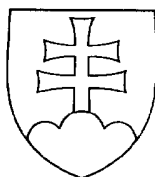


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **3822-91**
 (22) Dátum podania: **16.12.91**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **717 067, 826 517**
 (32) Dátum priority: **27.03.85, 05.02.86**
 (33) Krajina priority: **US, US**
 (40) Dátum zverejnenia: **13.05.92**
 (45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **06.08.99**
 (86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 125(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl.⁶

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

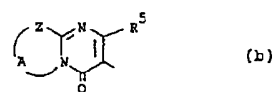
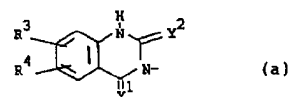
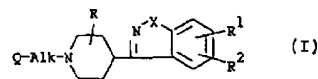
(73) Majiteľ patentu: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;

(72) Pôvodca vynálezu: Kennis Ludo F. J., Turnhout, BE;
 Vandenberg Jan, Beerse, BE;

(54) Názov vynálezu: **1,2-Benzazoly a farmaceutické prostriedky na ich báze**

(57) Anotácia:

Sú opísané 1,2-benzazoly všeobecného vzorca (I), kde R je vodík alebo alkyl s 1 až 6 C; R¹ a R² je nezávisle vždy vodík, halogén, OH, alkoxy s 1 až 6 C alebo alkyl s 1 až 6 C; X je O alebo S; Alk je alkandyl s 1 až 4 C; Q je zvyšok všeobecného vzorca (a) alebo (b), kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a farmaceutické prostriedky na ich báze. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú užitočné antipsychotické vlastnosti, a preto je možné použiť ich pri liečení rôznych porúch, pri ktorých má prevažujúcu dôležitosť uvoľňovanie serotonínu.



Oblasť techniky

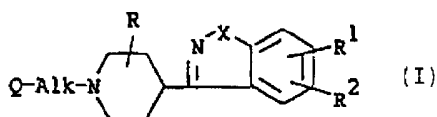
Vynález sa týka 1,2-benzazolov a farmaceutických prostriedkov na ich báze. Zlúčeniny podľa vynálezu majú užitočné antipsychotické vlastnosti, a preto je možné použiť ich pri liečení rôznych porúch, pri ktorých má prevážujúcu dôležitosť uvoľňovanie serotonínu.

Doterajší stav techniky

V US patentoch č. 4 352 811 a 4 458 076 sú opísané 3-piperidyl-1,2-benzizoxazoly a 3-piperidyl-1,2-benzizotiazoly, ktoré majú antipsychotické a analgetické vlastnosti. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa od týchto známych zlúčenín líšia povahou substituenta v polohe 1 piperidínového kruhu.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú 1,2-benzazoly všeobecného vzorca (I)

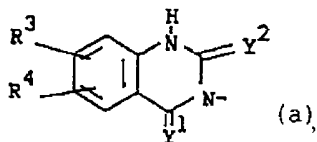


a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami, kde R predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R¹ a R² predstavuje nezávisle vždy substituent zvolený zo súboru zahŕňajúceho vodík, halogén, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

X predstavuje kyslík alebo síru;

Alk predstavuje alkándiylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a)

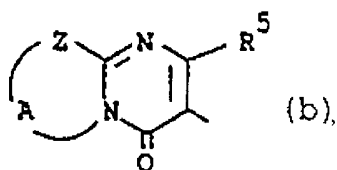


kde

Y¹ a Y² nezávisle predstavuje vždy kyslík alebo síru;

R³ predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkylkarbonylamino skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, fenylmetoxy skupinu a azidoskupinu;

R⁴ predstavuje vodík alebo halogén; alebo zvyšok všeobecného vzorca (b)



kde

R⁵ predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

Z predstavuje skupinu vzorca -S-, -CH₂- alebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a

A predstavuje dvojitý zvyšok vzorca -CH₂-CH₂-, -CH₂-C₂-CH₂- alebo -CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ predstavuje nezávisle vždy vodík, halogén, aminoskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

V uvedených definíciách sa pod generickým označením „halogén“ rozumie fluór, chlór, bróm a jód. Pod pojmom „alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka“ sa rozumie nasýtený uhlíkovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, 1-metyletyl, 1,1-dimetyletyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl a pod. Pod pojmom „alkándiylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka“ sa rozumie alkándiylskupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metylén, etylén, propylén, butylén a pod. Pod pojmom „alkylskupina s 1 až 10 atómami uhlíka“ sa rozumie definovaná alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a jej vyššie homológy obsahujúce 7 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad heptyl, nonyl a pod.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R³ predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu alebo azidoskupinu a R⁴ predstavuje vodík; alebo v ktorých Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), kde R⁵ predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a A predstavuje dvojitý zvyšok vzorca -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- alebo -CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

Z týchto prednostných zlúčenín sa dáva prednosť najmä tým zlúčeninám, v ktorých R predstavuje vodík, R¹ predstavuje vodík alebo halogén a R² predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

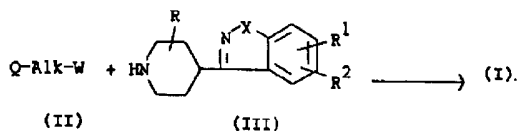
Zo zlúčenín charakterizovaných v predchádzajúcom odseku sa dáva osobitná prednosť tým zlúčeninám, v ktorých Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R³ predstavuje vodík, halogén alebo metylskupinu a Y¹ predstavuje kyslík; alebo v ktorých Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), kde -Z-A- predstavuje zvyšok vzorca -S-CH₂-CH₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; -CH=CH-CR⁸=CR⁹-, kde R⁸ a R⁹ predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; alebo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

Zo zlúčenín uvedených v predchádzajúcom odseku sa mimoriadna prednosť dáva tým zlúčeninám, v ktorých R¹ predstavuje vodík a R² predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo metoxyskupinu.

