1=S_3=H
124	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1=7-Cl, S_2=S_3=S_5=CH_3
125	1	3	O	H	H	5-F	-	-	-	-	-	-	-	S_4=oxo, S_1=H,S_2=S_3=S_5=CH_3
126	2	3	-	H	H	5-F	3-CH_2OCH_3	-	-	-	-	-	-	S_1=H

20.02.02

Slouč. č.	Sůl nebo volná báze	T.T. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (v methanolu)
1	fumarát	191-4	-
2	2-HCl	239-41	-
3	volná báze	203-4	-
4	volná báze	170-1	-
5	3.fumarát	98	-
6	volná báze	175-6	-
7	4/3 fumarát	140-3	-
8	volná báze	189-90	-
9	fumarát	200-1	-
10	3/2 fumarát	190-1	-
11	1/2 fumarát	210-2 (rozklad)	-
12	volná báze	165-7	-
13	volná báze	70-1	-
14	fumarát	208	-
15	volná báze	amorf.	-
16	2 fumarát	amorf.	-
17	volná báze	amorf.	-
18	fumarát	>225 (rozklad)	-
19	fumarát	>170 (rozklad)	-
20	volná báze	amorf.	-
21	1/2 fumarát	>245 (rozklad)	-
22	1/2 fumarát	>165 (sklo)	-
23	volná báze	176-7	-
24	volná báze	amorf.	-
25	1/2 fumarát	amorf.	-
26	3/4 fumarát	amorf.	-
27	1/2 fumarát	>240 (rozklad)	-
28	4/5 fumarát	amorf.	-
29	4/5 fumarát	amorf.	-
30	3/2 fumarát	sklo	-
31	5/4 fumarát	188-9	-
32	1/2 fumarát	>230 (rozklad)	-
33	fumarát	amorf.	-
34	fumarát	150-2	-
35	1/2 fumarát	247-8 (rozklad)	-
36	1/2 fumarát	>240 (rozklad)	-
37	fumarát	amorf.	-
38	HCl	amorf.	-
39	HCl	amorf.	-
40	HCl	220-4	-
41	HCl	>250 (rozklad)	-
42	1/2 fumarát	214-7 (rozklad)	-
43	1/2 fumarát	240-3	-
44	1/2 fumarát	220-2 (rozklad)	-
45	HCl	amorf.	-
46	fumarát	223-5	-
47	2/3fumarát	200-2	-
48	volná báze	sklo	-
49	volná báze	196-7	-
50	volná báze	181-2	-
51	1/2 fumarát	138,5-1	-
52	volná báze	190-5 (rozklad)	-
53	volná báze	sklo	-
54	volná báze	sklo	-
55	volná báze	sklo	-
56	1/2 fumarát	185-6	-

20.02.02

Slouč. č.	Sůl nebo volná báze	T.T. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (v methanolu)
57	fumarát	210-1 (rozklad)	-
58	2 fumarát	amorf.	-
59	volná báze	amorf.	-
60	1/2 fumarát	>250	-
61	fumarát	sklo	-
62	1/2 fumarát	245-7	-
63	3/2 fumarát	175-8	-
64	fumarát	sklo	-
65	volná báze	220-4 (rozklad)	-
66	volná báze	234-6 (rozklad)	-
67	volná báze	>280	-
68	HCl	sklo	-
69	fumarát	sklo	+28 (volná báze), R-konf.
70	fumarát	sklo	+28 (volná báze), R-konf.
71	fumarát	sklo	-
72	fumarát	sklo	-
73	fumarát	sklo	+25 (volná báze), R-konf.
74	fumarát	212,5-14,5	-
75	fumarát	sklo	-
76	fumarát	sklo	-
77	fumarát	sklo	-
78	fumarát	sklo	-
79	fumarát	sklo	-
80	fumarát	sklo	-
81	fumarát	sklo	-
82	fumarát	sklo	-
83	fumarát	amorf.	-
84	volná báze	amorf.	-
85	volná báze	amorf.	-
86	1/2 fumarát	218-20	-
87	volná báze	sklo	-20 R-konf.
88	volná báze	sklo	+27 S-konf.
89	volná báze	sklo	-24 R-konf.
90	volná báze	sklo	+24 S-konf.
91	volná báze	184-5	-25 R-konf.
92	volná báze	181-3	+25 S-konf.
93	volná báze	sklo	-
94	volná báze	sklo	-
95	volná báze	sklo	-
96	volná báze	70-3	-
97	volná báze	73-5	-
98	fumarát	sklo	-
99	fumarát	sklo	+39 (volná báze), R-konf.
100	fumarát	sklo	+36 (volná báze), R-konf.
101	fumarát	sklo	+37 (volná báze), R-konf.
102	volná báze	158-60	-
103	volná báze	181-2	-
104	volná báze	174-6	-
105	volná báze	sklo	-
106	volná báze	sklo	-
107	volná báze	sklo	-

