

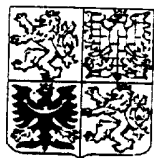
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 080

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-93**

(22) Přihlášeno: **27. 09. 93**

(30) Právo přednosti:
28. 09. 92 FR 92/9211551

(40) Zveřejněno: **13. 04. 94**
(Věstník č. 4/94)

(47) Uděleno: **11. 03. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 05. 97**
(Věstník č. 5/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/04

C 07 D 409/14

A 61 K 31/445

A 61 K 31/415

(73) Majitel patentu:

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Původce vynálezu:

Jegham Samir, Argenteuil, FR;

Angel Itzhak, Rungis, FR;

Purcell Thomas, Montfort L Amaury, FR;

Schoemaker Johannes, Gif S/Yvette, FR;

(74) Zástupce:

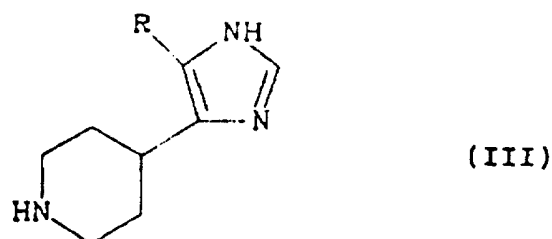
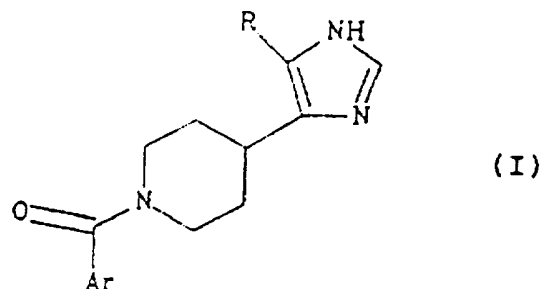
Traplová Jarmila JUDr. advokátka, U
průhonu 36, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Piperidinové deriváty, způsob jejich
přípravy, jejich použití jako léčiva a
farmaceutická kompozice, tyto deriváty
obsahující**

(57) Anotace:

Piperidinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R znamená vodík nebo alkylovou skupinu a Ar znamená případně substituovanou fenylovou skupinu, imidazo/1,2-a/pyridin-2-ylovou skupinu, indol-3-ylovou skupinu nebo případně substituovanou indazol-3-ylovou skupinu. Tyto piperidinové deriváty se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III v bázičím prostředí. Popsané sloučeniny jsou použitelné jako léčiva pro prevenci a léčení gastrointestinálních poruch, zejména ve formě farmaceutické kompozice, obsahující tyto sloučeniny v kombinaci s pomocnými látkami.



Piperidinové deriváty, způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiva a farmaceutická kompozice, tyto deriváty obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových piperidinových derivátů, způsobu jejich přípravy a jejich terapeutického použití.

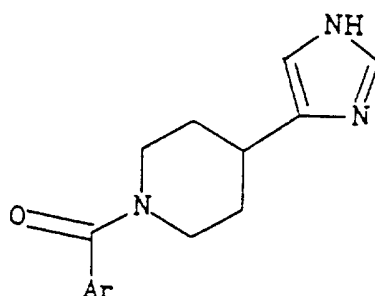
10

Dosavadní stav techniky

V evropské patentové přihlášce EP 0494010 jsou mezi jinými popsány 4-(4-imidazolyl) piperidiny obecného vzorce

15

20



25 ve kterém Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována v poloze para atomem halogenu. Tyto sloučeniny jsou antagonistujícími činidly H_3 -histaminergních receptorů a jako takové jsou vhodné pro léčení poruch centrální nervové soustavy, sdružených s uvedenými H_3 histaminergními receptory.