Úplne najvýhodnejšími zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny zvolené zo súboru zahŕňajúceho 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón a 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu všeobecne pripravovať reakciou vhodného reaktívneho esteru všeobecného vzorca (II) s vhodne substituovaným piperidínom všeobecného vzorca (III). V reaktívnom estere všeobecného

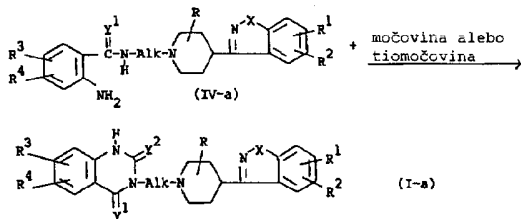
vzorcu (II) predstavuje W zvyšok reaktívneho esteru, napríklad halogén, napríklad chlór, bróm alebo jód, alebo sulfonyloxyskupinu, napríklad metylsulfonyloxyskupinu, (4-metylfenyl)sulfonyloxyskupinu a pod.



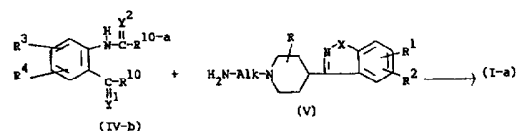
Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) sa účelne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v aromatickom uhľovodíku, napríklad v benzéne, metylbenzéne, dimetylbenzéne a pod.; v nižšom alkanole, napríklad v metanole, etanole, 1-butanole a pod.; v ketóne, napríklad v 2-propanóne, 4-metyl-2-pentanóne a pod.; v éteri, napríklad v 1,4 dioxáne, 1,1'-oxybisetáne, tetrahydrofuráne a pod.; N,N-dimetylformamide (DMF); N,N-dimetylacetamide (DMA); nitrobenzéne; 1-metyl-2-pyrrolidóne a pod. Na zachytávanie kyseliny, ktorá sa uvoľňuje v priebehu reakcie sa môže pridávať vhodná zásada, napríklad uhličitan, hydrogenuhličitan, hydroxid, alkoxid alebo hydrid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napríklad uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, metoxid sodný, hydrid sodný a pod., alebo organická zásada, napríklad terciárny amín, napríklad N,N-dietyltetánamin, N-(1-metyletyl)-2-propánamin, 4-etylmorfolín a pod. V niektorých prípadoch sa pridáva aj jodidová soľ, napríklad jodid alkalického kovu. Reakčnú rýchlosť je možné povzbudzovať trochu zvýšenými teplotami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripravovať aj osobe známymi postupmi prípravy zlúčenín, ktoré obsahujú vo svojej štruktúre zvyšok Q.

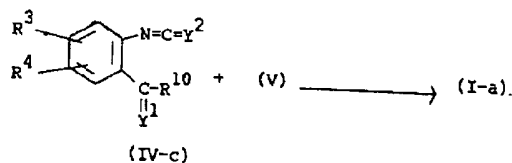
Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), pričom tieto zlúčeniny sú charakterizované všeobecným vzorcom (I-a), je možné pripravovať cyklizáciou príslušného 2-aminobenzamidu alebo 2-aminobenzéntioamidu všeobecného vzorca (IV-a) močovinou alebo tiomočovinou.



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) je možné pripravovať aj cyklizáciou vhodného medziproduktu všeobecného vzorca (IV-b) aminom všeobecného vzorca (V)



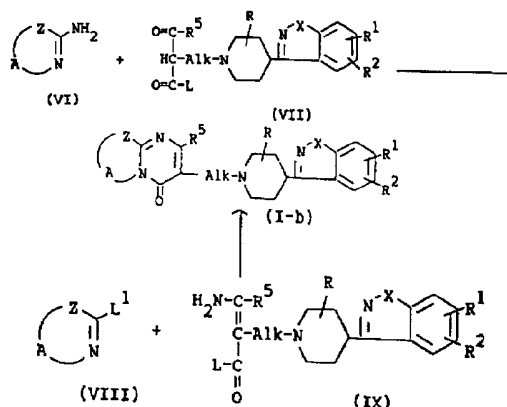
alebo cyklizáciou izokyanátu, alebo izotiokyanátu všeobecného vzorca (IV-c) primárnym aminom všeobecného vzorca (V)



Tieto cyklizačné reakcie sa účelne uskutočňujú tak, že sa reakčné zložky spolu miešajú a prípadne zahrievajú, prípadne za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ktoré je inertné proti tejto reakcii a má pomerne vysokú teplotu varu, ako sú alifatické alebo aromatické uhľovodíky, napríklad petroléter, dimetylbenzén a pod.

V uvedených reakčných schémach predstavujú symboly R^{10} a R^{10-a} nezávisle od seba vhodné odstupujúce skupiny, ako sú napríklad alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupina a mono- a di(alkyl)aminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov.

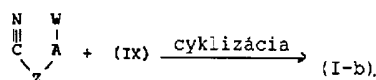
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), pričom tieto zlúčeniny sú charakterizované všeobecným vzorcom (I-b), je možné pripravovať osobe známymi cyklizačnými postupmi vhodnými na prípravu pyrimidin-4-ónov, napríklad reakciou aminu všeobecného vzorca (VI) s cyklizačným činidlom všeobecného vzorca (VII) alebo cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) aminom všeobecného vzorca (IX)



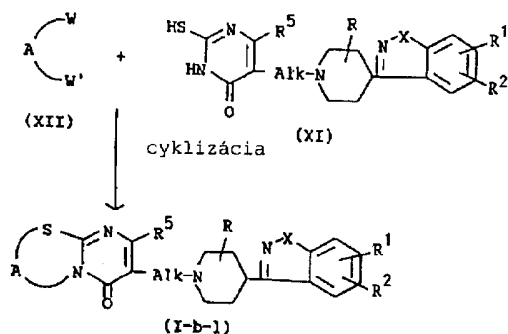
Tieto cyklizačné reakcie sa zvyčajne uskutočňujú tak, že sa reakčné zložky spolu miešajú, prípadne za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ktoré je inertné proti tejto reakcii, ako je napríklad alifatický, alicyklický alebo aromatický uhľovodík, napríklad hexán, cyklohexán, benzén a pod.; pyridín; N,N-dimetylformamid a podobné amidy. Reakčnú rýchlosť je možné povzbudzovať zvýšenými teplotami. V niektorých prípadoch je obzvlášť výhodné uskutočňovať reakciu pri teplote spätného toku reakčnej zmesi.

