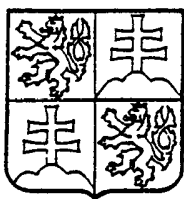


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00512-92

(13) A3

(22) 21.02.92

(32) 25.02.91

(31) 91/659645

(33) US

(40) 16.09.92

5(51) C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425,
31/445,
//(C 07 D 417/12,
211:58,
277:82)

(71) Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(72) Stokbroekx Raymond Antoine, Beerse, BE
Grauwels Gilbert Arthur Jules, Kessel-Lo, BE

(54) 4-/(2-benzothiazolyl)methylamino/-alfa-/(3,4-di-
fluorfenoxymethyl)-1-piperidinethanol, způsoby
jeho výroby a farmaceutické přípravky na jeho bá-
zi

(57) 4-8(2-benzothiazolyl)methylamino-8-a-8(3,4-
difluorfenoxymethyl)-1-piperidinethanol, vzorce
I, jeho racemická směs, (S)-forma a adiční soli
s kyselinami vykazují vlastnosti proti mozkové
mrtvici.

4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanol, způsoby jeho výroby a farmaceutické přípravky na jeho bázi

č.	009806
21. 11. 92	
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	
PŘÍL.	

Oblast techniky

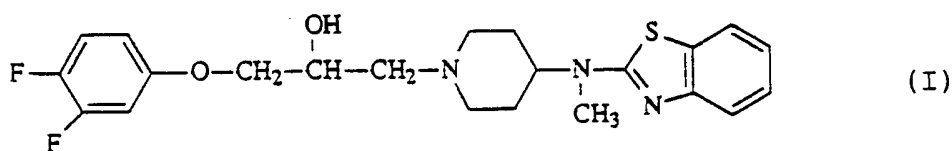
Vynález se týká 4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanolu, způsobů jeho výroby a farmaceutických přípravků na jeho bázi. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými antihypoxickými činidly.

Dosavadní stav techniky

V US patentu č. 4 861 785 jsou popsány deriváty benzoxazolu a benzothiazolaminu vykazující antianoxickou účinnost. Benzothiazolové sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují ve srovnání se strukturně příbuznou sloučeninou, sabeluzolem, nepředvídatelnou účinnost proti mozkové mrtvici.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je racemická směs a (S)-forma 4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanolu vzorce I



a její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Pod pojmem "adiční soli" se v tomto popisu rozumějí terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami, které je sloučenina vzorce I schopna tvořit. Tyto adiční soli lze účelně

získat reakcí příslušné báze s vhodnou kyselinou, jako je například anorganická kyselina, jako kyselina halogenovodíková, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková apod., kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod.; nebo organická kyselina, jako například kyselina octová, propanová kyselina, kyselina hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, ethandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-butendiová, (E)-2-butendiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-methansulfonová, 2-[(4-methylfenyl)sulfonylamino]pentandiová apod. Solné formy je naopak možno převádět na volné báze zpracováním s alkáliemi.

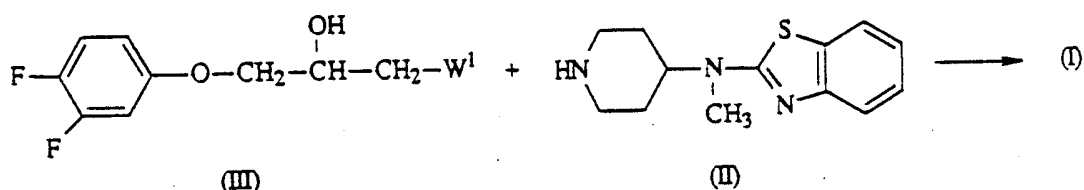
Pojem "adiční sůl s kyselinou", jak se ho používá v tomto popisu, zahrnuje také solváty, které jsou sloučeniny vzorce I schopny tvořit a také tyto solváty spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Jako příklady takových solvátů je možno uvést hydráty, alkoholáty apod.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují asymetrický atom uhlíku a absolutní konfiguraci jejich asymetrického centra je možno popsat stereochemickými deskriptory R a S. Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod chemickým označením těchto sloučenin směsi všech možných stereochemicky isomerních forem.