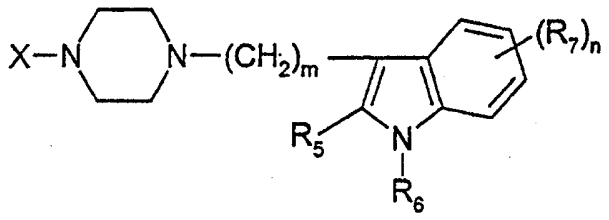
20.02.02

Slouč. č.	Sůl nebo volná báze	T.T. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (v methanolu)
108	volná báze	sklo	-
109	volná báze	207-10 (rozklad)	-
110	volná báze	197-9 (rozklad)	-
111	fumarát	sklo	-
112	fumarát	sklo	+31 (volná báze), R-konf.
113	fumarát	sklo	+31 (volná báze), R-konf.
114	volná báze	191-4	-
115	volná báze	190-2	-
116	volná báze	amorf.	0 S-konf.
117	fumarát	amorf.	S-konf.
118	volná báze	amorf.	R-konf.
119	volná báze	amorf.	0 R-konf.
120	volná báze	amorf.	-31 R-konf.
121	volná báze	amorf.	-28 R-konf.
122	volná báze	amorf.	+28 S-konf.
123	volná báze	amorf.	+32 S-konf.
124	volná báze	amorf.	-
125	volná báze	amorf.	-
126		amorf.	-2 R-konf.

20.02.02
PV 2002 - 619

P A T E N T O V É N Á R O K Y

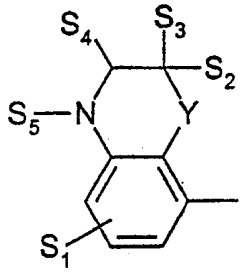
1. Deriváty fenylpiperazinu obecného vzorce I:



(I)

kde:

- X je 1) skupina vzorce 1



(1)

kde:

- S_1 je atom vodíku nebo atom halogenu,

- S_2 a S_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina,

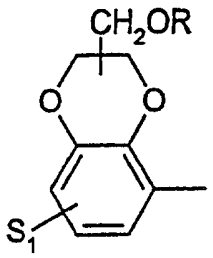
- S_4 jsou dva atomy vodíku nebo oxoskupina,

- S_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

- Y je C, O nebo S,

nebo 2) skupina vzorce 2

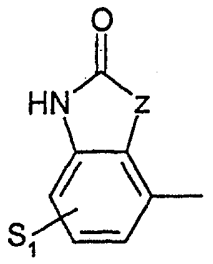
20.02.02



(2)

kde S_1 má význam uvedený výše a R je H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,

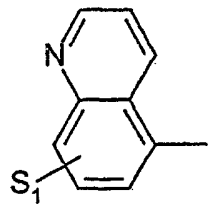
nebo 3) skupina vzorce 3



(3)

kde S_1 má význam uvedený výše a Z je C, O nebo N,

nebo 4) skupina vzorce 4

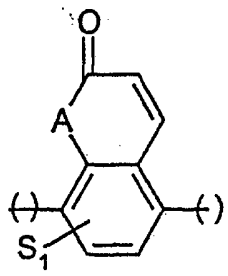


(4)

kde S_1 má význam uvedený výše

nebo 5) skupina vzorce 5

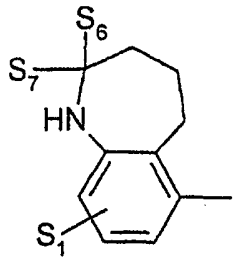
20.02.02



(5)

kde S_1 má význam uvedený výše a A je O nebo N, vázaná k piperazinovému kruhu v poloze 5 nebo 8,

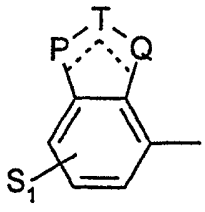
nebo 6) skupina vzorce 6



(6)

kde S_1 má význam uvedený výše a S_6 a S_7 jsou atomy vodíku nebo oxoskupina,

nebo 7) skupina vzorce 7



(7)

kde jedna přerušovaná čára může být dvojná vazba, S_1 má význam uvedený výše a

P=T=Q=dusík

nebo P=T=dusík a Q=C

nebo P=Q=dusík a T=C nebo C-CH_3,

nebo P=dusík, a T a Q jsou atom uhlíku

nebo P=dusík, T je atom uhlíku a Q je atom síry

20.02.02

- m je 2 až 6;

- n je 0 až 2;

- R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku; nebo R_5+R_6 jsou skupina $-(CH_2)-_p$, kde p je 3 až 5, a

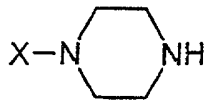
- R_7 je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu nebo kyanoskupina; nebo R_6+R_7 - R_7 v poloze 7 indolové skupiny - je skupina $-(CH_2)_q$, kde q je 2 až 4,

a jejich soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X je skupina vzorce 1, 2 nebo 3, kde symboly mají význam uvedený podle nároku 1.

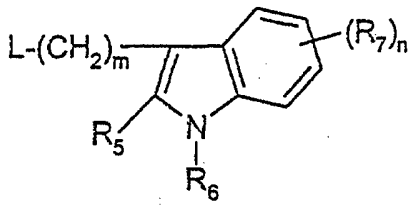
3. Sloučenina podle nároku 1, kde X je skupina vzorce I, kde $S_1=S_3=S_5$, S_4=oxoskupina a $S_2=CH_3$, m je 3, $R_5=R_6=H$, n je 0 nebo 1 a R_7 je 5-fluor a její soli.

4. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

reaguje za bazických podmínek se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

20.02.02

kdy v těchto vzorcích mají symboly význam uvedený v nároku 1 a L je odstupující skupina.

5. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako aktivní složku nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1.

6. Způsob přípravy kompozice podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podle nároku 1 upraví do formy vhodné pro podávání.

7. Způsob léčení onemocnění CNS, v y z n a č u j í c í s e t í m , že že se použije sloučenina podle nároku 1.