V uvedených reakčných schémach predstavuje každý zo symbolov L a L^1 nezávisle vhodnú odstupujúcu skupinu, ako napríklad alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, halogén, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov a pod.

Rovnakým cyklizačným postupom je možné získať aj zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b) cyklizáciou medziproduktu všeobecného vzorca (IX) reakčným činidlom všeobecného vzorca (X).



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b), kde Z predstavuje síru, pričom tieto zlúčeniny sú charakterizované všeobecným vzorcom (I-b-1), je možné pripraviť aj cyklizáciou 2-merkaptopyrimidinónu všeobecného vzorca (XI) reakčným činidlom všeobecného vzorca (XII)

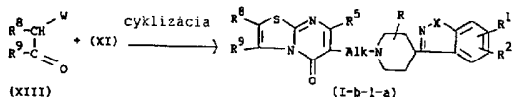


Vo všeobecnom vzorci (XII) má W' rovnaký význam ako predtým uvedený symbol W.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b-1), kde A predstavuje zvyšok vzorca



príčom tieto zlúčeniny je možné charakterizovať všeobecným vzorcom (I-b-1-a), je možné pripravovať aj cyklizáciou 2-merkaptopyrimidinónu všeobecného vzorca (XI) reakčným činidlom všeobecného vzorca (XIII)



Cyklizačné reakcie, ktoré vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca (I-b-1) alebo (I-b-1-a), je možné všeobecne uskutočňovať miešaním zmesi reakčných zložiek, prípadne za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ktoré je inertné proti tejto reakcii, ako sú napríklad alifatické, alicyklické alebo aromatické uhľovodíky, napríklad hexán, cyklohexán, benzén a pod.; pyridín, N,N-dimetylformamid a podobné amidy. Reakčnú rýchlosť je možné povzbudzovať trochu zvýšenými teplotami. V niektorých prípadoch sa reakcia prednostne uskutočňuje pri teplote spätného toku reakčnej zmesi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné aj vzájomne premieňať medzi sebou osebe známymi postupmi transformácie funkčných skupín.

Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje aminoskupinu, je možné pripravovať z príslušných nitrosubstituovaných chinazolinov osebe známymi postupmi redukcie nitrozlučenín na aminoslučeniny. Ako vhodný redukčný postup nitrozlučenín na aminoslučeniny je možné uviesť napríklad katalytickú hydrogenáciu v pomerne polárnom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, napríklad metanol alebo etanol, za prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad platiny na aktívnom uhlí. V niektorých prípadoch môže byť užitočné pridávať k reakčnej zmesi vhodný katalytický jed, napríklad tiofén.

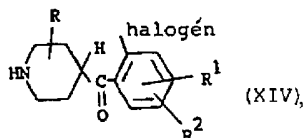
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje fenylmetoxyskupinu, je možné premieňať na zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje hydroxyskupinu, osebe známymi postupmi katalytickej hydroge-

nolyzy. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje aminoskupinu, prípadne hydroxyskupinu, je možné premieňať na zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, prípadne alkylkarbonyloxykupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, reakciou príslušných zlúčenín s vhodným acylačným činidlom, napríklad acylhalogenidom alebo anhydridom kyseliny. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje aminoskupinu, je možné premieňať na zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), kde R³ predstavuje azidoskupinu, premenením aminoskupiny v týchto zlúčeninách na diazóniovú skupinu pôsobením kyseliny dusitej alebo jej soli alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, potom sa vzniknutá diazóniová skupina premení na azidovú skupinu pôsobením azidu sodného alebo akéhokoľvek iného vhodného azidu alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín.

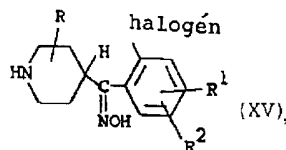
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú zásadité vlastnosti, a preto je možné premieňať ich na terapeuticky účinné netoxické adičné soli s kyselinami pôsobením vhodných kyselín, ako sú napríklad anorganické kyseliny, napríklad halogenovodíkové kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková a bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a pod., alebo organické kyseliny, ako napríklad kyselina octová, propánová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropánová, 2-oxopropánová, etándiová, propándiová, butándiová, (Z)-2-buténdiová, (E)-2-buténdiová, 2-hydroxybutándiová, 2,3-dihydroxybutándiová, 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, 4-metylbenzénsulfónová, cyklohexánsulfónová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Naopak soli je možné premieňať pôsobením alkálií na voľné zásady.

Mnohé z medziproduktov a východiskových zlúčenín používaných v uvedených preparatívnych postupoch sú známe zlúčeniny, ktoré je možné pripravovať osebe známymi postupmi prípravy týchto alebo podobných zlúčenín. Napríklad medziprodukty všeobecného vzorca (II) a spôsoby ich prípravy sú opísané v US patentoch č. 4 335 127, 4 342 870, 4 443 451 a 4 485 107. Iné medziprodukty je možné pripravovať osebe známymi postupmi prípravy podobných zlúčenín. Niektoré z týchto preparatívnych postupov sú uvedené ďalej.