Pod pojmem "enantiomerický čistý" se rozumějí sloučeniny obsahující jeden z enantiomerů v nadbytku alespoň 94 % (tj. minimální obsah jednoho enantiomeru musí činit nejméně 97 % a maximální obsah druhého enantiomeru může činit 3 %). Nejvyšší nadbytek jednoho z enantiomerů může být 100 % (tj. když látka obsahuje 100 % jednoho enantiomeru a žádný druhý enantiomer). Enantiomericky čisté sloučeniny obsahují nadbytek jednoho enantiomeru zejména v rozmezí od 96 do 100 %, s výhodou od 98 do 100 %.

Přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou (S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)methyl-1-piperidinethanol a jeho dihydrochloridová sůl.

Sloučeniny vzorce I se obecně připravují N-alkylací piperidinu vzorce II alkylačním činidlem obecného vzorce III. Při této reakci se používá o sobě známých N-alkylačních postupů.

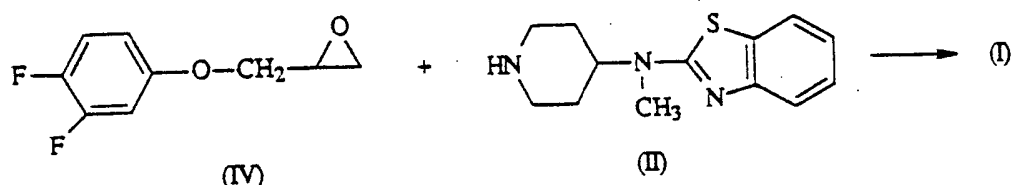


V obecném vzorci III představuje W¹ vhodnou reaktivní odstupující skupinu, jako je například halogen, například chlor, brom nebo jod; sulfonyloxyskupina, například methansulfonyloxyskupina, trifluormethansulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina, 4-methylbensensulfonyloxyskupina a podobné odstupující skupiny. Tuto N-alkylační reakci je možno účelně provádět tak, že se reakční složky spolu smísí, popřípadě v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je například aromatické rozpouštědlo, například benzen, methylbenzen, dimethylbenzen apod.; alkohol s 1 až 6 atomy uhlíku, například methanol, ethanol, 1-butanol apod.; keton, například 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon apod.; ester, například ethylacetát, gamma-butyrolakton apod.; ether, například 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, pyridin, 1-methyl-2-pyrrolidon, nitrobenzen, acetonitril apod.; nebo směs takových rozpouštědel. Pro zachycování kyseliny, která se tvoří v průběhu této reakce, může být účelné přidávat vhodnou bázi, jako je například uhličitán, hydrogenuhlíčitán, hydroxid, oxid, karboxylát, alkoxid, hydrid nebo amid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, oxid vápenatý, octan sodný, methoxid sodný, natriumhydrid, natriumamid apod. nebo organická báze, jako je například terciární amin, například N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 4-ethylmorfolin, 1,4-diazabicyklo-

/2,2,2/oktan, pyridin apod. V některých případech může být vhodné přidávat jodidovou sůl, přednostně jodid alkalického kovu nebo korunkový ether, například 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan apod. Rychlost reakce je možno povzbuzovat mícháním a poněkud zvýšenými teplotami; účelně lze reakci provádět při teplotě zpětného toku reakční směsi. Alternativně se může N-alkylace provádět za použití reakcí katalyzovaných katalyzátory fázového přenosu, které jsou známy v tomto oboru. Reakční rychlost může být účelně povzbuzovat poněkud zvýšenými teplotami.