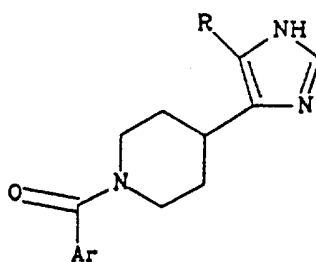
30

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce

35

40



(I),

ve kterém

45

R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a

50

Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty, zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, aminovou skupinu, alkoxy-skupinu, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy a cykloalkylalkoxy-skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkoxy-zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, imidazo/1,2-a/pyridin-2-ylovou skupinu, indol-3-ylovou skupinu nebo indazol-3-ylovou skupinu, která je případně substituována v poloze 1 alkylovou skupinou,

obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy, nebo fenyalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a v poloze 5 atomem vodíku, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy,

- 5 s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a Ar znamená fenylovou skupinu nebo 4-halogenfenylovou skupinu,

a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

- 10 Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, a Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty, zvolenými z množiny, zahrnující atom chloru, aminovou skupinu, methoxyskupinu a cyklopropylmethoxy-skupinu, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a Ar znamená fenylovou skupinu nebo 4-halogenfenylovou skupinu.

- Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, a Ar znamená indazol-3-ylovou skupinu, která je případně substituována v poloze 1 alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a fenyalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a v poloze 5 atomem vodíku, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy.

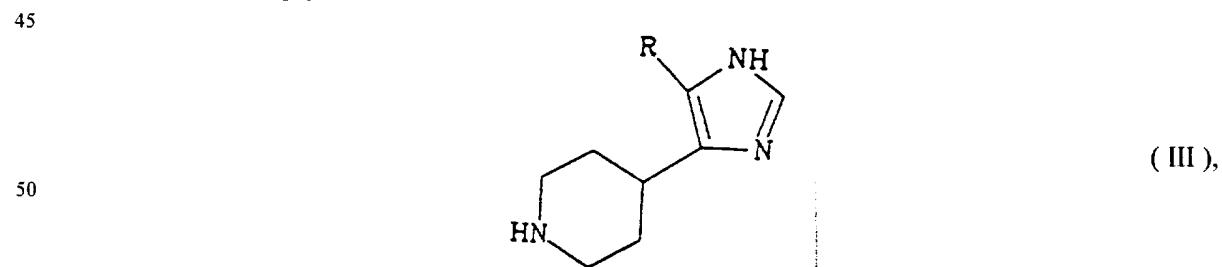
- 25 Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve stavu volných bází nebo ve stavu farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Sloučeniny, jejichž vzorec je isomerní formou vzorce I, tvoří rovněž součást vynálezu.

- 30 Na rozdíl od sloučenin, popsanych ve výše uvedeném evropském patentovém dokumentu EP 0494010, které jsou antagonisty H₃-histaminergních receptorů, jsou sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu antagonisty 5-HT₃- nebo 5-HT₄-serotoninergních receptorů.

- 35 Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy piperidinových derivátů obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém Ar má výše uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo hydroxy-skupinu, uvede v reakci s piperidinovým derivátem obecného vzorce III



ve kterém R má výše uvedený význam, ve vodném prostředí nebo v prostředí organického rozpouštědla, například dichlormethanu, trichlormethanu nebo dimethylformamidu, v přítomnosti báze při teplotě od -10 do 50 °C.

- 5 Výchozí sloučeniny jsou buď komerčně dostupné, nebo jsou popsány v literatuře, nebo mohou být připraveny postupy, které jsou zde popsány a které jsou pro odborníka, pracujícího v tomto oboru, známé.

Kyselina 1H-indazol-3-karboxylová je popsána v J. Amer. Chem. Soc., 1952, 2009.

10

Kyselina 4-amino-5-chlor-2-(cyklopropylmethoxy)benzoová je popsána v britských patentech GB 1507462, GB 1088581 a GB 101978.

- 15 4-(1H-Imidazol-4-yl)piperidin je popsán v Arch. Pharmaz., (Weinheim. Ger.) 1973, 306(12), 934-42 a v evropské patentové přihlášce 0197840.

4-(5-Methyl-2H-imidazol-4-yl)pyridin je popsán v J. Med. Chem., 1986, 29, 2154-63.