Medziprodukty všeobecného vzorca (III) je všeobecne možné pripravovať z benzoylpiperidínu všeobecného vzorca (XIV)

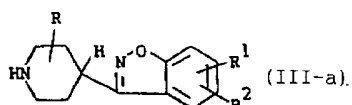


kde symbol „halogén“ znamená prednostne fluór, osebe známymi postupmi, napríklad reakciou benzoylpiperidínu všeobecného vzorca (XIV) s hydroxylaminom a cyklizáciou takto vzniknutého oxímu všeobecného vzorca (XV)

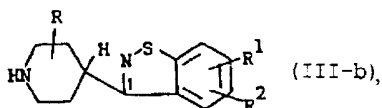


osebe známymi postupmi za vzniku medziproduktu všeobecného vzorca (III), kde X predstavuje kyslík, pričom

tento medziprodukt je charakterizovaný všeobecným vzorcom (III-a)



Medziprodukty všeobecného vzorca (III), kde X predstavuje síru, pričom tieto medziprodukty je možné charakterizovať všeobecným vzorcom (III-b)



je možné pripravovať postupom, ktorý je analogický postupu opísanému v US patente č. 4 458 076.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami sú silnými antagonistami série neurotransmiterov a v dôsledku toho prejavujú užitočné farmakologické vlastnosti. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami prejavujú silnú psychotickú a antiserotonínovú účinnosť.

Vďaka tejto farmakologickej účinnosti je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami používať pri liečení psychotických chorôb a pri liečení rôznych ťažkostí, pri ktorých má prevažujúcu dôležitosť uvoľňovanie serotonínu, napríklad pri blokovaní kontrakcií vyvolaných serotonínom pri bronchiálnych tkanivách a cievach, a to tepnách aj žilách. Zlúčeniny podľa vynálezu majú aj užitočné vlastnosti ako sedatíva, anxiolytiká, antiagresívne činidlá, protistresové činidlá, muskulárne protektanty a kardiovaskulárne protektanty, a preto sú vhodné aj na ochranu teplokrvných živočíchov, napríklad pri stresových situáciách, napríklad v priebehu obdobia transportu a pod. Okrem toho sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné ako ochranné látky pred endotoxínovým šokom a ako antiadiaroidické látky.

Pri liečení zlúčeninami podľa vynálezu sa výhodne používajú farmaceutické prípravky na ich báze.

Pri príprave týchto farmaceutických prípravkov sa účinné množstvo konkrétne použitej zlúčeniny vo forme zásady alebo adičnej soli s kyselinou, ktorá tvorí účinný zložku prípravku, mieša na homogénnu zmes s farmaceuticky vhodným nosičom. Použitý nosič môže mať rad rôznych foriem v závislosti od typu prípravku, ktorý sa žiada na podávanie. Farmaceutické prípravky majú výhodne podobu jednotkových dávkovacích foriem, ktoré sú vhodné prednostne na orálne, rektálne, perkutánne alebo parenterálne podávanie. Napríklad pri príprave prípravkov vhodných na orálne podávanie sa môžu používať akékoľvek zvyčajné farmaceutické nosiče, napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy a pod., pokiaľ majú mať tieto prípravky podobu orálnych kvapalných prípravkov, ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo tuhé nosiče, ako sú škroby, cukry, alkohol, mazadlá, spojivá, dezintegračné činidlá a pod., pokiaľ majú mať tieto orálne prípravky podobu práškov, piluliek, kapsúl alebo tabliet. Vzhľadom na ľahkosť podávania predstavujú tablety a kapsuly najvýhodnejšiu orálnu jednotkovú dávkovaciu formu. Pri výrobe tabliet a kapsúl sa prirodzene používajú tuhé farmaceutické nosiče. V parenterálnych prípravkoch obsahuje nosič zvyčajne sterilnú vodu ako jedinou alebo ako prevažujúcu súčasť, aj keď je možné používať aj iné prísady, napríklad na zvýšenie rozpustnosti

účinných látok. Pri výrobe injekčných roztokov sa môže ako nosič používať napríklad roztok soli, roztok glukózy alebo ich zmesi. Môžu sa vyrábať aj injekčné suspenzie a v tomto prípade sa používajú vhodné kvapalné nosiče, suspenzné činidlá a pod. V prípade prípravkov vhodných na perkutánne podávanie obsahuje nosič obvykle činidlo zvyšujúce penetráciu a/alebo vhodné zmäčacie činidlo, prípadne v zmesi s malými množstvami akýchkoľvek iných vhodných prísad, ktoré nemajú podstatný škodlivý účinok na pokožku. Tieto prísady môžu uľahčovať podávanie na pokožku a/alebo môžu uľahčovať prípravu týchto prípravkov. Prípravky tohto typu je možné podávať rôznymi spôsobmi, napríklad ako transdermálne náplasti, miestne nánosy alebo ako masť.

Uvedené farmaceutické prípravky sa výhodne pripravujú v jednotkovej dávkovacej forme, ktorá uľahčuje podávanie a dosiahnutie rovnomerných dávok. Pod pojmom jednotková dávkovacia forma, ako sa používa v tomto opise a v nárokoch sa rozumejú fyzicky oddelené jednotky, ktoré sú vhodné ako dávkovacie jednotky a ktoré obsahujú vopred stanovené množstvo účinnej zložky vypočítané tak, aby sa pomocou neho dosiahol žiadaný terapeutický účinok. Okrem toho obsahujú tieto jednotky žiadaný farmaceutický nosič. Ako príklady takých jednotkových dávkovacích foriem je možné uviesť tablety (vrátane ryhovaných a obalených tabliet), kapsuly, pilulky, prášky, obličky, injekčné roztoky alebo suspenzie, čajové lyžičky, polievkové lyžice a pod. A ich oddelené násobky.

Pri liečení psychotických chorôb teplokrvných živočíchov sa pacientom systematicky podáva farmakologicky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom. Odborníci v odbore liečenia psychotických chorôb môžu ľahko určiť toto účinné množstvo na základe výsledkov uvedených skúšok. Za účinné množstvo sa obvykle považuje množstvo v rozmedzí od 0,01 do 4, prednostne od 0,04 do 2 mg/kg telesnej hmotnosti.