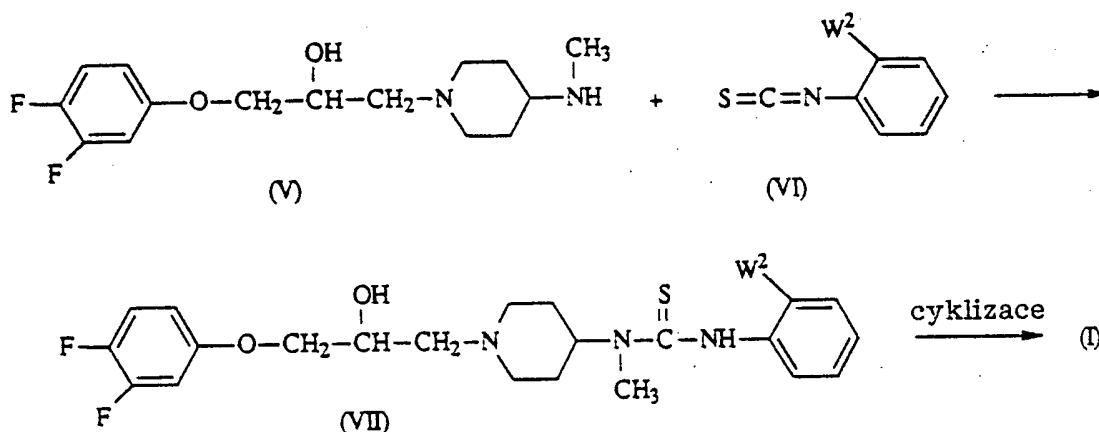
Při tomto a dále uvedených preparativních postupech je možno reakční produkty izolovat z reakčního prostředí a popřípadě dále čistit a sobě známými postupy, které jsou známy v tomto oboru, jako je například extrakce, krystalizace, triturace a chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat reakcí piperidinu vzorce II s epoxidem vzorce IV



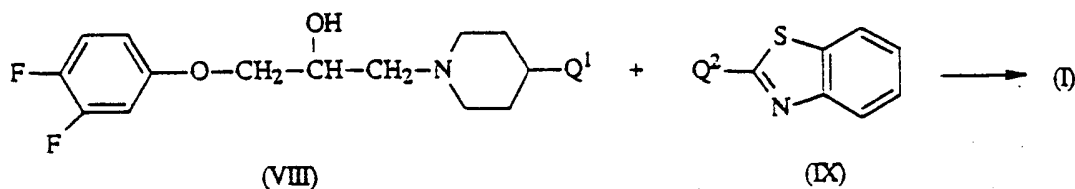
Tato reakce se může provádět tak, že se spolu reakční složky míchají a popřípadě zahřívají v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je například voda, aromatický uhlovodík, například benzen, methylbenzen apod.; alkohol, například methanol, ethanol, isopropylalkohol, 1-butanol apod.; keton, například 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod.; nebo směs takových rozpouštědel.

Sloučeniny vzorce I je také možno připravovat cyklizací thiomocovinového derivátu vzorce VII, který lze připravit reakcí aminu vzorce V s isothiokyanátem obecného vzorce VI ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je například alkanol, ether, keton apod.



V obecných vzorcích VI a VII představuje W^2 například vodík, halogen, jako chlor a brom; alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Tato cyklizační reakce se popřípadě může provádět za přítomnosti vhodného oxidačního činidla, jako je například dihalogenid, například fluor nebo brom. Kromě toho se cyklizace může provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je například halogenovaný uhlovodík, například tetrachlormethan, trichlormethan, dichlormethan apod.; uhlovodík, například benzen, methylbenzen, hexan apod.; ether, například tetrahydrofuran apod.; keton, například 2-propanon, 2-butanon apod.; alkohol, například methanol, ethanol, 2-propanol apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod. Reakční rychlost je možno povzbuzovat zvýšenými teplotami a mícháním.