- 20 Předmětem vynálezu jsou rovněž piperidinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R a Ar mají výše uvedené významy, jako léčivo.

- 25 Předmětem vynálezu je konečně i farmaceutická kompozice pro prevenci a léčení gastrointestinálních poruch, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje piperidinový derivát obecného vzorce I, ve kterém R a Ar mají výše uvedené významy, a libovolnou vhodnou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

- 30 V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, které však mají pouze ilustrační charakter a vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuji. Rozsah vynálezu je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků. Chemické struktury připravených produktů byly potvrzeny elementární mikroanalýzou a infračervenou a nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

1-(3,5-Dichlorbenzoyl)-4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinofumarát

40

0,469 g (2,5 mmol) monohydrochloridu 4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinu se rozpustí v 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného při teplotě 0 °C. K získanému roztoku se potom přidá 0,524 g (2,5 mmol) 3,5-dichlorbenzoylchloridu a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a potom vodou, načež

45

se vysuší. Zbytek se rekrystalizuje z ethanolu.

Získá se 0,4 g produktu.

Teplota tání = 240-242 °C.

- 50 Fumarát se připraví rozpuštěním báze v ethanolu a přidáním ekvivalentu kyseliny fumarové k získanému roztoku. Získaný fumarát se rekrystalizuje ze směsi isopropanolu a ethanolu. Teplota tání: 178-183 °C.

Příklad 2

4-(1H-Imidazol-4-yl)-1-/(1H-indol-3-yl)karbonyl/piperidinfumarát

5 0,81 ml (5,82 mmol) triethylaminu se přidá k suspenzi 0,48 g (3 mmol) kyseliny 1H-indol-3-karboxylové a 0,453 g (3 mmol) 4-(1H-imidazol-4-yl)piperidinu v 10 ml dichlormethanu, přičemž tento přírůstek se provádí při okolní teplotě a pod atmosférou argonu. Přidá se 1,29 ml (6 mmol) difenylfosforylazidu a směs se míchá po dobu 20 hodin. Reakční směs se potom extrahuje ethylacetátem v kyselém prostředí. Vodná fáze se oddělí, zalkalizuje roztokem

10 uhličitanu draselného a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se zbytek přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy, tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 90:10. Čisté frakce se odpaří, přičemž se získá 0,27 g produktu.

15 Za účelem přípravy fumarátu se uvedená báze promyje ethanolem a k získané směsi se přidá ekvivalent kyseliny fumarové. Po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a isopropyletheru se krystaly odfiltrují a vysuší, přičemž se produkt získá ve formě hemifumarátu.

Získá se 0,3 g produktu.

20 Teplota tání = 220 °C (za rozkladu),
výtěžek = 28 %.

Příklad 3

25

1-/(1H-indazol-3-yl)karbonyl/-4-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)piperidinfumarát

Do 100 ml baňky se zavede 1,35 g (8,15 mmol) 4-(5-methyl 1H-imidazol-4-yl)piperidinu v 15 ml dichlormethanu a 4 ml dimethylformamidu. Přidá se 1,32 g (8,15 mmol) kyseliny 1H-indazol-3-karboxylové a 2,2 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá po dobu 5 minut. Přidá se 3,5 ml

30 difenylfosforylazidu a reakční směs se míchá po dobu 72 hodin. Přidá se ethylacetát a směs se třikrát extrahuje 2N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se oddělí a zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného. Zalkalizovaná vodná fáze se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří k suchu. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za

35 použití eluční sestavy, tvořené směsí dichlormethanu, methanolu a amoniaku v objemovém poměru 90: 10: 1. Z odpovídajících frakcí eluátu se získá 1 g produktu ve formě čisté báze. Fumarát se připraví postupem, který je popsán v příkladu 1.

Teplota tání produktu = 213-215 °C,
výtěžek = 32 %.