Vynález sa bližšie vysvetľuje v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Ak nie je uvedené inak, rozumejú sa pod všetkými dielmi diely hmotnostné. Teplota sa udáva v stupňoch Celzia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Príprava medziproduktov

Príklad 1

K miešanej zmesi 65 dielov 1,3-difluórbenzenu, 130 dielov chloridu hlinitého a 195 dielov dichlórmetánu sa prívapká roztok 95 dielov 1-acetyl-4-piperidinykarbonylchloridu v 65 dieloch dichlórmetánu za chladenia. Po skončení prívapkovania sa zmes 3 hodiny ďalej mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa naleje do zmesi drveného ľadu a kyseliny chlorovodíkovej. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Organická vrstva sa vysuší, prefiltruje a odparí. Získa sa 48 dielov (36 %) 1-acetyl-4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidínu ako zvyšok (medziprodukt 1).

Zmes 48 dielov 1-acetyl-4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidínu a 180 dielov 6N kyseliny chlorovodíkovej sa mieša a refluxuje 5 hodín. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa rozmieša v 2-propanole. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 39 dielov (83 %) hydrochloridu (2,4-difluórbenzyl) (4-piperidyl)metanónu (medziprodukt 2).

Zmes 12 dielov hydrochloridu (2,4-difluórfenyl) (4-piperidyl)metanónu, 12 dielov hydrochloridu hydroxylamínu a 120 dielov etanolu sa mieša pri izbovej teplote a ku vzniknutej zmesi sa pridá 10,5 dielu N,N-dietyletánamínu. Výsledná zmes sa mieša a refluxuje 3 hodiny. Potom sa zmes ochladí a vyzrážaný produkt sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 11 dielov (100 %) oxímu (2,4-difluórfenyl) (4-piperidyl)metanónu (medziprodukt 3).

Zmes 11 dielov oxímu (2,4-difluórfenyl) (4-piperidyl)metanónu, 25 dielov hydroxidu draselného a 25 dielov vody sa mieša a refluxuje 2 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí a extrahuje metylbenzénom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z petroleteru, čím sa získa 6,8 dielu (6-fluór-3-(4-piperidyl)-1,2-benzizoxazolu (medziprodukt 4).

Príklad 2

Zmes 50 dielov 2-tiazolamínu, 76 dielov 3-acetyl-4,5-dihydro-2-(3-halogén)-furanónu, 1,2 dielu koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 270 dielov metylbenzenu sa mieša a refluxuje 2 hodiny s použitím oddeľovača vody. Reakčná zmes sa ochladí pri teplote 20 až 30 °C a k nej pridá 340 dielov fosforylchloridu. Vzniknutá zmes sa pomaly zohreje za miešania na 100 až 110 °C a v miešaní sa pokračuje 2 hodiny pri tejto teplote. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa naleje do zmesi rozdrveného ľadu a hydroxidu amónneho. Produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi trichlórmetánu a metanolu (objemovo 95 : 5) ako elučného činidla. Zo spojených čistých frakcií sa odparí elučné činidlo. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi 2-propanolu a 1,1'-oxybisetánu. Získa sa 36 dielov 6-(2-chlóretyl)-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ónu (medziprodukt 5).

Príklad 3

Zmes 30 dielov 4-hydroxy-2-merkaptó-6-metyl-5-pyrimidinmetanolu, 25 dielov uhličitanu draselného, 270 dielov N,N-dimetylacetamidu a 75 dielov vody sa mieša pri izbovej teplote a v priebehu miešania sa k nej naraz pridá 36 dielov 1,3-dibrompropánu. V dôsledku exotermickej reakcie sa teplota zvýši na 50 °C. Vzniknutá zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Potom sa reakčná zmes odparí a k zvyšku sa pridá voda. Tuhý produkt sa premyje vodou a za vákuu vysuší pri 100 °C. Získa sa 21 dielov (58 %) 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyetyl)-8-metyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ónu s teplotou topenia 155 °C (medziprodukt 6).

Postupuje sa rovnakým spôsobom s použitím ekvivalentných množstiev príslušných východiskových látok. Pritom sa získa 2,3-dihydro-6-(2-hydroxyetyl)-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ón s teplotou topenia 148,7 °C (medziprodukt 7).

Príklad 4

Zmes 20 dielov 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyetyl)-8-metyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ónu, 50 dielov kyseliny octovej a 180 dielov 67 % roztoku kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej sa za miešania zohreje na teplotu spätného toku. V miešaní sa pri teplote spätného toku pokračuje cez noc. Reakčná zmes sa odparí a tuhý zvyšok sa triture v 2-propanóne. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 24 dielov (100 %) 7-(2-brómetyl)-3,4-dihydro-8-metyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ón-

monohydrobromidu s teplotou topenia 215 °C (medziprodukt 8).

S použitím rovnakého postupu sa z ekvivalentných množstiev príslušných východiskových látok pripraví aj 6-(2-brómetyl)-2,3-dihydro-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ónmonohydrochlorid s teplotou topenia 237,2 °C (medziprodukt 9).

B. Príprava konečných zlúčenín

Príklad 5

Zmes 5,3 dielu 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ónmonohydrochloridu, 4,4 dielu 6-fluór-3-(4-piperidyl)-1,2-benzizoxazolu, 8 dielov uhličitanu sodného, 0,1 dielu jodidu draselného a 90 dielov N,N-dimetylformamidu sa mieša cez noc pri teplote 85 až 90 °C. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do vody. Produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať zo zmesi N,N-dimetylformamidu a 2-propanolu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 3,8 dielu (46 %) 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 170,0 °C (zlúčenina 1).

S použitím rovnakého postupu sa z ekvivalentných množstiev príslušných východiskových látok pripraví aj: 6-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ón s teplotou topenia 165,1 °C (zlúčenina 2);

3-[2-(4-(1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 177,9 °C (zlúčenina 3);

3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,7-dimetyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 186,9 °C (zlúčenina 4);

3-[2-(4-(1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 183,1 °C (zlúčenina 5);

monohydrochlorid 3-[2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,4(1H,3H)chinazolindiónu s teplotou topenia vyšou ako 300 °C (za rozkladu) (zlúčenina 6);

3-[2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 146,7 °C (zlúčenina 7) a

3-[2-(4-(6-hydroxy-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 213,1 °C (zlúčenina 8).

Podobným spôsobom sa pripraví:

3-[2-(4-(5-metoxo-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón (zlúčenina 9) a

3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón (zlúčenina 10).