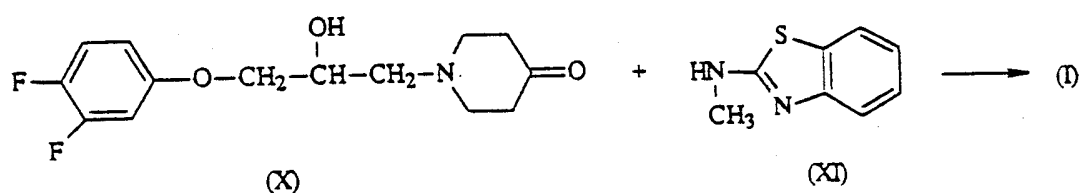
Sloučeniny vzorce I je možno alternativně připravovat reakcí příslušného reakčního činidla obecného vzorce VIII s benzothiazolem obecného vzorce IX



V obecných vzorcích VIII a IX se zbytky Q^1 a Q^2 volí tak, aby v průběhu alkylační reakce vznikl zbytek vzorce $-\text{N}(\text{CH}_3)-$.

Tak například, když Q^1 představuje vhodnou odstupující skupinu, znamená Q^2 zbytek vzorce $-NH(CH_3)$ nebo když Q^1 představuje zbytek vzorce $-NH(CH_3)$, znamená Q^2 vhodnou odstupující skupinu. Jako vhodnou odstupující skupinu je například možno uvést halogen, například chlor, brom apod.; sulfonyloxyskupinu, například methansulfonyloxyskupinu, 4-methylbenzensulfonyloxyskupinu apod. Reakce se může provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například benzen, methylbenzen apod.; ether, například 1,4-dioxan, tetrahydrofuran apod.; halogenovaný uhlovodík, například trichlormethan, tetrachlormethan apod.; alkanol, například methanol, ethanol, 1-butanol apod.; keton, například 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod. Pro zachycování kyseliny, která se tvoří v průběhu reakce, se může použít přísadku vhodné báze, jako je například uhličitán nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu, například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný apod.; natriumhydrid; nebo organická báze, jako je například N,N-diethylethanamin.

Sloučeniny vzorce I je také možno připravovat reakcí N-substituovaného 4-piperidinonu vzorce X s benzothiazolaminem vzorce XI o sobě známými postupy redukční N-alkylace.



Reakce sloučeniny vzorce X se sloučeninou vzorce XI se účelně provádí tak, že se spolu reakční složky smísí ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci za přítomnosti vhodného redukčního činidla. Přednostně se postupuje tak, že se keton vzorce X nechá nejprve zreagovat s meziproduktem vzorce XI na enamin, který lze popřípadě izolovat a dále přečistit a teprve potom se tento enamin redukuje. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést vodu; alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, například

methanol, ethanol, 2-propanol apod.; ether, například 1,4-dioxan apod.; halogenovaný uhlovodík, například trichlormethan apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethyacetamid, dimethylsulfoxid apod. nebo směs takových rozpouštědel. Jako vhodná redukční činidla je například možno uvést hydridy kovů nebo komplexní hydridy kovů, jako je například natriumborhydrid, natriumkyanborhydrid, lithiualuminiumhydrid apod. Alternativně je možno jako redukčního činidla použít vodíku, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí, platina na uhlí apod. Pro zabránění nežádoucí další hydrogenaci některých funkčních skupin v reakčních činidlech a reakčních produktech, může být výhodné přidávat k reakční směsi vhodný katalytický jeď, jako například thiofen apod.