40

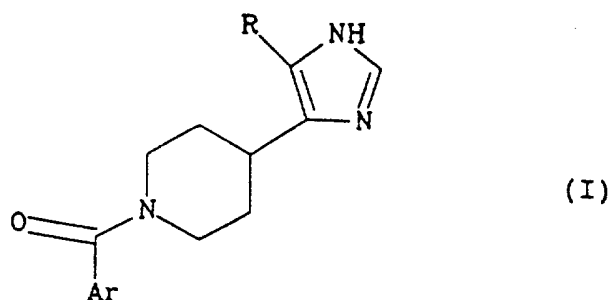
V následující tabulce jsou uvedeny chemické struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin podle vynálezu. V této tabulce:

ve sloupci "T. t. (°C)" symbol (déc) znamená, že tání produktu je doprovázeno jeho rozkladem,

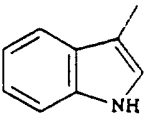
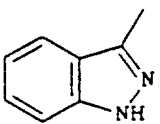
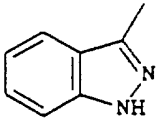
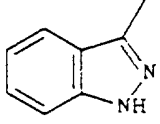
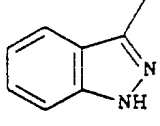
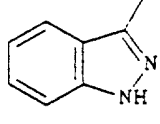
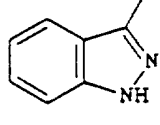
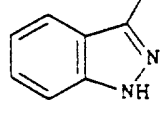
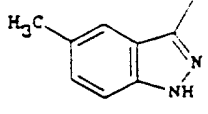
45

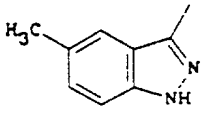
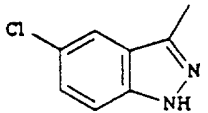
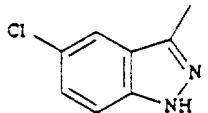
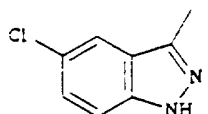
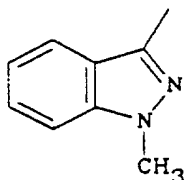
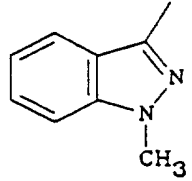
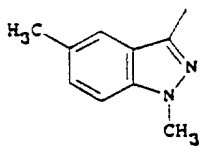
ve sloupci "Sůl" symbol x : y znamená x mol kyseliny na y mol báze, symbol "-" znamená, že sloučenina je ve stavu báze, symbol "chlor." znamená hydrochlorid, symbol "fum." znamená fumarát, symbol "méthanesulf." znamená methansulfonát.

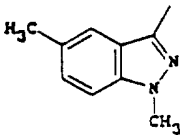
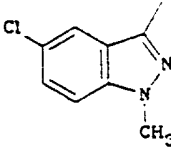
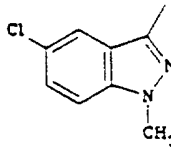
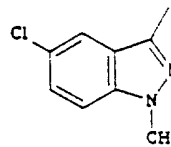
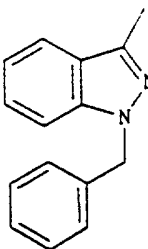
Tabulka



Č.	R	Ar	T.t. (° C)	Sůl (x:y)
1	-H		178-183	fum. (1:2)
2	-H		140-145	-
3	-CH ₃		135-145	-
4	-H		135 (déc)	-
5	-H		> 220 (déc)	fum. (1:1)
6	-H		220 (déc)	fum. (1:2)

Č.	R	Ar	T.t. (° C)	Sůl (x:y)
7	-CH ₃		175-180	fum. (1:1)
8	-H		210 (déc)	fum. (1:2)
9	-CH ₃		202	-
10	-CH ₃		213-215	fum. (1:2)
11	-CH ₃		235-237	méthanesulf. (1:1)
12	-(CH ₂) ₂ CH ₃		217-222	fum. (1:1)
13	-CH(CH ₃) ₂		239-241	fum. (1:1)
14	-(CH ₂) ₃ CH ₃		220-224	fum. (1:1)
15	-H		185-192	fum. (1:1)

