

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 2338

(22) Přihlášeno: 07.08.1996

(30) Právo přednosti:
25.08.1995 DE 1995/19531321

(40) Zveřejněno: 12.03.1997

(Věstník č. 3/1997)

(47) Uděleno: 13.01.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.03.2003
(Věstník č. 3/2003)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 413/06
A 61 K 31/4523
A 61 P 25/18
A 61 P 25/00

(73) Majitel patentu:

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE;

(72) Původce vynálezu:

Prücher Helmut, Heppenheim, DE;
Bartoszyk Gerd, Weiterstadt, DE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 10100;

(54) Název vynálezu:

**Derivát piperidinylmethyloxazolidinonu a
farmaceutický prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát piperidinylmethyloxazolidin-2-onu ze souboru
zahrnujícího

- a) (5S)-(-)-5-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- b) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- c) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- d) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on,
- e) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
- f) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
- g) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,
- h) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,
- i) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on

a jeho fyziologicky přijatelná sůl je účinnou látkou pro výrobu léčiv s psychofarmakologickým působením a s atypickým neuroleptickým působením.

Derivát piperidinylmethyloxazolidinonu a farmaceutický prostředek, který ho obsahujeOblast techniky

5

Vynález se týká nových derivátů piperidinylmethyloxazolidin-2-onů, které působí na centrální nervový systém, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

10 Dosavadní stav techniky

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu číslo DE 40 05 371 A1 jsou popsány vedle velkého počtu možných jiných sloučenin také deriváty Piperidinylalkyloxazolidinonu obecně jako farmaceuticky účinné látky, ve kterých je vázán oxazolidinový kruh, substituovaný na dusíku v poloze 5 buď přes skupinu ethylovou, nebo propylovou na dusík rovněž substituovaného piperidinového kruhu. Uvádí se, že takové sloučeniny ovlivňují centrální nervovou soustavu.

Také v německé přihlášce vynálezu číslo DE 43 24 393 A1 jsou popisovány piperidinylalkyloxazolidinony vykazující působení na centrální nervovou soustavu, obzvláště neuroleptické působení bez patrného kataleptického působení. V tomto případě jde o deriváty piperidinu, které jsou ve 4-poloze substituovány aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou.

Ze stavu techniky (evropský patentový spis číslo EP 0300272 a EP 0635505) jsou známy také velmi podobné sloučeniny jako podle vynálezu, které mají stejné působení jako sloučeniny podle vynálezu jsou však méně účinné než sloučeniny podle vynálezu.

Úkolem vynálezu tedy je vyvinout nové sloučeniny použitelné k výrobě léčiv, které by však oproti dosud známým účinným látkám vykazovaly výrazné spektrum účinků a působily by selektivně na centrální nervovou soustavu s malým vedlejším působením a které by se mohly být vzhledem ke své změněné struktuře podávat v co možno nepatrných dávkách a vykazovaly by jen velmi malý nebo žádný potenciál závislosti.

Podstata vynálezu

35

Podstatou vynálezu je nový derivát piperidinylmethyloxazolidin-2-onu ze souboru zahrnujícího

- a) (5S)-(-)-5-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- 40 b) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- c) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
- 45 d) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on,
- e) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
- 50 f) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
- g) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,

55

h) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,

i) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on

5 a jeho fyziologicky přijatelná sůl.

Zjistilo se, že tyto sloučeniny podle vynálezu jejich fyziologicky vhodné soli vykazují při dobré snášenlivosti cenné farmakologické vlastnosti. Ovlivňují zejména centrální nervovou soustavu a vykazují sedativní, uklidňující, neuroleptické a/nebo antidepressivní účinky bez prokazatelně
10 patrného kataleptického působení.

Deriváty piperidinylmethyloxazolidinonu podle vynálezu jakož i jejich soli mají tlumicí účinek na chování myši (metodiku popsal Irwin, Psychopharmacologica 13 8 1968 str. 222 až 257). U myši tlumí šplhací chování vyvolané apomorfinem (metodiku popsal Costall a kol., European
15 J. Pharmacol. 50, str. 39 až 50 (1968)) nebo vyvolávají kontralaterální otáčivé chování hemiparkinsonových krys (metodiku popsal Ungerstedt a kol., Brain Res. 24 str. 485 až 493 (1970)), bez patrných kataleptických vedlejších účinků (metodiku popsal Dolini-Stola, Pharmakopsychiat. 6 str. 189 až 197, (1973)). Tyto účinné látky zabraňují také vazbě tritiových dopaminagonistů a antagonistů na striární receptory (metodiku popsal Schwarcz a kol.,
20 J. Neurochemistry 34, str. 772 až 778 (1980) a Creese a kol., European J. Pharmacol. 46, str. 377 až 381 (1977)). Sloučeniny dále brzdí reflex jazyk-dáseň u narkotizovaných krys (metodiku popsal Barnett a kol., European J. Pharmacol. 21, str. 178 až 182 a Ilhan a kol. European J. Pharmacol. 33, str. 61 až 64 (1975)). Vykazují také prokazatelné analgetické a krevní tlak snižující účinky: v případě spontánně hypertonických bdělých krys, opatřených katétrem (kmen SHR/NiH-MO/ICHB-EMD), se po intragastrálním podání účinné látky přímo měřený arteriální
25 krevní tlak snižuje (metodiku popsal Weeks a Jones, Proa. Soo. Exptl. Biol. Med. 104, str. 646 až 648 (1960)).