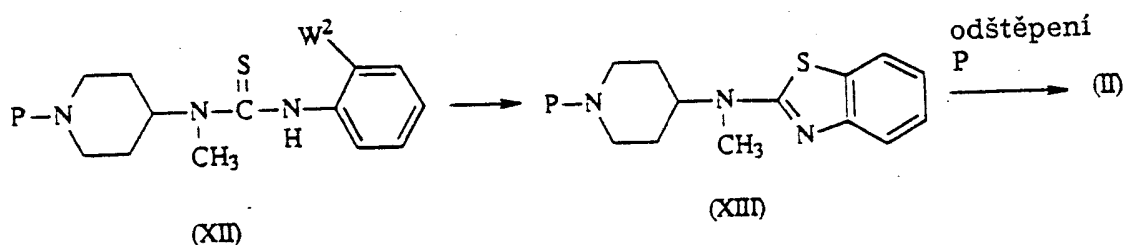
Enantiomericky čisté formy sloučenin vzorce I je možno připravovat tak, že se racemická směs sloučenin vzorce I převede pomocí vhodného štěpícího činidla, jako je například chirální kyselina, například kyselina vinná, kyselina jablečná a kyselina mandlová, kyselina kafrsulfonová, 4,5-dihydro-1H-2-benzopyran-2-karboxylová kyselina apod. na směs diastereomerních solí; tato směs se fyzikálním způsobem, například selektivní krystalizací nebo chromatografickou technikou, například kapalinovou chromatografií a podobnými metodami rozdělí; a nakonec se oddělené diastereomerní soli převedou na odpovídající enantiomerní formy sloučenin vzorce I hydrolýzou v kyselém nebo zásaditém vodném prostředí, popřípadě při zvýšené teplotě.

Alternativně se enantiomericky čisté formy mohou vhodně získat z enantiomericky čistých isomerních forem příslušných výchozích látek, za předpokladu, že následující reakce probíhají stereospecificky. Tak například, enantiomericky čisté formy sloučeniny vzorce I se mohou získat reakcí enantiomericky čistého epoxidu vzorce IV s meziproduktem vzorce II způsobem popsaným výše. Enantiomericky čistý epoxid vzorce IV se může připravit reakcí 3,4-difluorfenolu s enantiomericky čistým epoxidem vzorce XVII, jak je to popsáno dále.

Jako další alternativu je možno uvést dělení enantiomerů kapalinovou chromatografií za použití chirální stacionární fáze.

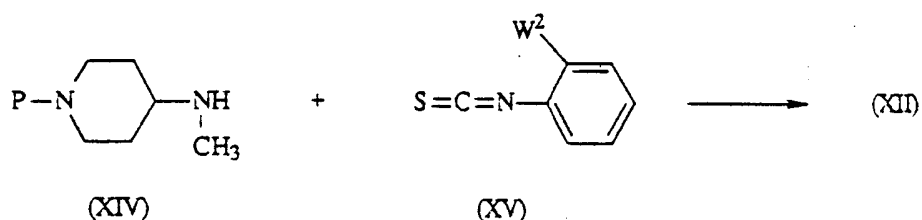
Mnohé z meziproductů a výchozích látek, kterých se používá při shora uvedených preparativních postupech, jsou známé sloučeniny, které je možno připravovat o sobě známými postupy přípravy těchto nebo podobných sloučenin. Způsoby přípravy některých jiných meziproductů jsou podrobněji popsány dále.

Meziproduct vzorce II je možno připravit oxidační cyklizací thiomocovinového derivátu vzorce XII, kde P představuje vhodnou odstupující skupinu, jako je například alkoxykarbonyl-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, fenylmethoxykarbonyl-skupina, fenylmethylskupina apod. a W^2 má shora uvedený význam, stejnými postupy, jaké byly popsány výše, v souvislosti s přípravou sloučenin vzorce I z výchozí sloučeniny vzorce VII, načež se v takto získaném meziproductu obecného vzorce XIII odstraní chránicí skupina P.