Č.	R	Ar	T.t. (° C)	Sûl (x:y)
16	-CH ₃		186-192	fum. (1:1)
17	-H		188-195	fum. (1:1)
18	-CH ₃		206-212	fum. (1:1)
19	-(CH ₂) ₃ CH ₃		130-135	chlor. (1:1)
20	-CH ₃		181-182	-
21	-CH ₂ CH ₃		182-184	-
22	-H		172-175	fum. (1:1)

Č.	R	Ar	T.t. (° C)	Sůl (x:y)
23	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		217-220	-
24	-H		186-192	fum. (1:1)
25	$-\text{CH}_3$		218-225	fum. (1:1)
26	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		> 250	-
27	-H		165-167	fum. (1:1)

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům, které prokázaly jejich použitelnost jako terapeuticky účinných látek.

- 5 Tyto sloučeniny byly v rámci těchto testů testovány na jejich účinek na akumulaci AMP_c v preparátu primární kultury neuronových výběžků myších zárodků technikou, popsanou Dumuis-em a kol. v Mol. Pharmacol., 34, 880-887, 1988. Tato akumulace je ukazatelem adenylcyklázové účinnosti, při které jsou pozitivně spráženy serotoninergní receptory typu 5 HT₄.
- 10 Odeberou se neuronové výběžky na myších zárodcích, které jsou staré 14 až 15 dní. Neurony se mechanicky disociují a převedou na živné prostředí DMEM/F12 s přísadami, avšak bez séra, v kazetách Costar s 12 jamkami v množství 10⁶ buněk na jamku. Kultury se udržují při teplotě 37 °C pod zvlhčovanou atmosférou (5 % CO₂/95 % vzduchu).
- 15 Šest dnů po vytvoření kultur se buňky inkubují po dobu 2 hodin ve výše popsaném kultivačním prostředí v přítomnosti 0,1 nmolu tritiovaného adeninu (specifická aktivita 20 Ci/mmol) v každé jamce. Buňky se promyjí kultivačním prostředím, načež se provede druhá inkubace v uvedeném kultivačním prostředí v přítomnosti isobutylmethylxanthinu (0,75 mM), forskolinu (0,1 μM) a testovaných sloučenin v různých koncentracích ve finálním objemu v každé jamce 1 ml. Po 20 10 minutách inkubace se reakce zastaví přidáním 1 ml 5 % kyseliny trichloroctové. Neurony se oddělí, homogenizují ultrazvukem a odstředí při 8000 g po dobu 2,5 minuty. Supernatant se oddělí a přidá se 100 μl roztoku, obsahujícího AMP_c (5 mM) a ATP (5 mM). Vytvořené tritiované ATP a AMP_c se rozdělí průchodem přes pryskyřici Dowex AG50WX8 a potom přes oxid hlinitý.
- 25 Získané výsledky jsou vyjádřeny v % AMP_c/H³/ /ATP/H³/ . CE₅₀ a CI₅₀ znamenají koncentraci, která způsobuje 50 % snížení maximální stimulace, resp. inhibice. Nejúčinnější sloučeniny podle vynálezu měly při tomto testu hodnoty CI₅₀ v rozmezí mezi 1 a 10 μM.
- 30 Sloučeniny podle vynálezu byly rovněž testovány in vivo za účelem stanovení jejich účinku na průjem, indukovaný u myši působením 5-HTP technikou, popsanou Warrick-em a kol. v J. Pharm. Pharmacol., 33, 675-676, 1981. Při tomto testu se použijí myši samečci CD₁, kteří mají tělesnou hmotnost 25 až 30 g a kteří byli již 18 hodin udržováni v režimu půstu. 20 minut (v případě intraperitoneální aplikace) nebo 60 minut (v případě perorální aplikace) před 35 intraperitoneální injekcí 5-HTP v dávce 25 mg/kg se pokusným zvířatům podají testované sloučeniny nebo vehikulum. Pokusná zvířata se potom umístí v individuálních klecích a pozorují se po dobu 3 hodin, přičemž se zaznamená počet zvířat, majících průjem 30 minut, jednu hodinu, 2 hodiny a 3 hodiny po podání 5-HTP.
- 40 Získané výsledky jsou vyjádřeny v procentickém počtu pokusných zvířat, chráněných před průjmem předběžným ošetřením testovanou sloučeninou, ve srovnání s kontrolní skupinou pokusných zvířat, která přijala v rámci předběžného ošetření pouze vehikulum.
- 45 Nejúčinnější sloučeniny podle vynálezu inhibovaly při tomto testu průjem, indukovaný 5-HTP, při dávce 0,002 mg/kg, podané intraperitoneálně, nebo při dávce 0,1 mg/kg, podané perorálně.
- 50 Sloučeniny podle vynálezu byly rovněž testovány na jejich inhibiční účinek na vazbu ³H/quipazinu se serotoninergními receptory typu 5-HT₃, přítomnými v mozkové kůře krys, modifikovanou verzí metody, popsané Milburn-em a Peroutkou (J. Neurochem., 52, 1787-1792, 1989).
- Při tomto testu se použijí krysí samečci Sprague-Dawley s tělesnou hmotností 150 až 200 g. Pokusným zvířatům se odebere mozková kůra a tato kůra se homogenizuje ve 20 objemech