Na základě výsledků těchto výzkumů se ukazuje, že sloučeniny podle vynálezu jakož i jejich
30 fyziologicky nezávadné a adiční soli s kyselinou mohou být použity jako účinné látky léčiv, ale také jako meziprodukty k výrobě dalších účinných látek léčiv.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Heyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart: J. March, Advanced Organic Chemistry 3. vydání, 1984; nebo
35 Organio Reactions, John Hiley & Sons, Inc. New York), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

40 Například se sloučeniny podle vynálezu mohou připravovat způsoby popsanými v evropských patentových spisech číslo EP 0300272 a EP 0635505.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet také in situ tak, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se ihned nechávají dále reagovat na sloučeniny podle vynálezu.

45 Sloučeniny podle vynálezu mohou mít jedno centrum asymetrie. Mohou se proto používat jako racemáty nebo, pokud se používá opticky aktivních výchozích látek, se mohou získat také v opticky aktivní formě, popřípadě se získané racemáty mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereoizomery z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích
50 činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, jako jsou D a L formy kyseliny vinné, dibenzoyl-vinné, diacetyl-vinné, kyseliny kafrsulfonové, kyseliny mandlové, jablečné nebo mléčné. Různé formy diastereomerů se mohou dělit o sobě známým způsobem například frakční krystalizací a opticky aktivní sloučeniny podle vynálezu se mohou uvolňovat z diastereomerů o sobě známým
55 způsobem.

Zásada podle vynálezu se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sirové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citrónová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Adiční soli s kyselinou, které jsou fyziologicky závadné, se mohou používat k izolaci a k čištění zásad podle vynálezu.

Volné zásady sloučenin podle vynálezu se popřípadě mohou uvolňovat ze svých solí zpracováním silnými zásadami, jako jsou hydroxid nebo uhličitán sodný nebo draselný.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně.

Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální nebo rektální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami podle vynálezu, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, želatina, uhlohydráty jako laktóza nebo škroby, celulóza, stearat hořečnatý, mastek, vazelina, glycerinacetát a jiné glyceridy mastných kyselin a sojový lecithin.

Pro orální použití se hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky. Zajímavé jsou zvláště lakované tablety a kapsle s povlaky nebo pouzdry kapslí, které odolávají působení žaludečních šťáv. Pro rektální použití jsou vhodné čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy a pudry.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo aromatické látky. Popřípadě, mohou obsahovat ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy, diuretika a antiflogistika.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou podávat lidem nebo zvířatům a může se jich používat pro boj proti nemocím, zvláště pro ošetřování schizofrenie, psychoreaktivních poruch a psychopatií, depresí, těžkých chronických bolestí a nemocí spojených s vysokým krevním tlakem. Mohou se rovněž používat k vyšetřování extrapyramidálních poruch. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou účinné jakožto atypická neuroleptika, nevykazují však výhodně žádné jmenovité kataleptické vedlejší účinky.

Sloučenin podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelných solí podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako známé obchodní prostředky pro podobnou indikaci (Thioridazin, Haloperidol), s výhodou v dávce přibližně 0,1 až 500 mg, zvláště 0,2 až 50 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je přibližně 0,002 až 20 a zvláště 0,2 až 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti.

Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Výraz „zpracování obvyklým způsobem“ v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, reakční směs se extrahuje dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Teploty se vždy uvádějí ve °C. Hodnoty $[\alpha]_D$ se měří při teplotě 20 °C v dimethylsulfoxidu.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Za podmínek zpětného toku se míchá po dobu 26 hodin roztok obsahující 4,92 g (5R)-(–)-5-(oxymethylu kyseliny methansulfonové)-3-p-fluorfenyloxazolidin-2-onu, 65 ml acetonitrilu, 4,70 g 4-(4-aminobenzyl)piperidinu [přípravitelného z 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu hydrogenací nitroskupiny na NH₂ a pyridinového kruhu na piperidinový kruh v přítomnosti palladiového katalyzátoru v ledové kyselině octové] a 4,43 g hydrogenuhlčitanu sodného. Nato se reakční směs zředí 100 ml dichlormethanu, extrahuje se několikrát malým množstvím vody a vysuší se. Po vysušení se rozpouštědlo odstraní destilací a získaný produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu. Tím se získá reakční produkt v podobě bezbarvé pryskyřice, která se nechá vykristalovat.

Výtěžek: 3,18 g (5S)-(–)-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-onu (48,8 % teorie) o teplotě tání 95 až 99 °C. $[\alpha]_D^{20} = -24,5^\circ$ (DMSO).

Obdobně se připraví

z 4-(4-acetylaminobenzyl)piperidinu [přípravitelného ze 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu hydrogenací nitroskupiny na NH₂ v přítomnosti niklového katalyzátoru (Raneyova niklu) na 4-(4-aminobenzyl)pyridin a acetylací systémem anhydrid kyseliny octové/triethylamin na 4-(4-acetylaminobenzyl)pyridin a následnou hydrogenací pyridinového kruhu v přítomnosti palladiového katalyzátoru v ledové kyselině octové] a (5R)-(–)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(p-fluorfenyl)oxazolidin-2-onu (5S)-(–)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on o teplotě tání 177 až 179 °C. $[\alpha]_D^{20} = -23,6^\circ$ (DMSO)

Obdobně se připraví za použití

4-(4-fluorbenzyl)piperidinu

a (5R)-(–)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-onu

(5S)-(–)-5-[4-(4-fluorbenzyl)piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on o teplotě tání 20,3 až 205 °C

$[\alpha]_D^{20} = -27,7^\circ$ (DMSO)

4-(4-acetylaminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on
o teplotě tání 204 až 206 °C $[\alpha]_D^{20} = -25,8$ °C (DMSO)

4-(4-aminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on
o teplotě tání 126 až 128 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -27,8$ °C (DMSO)

4-(4-acetylaminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-fenyloxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on o teplotě
tání 199 až 201 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -24,3$ °C (DMSO)

4-(4-acetylaminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-acetylaminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on
o teplotě tání 221 až 223 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -27,4$ °C (DMSO)

4-(4-aminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on
o teplotě tání 146 až 149 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -29,8$ °C (DMSO)

4-(4-aminobenzyl)piperidinu

a (5R)-(-)-5-(oxymethyl kyseliny methansulfonové)-3-fenyloxazolidin-2-onu
(5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on o teplotě tání
148 až 150 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -28,5$ °C (DMSO).

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

Příklad A. Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatrium hydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát
destilované vody se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltru-
je a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky
uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B. Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g
kakaového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg
účinné látky.

Příklad C. Roztok

- 5 Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením.

Příklad D. Mast

- 10 500 mg účinné látky obecného vzorce I se smísí s 99,5 g vazelíny za aseptických podmínek.

Příklad E. Tablety

- 15 Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F. Dražé

- 20 Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, traganu a barviva.

Příklad G. Kapsle

- 25 O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H. Ampule

- 30 Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

35 Průmyslová využitelnost

- 40 Derivát piperidinylmethyloxazolidinonu a/nebo jeho fyziologicky vhodné soli je farmakologicky účinný a je vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků s psychofarmakologickým a s atypickým neuroleptickým působením.

45 **PATENTOVÉ NÁROKY**

1. Derivát piperidinylmethyloxazolidin-2-onu ze souboru zahrnujícího
- 50 a) (5S)-(-)-5-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
 b) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
 c) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2-on,
 d) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on,
- 55

- e) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
 f) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino-benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2-on,
 g) (5S)-(-)-5-[4-(4-acetylamino-benzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,
 h) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2-on,
 i) (5S)-(-)-5-[4-(4-aminobenzyl)-1-piperidinylmethyl]-3-fenyloxazolidin-2-on

a jeho fyziologicky přijatelnou sůl.

2. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku derivát piperidinylmethyloxazolidinonu podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl.

3. Použití derivátu piperidinylmethyloxazolidinonu podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli pro výrobu léčiv.

4. Použití derivátu piperidinylmethyloxazolidinonu podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli pro výrobu léčiv s psychofarmakologickým působením.

5. Použití derivátu piperidinylmethyloxazolidinonu podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli pro výrobu léčiv s atypickým neuroleptickým působením.

Konec dokumentu