Príklad 6

Zmes 3,3 dielu 3-(2-chlóretyl)-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ónu, 3,3 dielu 6-fluór-3-(4-piperidyl)-1,2-benzizoxazolu, 8 dielov uhličitanu draselného, 1 dielu jodidu draselného a 120 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa mieša a refluxuje 3 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa voda a oddelia sa vrstvy. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi trichlórmetánu a metanolu (objemovo 95 : 5) ako elučného činidla. Zo spojených čistých frakcií sa odparí elučné činidlo. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo 4-metyl-2-pentanónu. Získa sa 1,2 dielu (19 %) 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-

-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón s teplotou topenia 170,4 °C (zlúčenina 11).

Príklad 7

Zmes 6,75 dielu 3-(2-chlóretyl)-2,4-(1H,3H)-chinazolinidiónu, 6,6 dielu 6-fluór-3-(4-piperidyl)-1,2-benzizoxazolu, 10 dielov hydrogenuhlčitanu sodného, 0,1 dielu jodidu draselného a 90 dielov N,N-dimetylformamidu sa mieša a zohrieva cez noc pri 100 až 110 °C. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do vody. Zmes sa premieša a produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať z N,N-dimetylformamidu. Získa sa 4,8 dielu (39 %) 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,4-(1H,3H)-chinazolinidiónu s teplotou topenia 253,4 °C (zlúčenina 12).

Príklad 8

Zmes 7,4 dielu 6-(2-brómetyl)-3,7-dimetyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ónmonohydrobromidu, 4,4 dielu 6-fluór-3-(4-piperidyl)-1,2-benzizoxazolu, 10 dielov uhlčitanu sodného a 90 dielov N,N-dimetylformamidu sa mieša cez noc pri 80 až 85 °C. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do vody. Produkt sa odfiltruje a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi trichlórmetánu a metanolu (objemovo 95 : 5) ako elučného činidla. Zo spojených čistých frakcií sa odstráni elučné činidlo. K zvyšku sa pridá 2-propanol. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 5,3 dielov (62 %) 6-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-3,7-dimetyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ónu s teplotou topenia 231,0 °C (zlúčenina 13).

Podobným spôsobom sa pripraví aj:

6-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,3-dihydro-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ónu s teplotou topenia 135,0 °C (zlúčenina 14);
7-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-3,4-dihydro-8-metyl-(2H,6H)-pyrimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ón s teplotou topenia 169,3 °C (zlúčenina 15);
6-[2-(4-(1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,3-dihydro-7-metyl-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ón s teplotou topenia 154,5 °C (zlúčenina 16);
3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón (zlúčenina 17) a
3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2,3-dihydro-2-tioxo-4(1H)-chinazolinón (zlúčenina 18).

C. Farmakologické príklady

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu ako psychotických činidiel dokladajú experimentálne údaje zistené pri aspoň jednom z dvoch skúšobných postupov uvedených ďalej. Týmto postupmi sú kombinovaná apomorfín-tryptamín-noradrenalinová skúška na potkanoch a apomorfínová skúška na psoch. Skúšky sa uskutočňujú ďalej opísaným experimentálnym postupom a namerané údaje sú súhrne uvedené v tabuľke.

Príklad 9

Kombinovaný apomorfínový (APO)-, tryptamínový (TRY)- a noradrenalinový (NOR) test na potkanoch

Ako skúšobné zvieratá sa pri tejto skúške použijú dospelé samce potkana Wistar s hmotnosťou 240 ± 10 g. Zvieratá sa nechajú hladovať cez noc a potom sa im subkutánne v dávke 1 ml na 100 g podá vodný roztok skúšanej zlúčeniny (čas podania je považovaný za čas 0). Ihneď potom sa

zvieratá umiestnia do izolovaných pozorovacích klieťok. Po 30 minútach (čas = 30 minút) sa potkanom podá intravenózne hydrochlorid apomorfínu (APO) v dávke 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti a pri zvieratách sa počas 1 hodiny zisťuje prítomnosť alebo neprítomnosť príznakov vyvolaných apomorfinom, ktorými sú psychomotorický nepokoj a stereotypné prežúvanie. Na konci tohto jednodňového obdobia (čas = 90 minút) sa tým istým zvieratám intravenózne podá tryptamín (TRY) v dávke 40 mg/kg telesnej hmotnosti a sleduje sa typický obojstranný tonický záchvat vyvolaný tryptamínom. Dve hodiny po podaní skúšanej zlúčeniny (čas = 120 minút) sa zvieratám podá provokačná dávka 1,25 mg/kg noradrenalínu (intravenózne) a po 60 minútach sa zisťuje prípadná mortalita.

V tabuľke sú uvedené hodnoty ED₅₀ rôznych skúšaných zlúčenín. Hodnota ED₅₀ je definovaná ako dávka skúšanej zlúčeniny, ktorou sa 50 % zvierat uchráni pred príznakmi vyvolanými apomorfinom, tryptamínom alebo noradrenalinom.

Apomorfínový test na psoch

Skúšobná metóda je opísaná v P. A. J. Janssen a C. J. E. Niemegeers v *Arzneim.-Forsch (Drug Res.)*, 9, 765 - 767 (1959). Zlúčeniny uvedené v tabuľke sa podávajú subkutánne psom beagle v rôznych dávkach a po jednej hodine sa zvieratám podá ako provokačná dávka štandardné množstvo 0,31 mg/kg telesnej hmotnosti (subkutánne) apomorfínu.

V tabuľke sú uvedené hodnoty ED₅₀ rôznych skúšaných zlúčenín. Hodnoty ED₅₀ sú definované ako dávka skúšanej zlúčeniny, ktorou sa 50 % zvierat ochráni pred emezou.

Zlúčeniny uvedené v tabuľke neobmedzujú rozsah nárokovanej ochrany a slúžia len na ilustráciu farmakologickej účinnosti, ktorou sa vyznačujú všetky zlúčeniny patriace do rozsahu všeobecného vzorca (I).