(hmotnost/objem) 25 mM pufru Hepes nebo 25 mM pufru Hepes, obsahujícího chlorid sodný (180 mM), chlorid vápenatý (2,5 mM), chlorid draselný (5 mM) a chlorid hořečnatý (1,2 mM) (pH=7,4), v dezintegračním zařízení Polytron. Po 10 minutovém odstředování získané suspenze, se získaná peleta opětovně suspenduje v prvotním objemu pufru, který případně obsahuje 0,05 %
 5 Tritonu X-100, načež se provede první inkubace při teplotě 37 °C, trvající 30 minut. Potom se provedou ještě dvě odstředění, a to výše popsáním postupem, načež se finální peleta vyjme 11,7 objemu 25 mM pufru Hepes, pH=7,4.

Vazba ^3H /quipazinu (specifická aktivita 51,6 - 69,8 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, Ma, USA) se stanoví inkubací 150 μl membránové suspenze s radiačně značeným ligandem (0,8 nM) ve finálním objemu 1 ml po dobu 30 minut při teplotě 25 °C a v přítomnosti a nepřítomnosti testované sloučeniny. Tato inkubace se provádí v přítomnosti 0,1 μM paroxetinu a 1 μM ketanserinu. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1 μM ondansetronu. Po inkubaci se testovaná směs zředí 5 ml ledového 50 mM pufru Tris-HCl (pH=7,4 při 0 °C). Membrány se
 15 izolují filtrací na filtru Whatman GF/B, předimpregnovaném 0,05 % polyethyleniminu, a promyjí třemi 5 ml objemy ledového 50 mM pufru Tris-HCl. Radioaktivita, zadržená na filtru, se změří scintilační kapalinovou spektrometrií při účinnosti 50 až 60 %.

Získané výsledky jsou vyjádřené jako koncentrace (CI_{50}) studované sloučeniny, která z 50 %
 20 inhibuje vazbu ^3H /quipazinu a která byla stanovena grafickou nebo matematickou metodou. Nejúčinnější sloučeniny podle vynálezu mají při tomto testu hodnoty CI_{50} nižší než 1 nM (10^{-9} M).

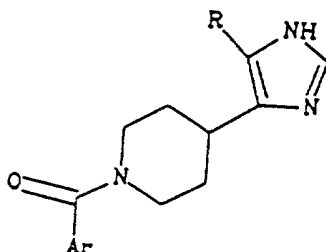
Výše uvedené výsledky biologických testů ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou ligandy
 25 serotoninergních receptorů typů 5-HT₃ a 5-HT₄.

Tyto sloučeniny mohou být tedy použity pro prevenci a léčení poruch, při kterých se uplatňují receptory 5-HT₃ a 5-HT₄, jakými jsou například pocit nevolnosti a zvracení, ke kterým například dochází po protinádorové léčbě nebo po podání anestetik, poruchy centrální nervové soustavy,
 30 jakými jsou schizofrenie, mánie, úzkost a deprese, poruchy chování, jakými jsou Alzheimerova senilní nebo presenilní demence, dyskineze, bolesti, migrény, bolesti hlavy, poruchy spojené se závislostí na alkoholu a drogách a s odvykáním alkoholu a drogám, poruchy gastrointestinálního traktu, jakými jsou dyspepsie, peptický vřed, pálení žáhy, plynatost, poruchy kardiovaskulárního systému a dýchací potíže. Uvedené sloučeniny mohou být rovněž použity pro prevenci a léčení
 35 poruch jakými jsou průjem, podrážditelný tračník, jícnový reflux, motorické intestinální potíže, poruchy intestinální sekrece, kystická fibróza pankreasu, karcinoidní syndrom a inkontinence.

Za tímto účelem mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány do všech farmaceutických forem, vhodných pro perorální nebo parenterální podání, jakými jsou tablety, dražé, želatinové
 40 tobolky, kapsle, pitné nebo injikovatelné suspenze nebo roztoky atd., a to v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, přičemž sloučeniny podle vynálezu jsou v těchto kompozicích dávkovány tak, aby umožňovaly podání 0,005 až 10 mg účinné látky 1 až 4 krát denně.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Piperidinové deriváty obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a

Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty, zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, aminovou skupinu, alkoxy-skupinu, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy a cykloalkylalkoxy-skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkoxy-zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, imidazo/1,2-a/pyridin-2-ylovou skupinu, indol-3-ylovou skupinu nebo indazol-3-ylovou skupinu, která je případně substituována v poloze 1 alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy, nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a v poloze 5 atomem vodíku, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy,

s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a Ar znamená fenylovou skupinu nebo 4-halogenfenylovou skupinu,

a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

2. Piperidinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo přímou, nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, a Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty, zvolenými z množiny, zahrnující atom chloru, aminovou skupinu, methoxy-skupinu a cyklo-propylmethoxy-skupinu, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a Ar znamená fenylovou skupinu nebo 4-halogenfenylovou skupinu.

3. Piperidinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo přímou, nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, a Ar znamená indazol-3-ylovou skupinu, která je případně substituována v poloze 1 alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 nebo 2 uhlíkové atomy, a v poloze 5 atomem vodíku, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou, obsahující 1 nebo 2 uhlíkové atomy.

4. Způsob přípravy piperidinových derivátů podle nároku 1, **v y z n a č e n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II

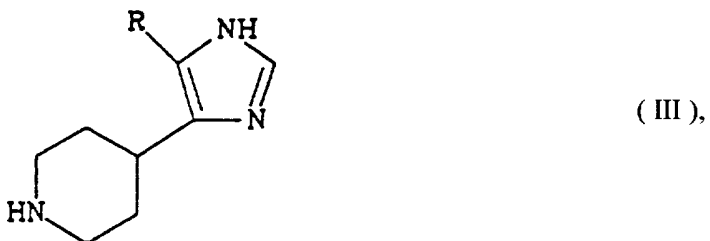
5



10

ve kterém Ar má význam, uvedený v nároku 1, a X znamená atom halogenu nebo hydroxy- skupinu, uvede v reakci s piperidinovým derivátem obecného vzorce III

15



20

ve kterém R má význam uvedený v nároku 1, ve vodném prostředí nebo v prostředí organického rozpouštědla, například dichlormethanu, trichlormethanu nebo dimethylformamidu, v přítomnosti báze, při teplotě od -10 do 50 °C.

25

5. Piperidinové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 pro použití jako léčivo.

30

6. Farmaceutická kompozice pro prevenci a léčení gastrointestinálních poruch, **v y z n a - č e n á t í m**, že jako účinnou látku obsahuje piperidinový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 v kombinaci s pomocnou látkou.

35

Konec dokumentu