Zlúčenina č.	ED ₅₀ (APO)-potkan (mg/kg) s.c.	ED ₅₀ (TRY)-potkan (mg/kg) s.c.	ED ₅₀ (NOR)-potkan (mg/kg) s.c.	ED ₅₀ (APO)-pes (mg/kg) s.c.	trvanie
1	0,38	0,08	0,16	1h	0,008
				2h	0,005
				4h	0,015
				8h	0,016
				16h	0,02
2	0,02	0,005	0,31	1h	0,004
				4h	0,008
				16h	0,16
				1h	0,015
11	0,32	0,01	0,16	1h	0,03
13	0,32	0,02	0,08	1h	0,015
				4h	0,06
14	0,32	0,005	0,31	1h	0,004
				4h	0,004
15	0,04	0,01	0,31	1h	0,015
				4h	0,06

D. Príklady prípravkov

Nasledujúce prípravky sú uvedené ako typické príklady farmaceutických prípravkov v jednotkovej dávkovacej forme, ktoré sú vhodné na systematické podávanie zvieratám a ľuďom.

Pod pojmom účinná zložka sa v týchto príkladoch rozumie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

Príklad 10

Orálne kvapky

500 g účinnej zložky sa rozpustí v 0,5 litra kyseliny 2-hydroxypropánovej a 1,5 litra polyetylén glykolu pri teplote 60 až 80 °C. Po ochladení na 30 až 40 °C sa pridá 35 l polyetylén glykolu a zmes sa dobre premieša. Potom sa pridá roztok 1750 g sodnej soli sacharínu v 2,5 l prečistenej vody a v priebehu miešania sa pridá 2,5 l kakaovej príchuti a polyetylén glykol q.s. do celkového objemu 50 litrov. Získa sa roztok na orálne kvapky obsahujúci 10 mg/ml účinnej zložky. Výsledný roztok sa naplní do vhodných nádob.

Príklad 11

Orálny roztok

9 g metyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu sa rozpustí v 4 l vriacej prečistenej vody. V 3 l tohto roztoku sa rozpustí najprv 10 g kyseliny 2,3-dihydroxybutándiovej a potom 20 g účinnej zložky. Vzniknutý roztok sa zmieša so zvyšnou časťou prvého roztoku a k zmesi sa pridá 12 l 1,2,3-propántriolu a 3 l 70 % roztoku sorbitolu. V 0,5 l vody sa rozpustí 40 g sodnej soli sacharínu a k roztoku sa pridajú 2 ml malinovej a 2 ml egrešovej esencie. Výsledný roztok sa zmieša s prvým roztokom a pridá sa voda q. s. do objemu 20 litrov. Získa sa orálny roztok obsahujúci 20 mg účinnej zložky v čajovej lyžičke (5 ml). Výsledný roztok sa naplní do vhodných nádob.

Príklad 12

Kapsuly

20 g účinnej zložky, 6 g nátriumlaurylsulfátu, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidného oxidu kremičitého a 1,2 g stearanu horečnatého sa spolu intenzívne premieša. Výslednou zmesou sa naplní 1000 vhodných kapsúl z tvrdej želatíny, z ktorých každá obsahuje 20 mg účinnej zložky.

Príklad 13

Obalené tablety - príprava jadier tablet

Zmes 100 g účinnej zložky, 570 g laktózy a 200 g škrobu sa spolu dobre premieša a potom zvlhčí roztokom 5 g nátriumdodecylsulfátu a 10 g polyvinylpyrolidónu (Kollidon - k 90^(R)) v približne 200 ml vody. Navlhčená prášková zmes sa preoseje, vysuší a znovu preoseje. Potom sa pridá 100 g mikrokryštalickej celulózy Avicel^(R) a 15 g hydrogenovaného rastlinného oleja (Stereotex^(R)). Výsledná zmes sa dobre premieša a lisovaním spracuje na tablety. Získa sa 10 000 tablet, z ktorých každá obsahuje 10 mg účinnej zložky.

Obalené tablety - obaľovanie

K roztoku 10 mg metylcelulózy (Methocel 60 HG^(R)), v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridá roztok 5 g etylcelulózy (Ethocel 22 cps^(R)) v 150 ml dichlórmetanolu. Potom sa pridá 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. Roztaví sa 10 g polyetylén glykolu a tavenina sa rozpustí v 75 ml dichlórmetánu. Druhý roztok sa pridá k prvému a potom sa k zmesi pridá 2,5 g oktaedekanoátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrolidónu a 30 ml koncentrovanej farbivej suspenzie (Opaspray K-1-2109^(R)) a výsledná zmes sa homogenizuje. Jadrá tablet sa v obaľovacom zariadení obalí vzniknutou zmesou.

Príklad 14

Injekčný roztok

1,8 g metyl-4-hydrobenzoátu a 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoátu sa rozpustí v približne 0,5 l vriacej vody na injekcie. Po ochladení na asi 50 °C sa za miešania pridajú 4 g kyseliny mliečnej, 0,05 g propylén glykolu a 4 g účinnej zložky. Roztok sa ochladí na izbovú teplotu a pridá sa k nemu voda na injekcie do objemu 1 litra. Získa sa roztok obsahujúci 4 mg účinnej zložky v 1 mililitri. Roztok sa sterilizuje filtráciou (USP XVII str. 811) a naplní do sterilných zásobníkov.

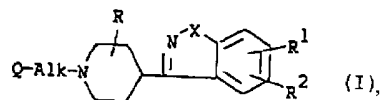
Príklad 15

Čapíky

3 g účinnej zložky sa rozpustia v roztoku 3 g kyseliny 2,3-dihydroxybutándiovej v 25 ml polyetylén glykolu 400. Oddelene sa spolu roztaví 12 g povrchovo aktívnej látky (SPAN^(R)) a triglycerid (Witepsol 555^(R)) q. s. ad 300 g. Vzniknutá tavenina sa dobre premieša a pridá k opísanému roztoku. Výsledná zmes sa pri teplote 37 až 38 °C naleje do foriem. Tým sa získa 100 čapíkov, z ktorých každý obsahuje 30 mg účinnej zložky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1,2-Benzazoly všeobecného vzorca (I)



kde

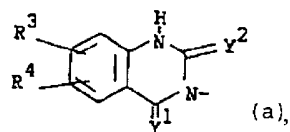
R predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R¹ a R² predstavuje nezávisle vždy substituent zvolený zo súboru zahŕňajúceho vodík, halogén, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

X predstavuje kyslík alebo síru;

Alk predstavuje alkandylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

a Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a)



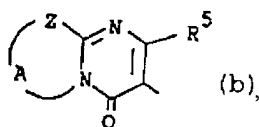
kde

Y¹ a Y² nezávisle predstavuje vždy kyslík alebo síru;

R³ predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkylkarbonylamino skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, fenylnitoxyskupinu a azidoskupinu;

R⁴ predstavuje vodík alebo halogén;

alebo zvyšok všeobecného vzorca (b)



kde

R^5 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

Z predstavuje skupinu vzorca $-S-$, $-CH_2-$ alebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a

A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík, halogén, aminoskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

2. 1,2-Benzazoly všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde R predstavuje vodík; R^1 predstavuje vodík alebo halogén; R^2 predstavuje vodík; X predstavuje kyslík alebo síru; Alk predstavuje alkándiylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a) uvedeného v nároku 1, kde Y^1 a Y^2 nezávisle predstavuje vždy kyslík alebo síru; R^3 predstavuje vodík; a R^4 predstavuje vodík; alebo Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b) uvedeného v nároku 1, kde R^5 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; Z predstavuje skupinu vzorca $-S-$, $-CH_2-$ alebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík, halogén, aminoskupinu alebo alkylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

3. 1,2-Benzazoly podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R^3 predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu alebo azidoskupinu a R^4 predstavuje vodík; alebo kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), kde R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

4. 1,2-Benzazoly podľa nároku 3 všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje vodík, R^1 predstavuje vodík alebo halogén a R^2 predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

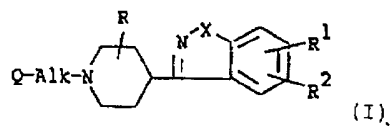
5. 1,2-Benzazoly podľa nároku 4 všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R^3 predstavuje vodík, halogén alebo metylskupinu a Y^1 predstavuje kyslík; alebo kde Q predstavuje zvyšok vzorca (b), kde -Z-A- predstavuje zvyšok vzorca $-S-CH_2-CH_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CR^8=CR^9-$; kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; $-CH=CH-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; alebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

6. 1,2-Benzazoly podľa nároku 5 všeobecného vzorca (I), kde R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo metoxyskupinu.

7. 1,2-Benzazoly podľa nároku 1, zvolené zo súboru zahŕňajúceho 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-ón a 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón.

8. Farmaceutický prostriedok na liečenie psychotických chorôb, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že okrem

inertného nosiča obsahuje účinnú zložku farmaceuticky účinného množstva 1,2-benzazolu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I)



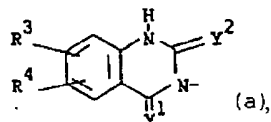
R predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^1 a R^2 predstavuje nezávisle vždy substituent zvolený zo súboru zahŕňajúceho vodík, halogén, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

X predstavuje kyslík alebo síru;

Alk predstavuje alkándiylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

a Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a)



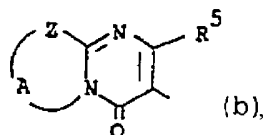
kde

Y^1 a Y^2 nezávisle predstavuje vždy kyslík alebo síru;

R^3 predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylkarbonyloxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminoskupinu, mono- a di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, fenylmetoxyskupinu a azidoskupinu;

R^4 predstavuje vodík alebo halogén;

alebo zvyšok všeobecného vzorca (b)



kde

R^5 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

Z predstavuje skupinu vzorca $-S-$, $-CH_2-$ alebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a

A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík, halogén, aminoskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

alebo ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že okrem inertného nosiča obsahuje ako účinnú zložku farmaceuticky účinné množstvo 1,2-benzazolu podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje vodík; R^1 predstavuje vodík, halogén; R^2 predstavuje vodík; X predstavuje kyslík alebo síru; Alk predstavuje alkándiylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a) uvedeného v nároku 1, kde Y^1 a Y^2 nezávisle predstavuje vždy kyslík alebo síru; R^3 predstavuje vodík; a R^4 predstavuje vodík; alebo Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b) uvedeného v nároku 1, kde R^5 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; Z predstavuje skupinu vzorca

$-S-$, $-CH_2-$ alebo $-CR^6=CR^7-$, kde R^6 a R^7 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; a A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík, halogén, aminoskupinu alebo alkylskupinu; alebo jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje 1,2-benzazol podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R^3 predstavuje vodík, halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu alebo azidoskupinu a R^4 predstavuje vodík; alebo kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), kde R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a A predstavuje dvojväzbový zvyšok vzorca $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ alebo $-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje 1,2-benzazol podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje vodík, R^1 predstavuje vodík alebo halogén a R^2 predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 11, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje 1,2-benzazol podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (a), kde R^3 predstavuje vodík, halogén alebo metylskupinu a Y^1 predstavuje kyslík; alebo kde Q predstavuje zvyšok všeobecného vzorca (b), kde $-Z-A-$ predstavuje zvyšok vzorca $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; $-CH=CH-CR^8=CR^9-$, kde R^8 a R^9 predstavuje nezávisle vždy vodík alebo metylskupinu; alebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje 1,2-benzazol podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde R^1 predstavuje vodík a R^2 predstavuje vodík, halogén, hydroxyskupinu alebo metoxyskupinu.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahuje 1,2-benzazol zvolený zo súboru zahŕňajúceho 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón a 3-[2-(4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl)etyl]-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ón.

Koniec dokumentu