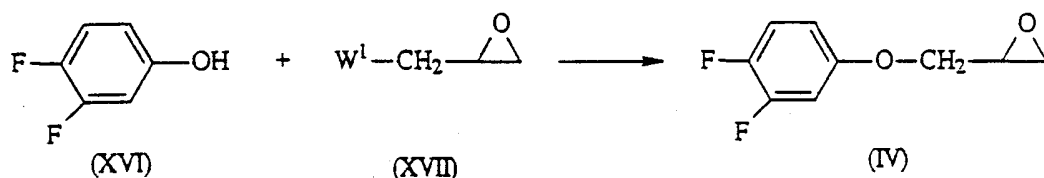


Odstranění chránicí skupiny P ve sloučenině obecného vzorce XIII se může provést o sobě známým postupem, například hydrolýzou v kyselém nebo alkalickém vodném prostředí nebo katalytickou hydrogenací, v závislosti na druhu skupiny P.

Meziproducty obecného vzorce XII je možno připravovat reakcí aminu obecného vzorce XIV s isothiokyanátem obecného vzorce XV způsobem popsaným výše, v souvislosti s přípravou sloučeniny vzorce VII ze sloučenin vzorců V a VI.



Meziprodukt vzorce IV se může připravit reakcí 3,4-difluor-fenolu vzorce XVI s epoxidem obecného vzorce XVII. V obecném vzorci XVII má W^1 shora uvedený význam.



Tato alkylační reakce se může provádět způsobem popsáným výše v souvislosti s přípravou sloučenin vzorce I ze sloučenin vzorce II a III.

Sloučenina vzorce I (racemická směs) a (S)-forma a její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami vykazují užitečné vlastnosti proti mozkové mrtvici in vivo. Jejich účinnost je možno dokumentovat zkouškou o názvu "Post-Treatment in a Rat Photochemical Stroke Model" (Léčení modelové fotochemické mozkové mrtvice u krysy), která je popsána v experimentální části tohoto popisu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou, podobně jako známé sloučeniny popsané v US 4 861 785 (jako je sabeluzol) účinnými antihypoxickými činidly. Neočekávanou vlastností sloučenin podle tohoto vynálezu ve srovnání se známými sloučeninami je, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinné in vivo proti mozkové mrtvici, zatímco tento druh účinnosti nebyl u známých sloučenin pozorován. Účinnost proti mozkové mrtvici, kterou mají sloučeniny podle vynálezu nebylo možno předvídat vzhledem k tomu, že jsou tyto sloučeniny poněkud méně účinné jako antihypoxická činidla ve

srovnání se sabeluzolem. Mezi in vivo antihypoxickou účinností a in vivo účinností proti mozkové mrtvici zřejmě neexistuje jednoduchá korelace. V důsledku toho mohou být sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčbě akutní mozkové mrtvice, zatímco sloučeniny podle dosavadního stavu techniky jsou užitečné pouze pro léčbu chronických stavů po mozkové mrtvici, například při udržovací léčbě. Další výhodou sloučenin podle vynálezu ve srovnání se sloučeninami podle dosavadního stavu techniky je prodloužené trvání antihypoxické účinnosti, nepřítomnosti sedativního účinku a ataxie (srovnej zkoušky na myších) a nepřítomnost palpebrální ptózy.

Předmětem vynálezu jsou také různé farmaceutické přípravky vhodné pro terapeutické podávání, které jsou založeny na sloučeninách podle vynálezu. Při výrobě těchto farmaceutických přípravků se účinné množství konkrétní sloučeniny ve formě adiční soli s kyselinou nebo ve formě volné báze, která tvoří účinnou přísadu, míchá na dokonalou směs s farmaceuticky vhodným nosičem. Použitý nosič může mít řadu různých forem v závislosti na typu přípravku, který je pro podávání požadován. Farmaceutické přípravky mají s výhodou podobu jednotkových dávkovacích forem, které jsou vhodné přednostně pro orální, rektální, perkutánní nebo parenterální podávání. Tak například, při přípravě přípravků vhodných pro orální podávání, se může používat jakýchkoliv obvyklých farmaceutických nosičů, jako jsou například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod., pokud mají tyto přípravky podobu orálních kapalných přípravků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, bubřidla apod., pokud mají mít tyto orální přípravky podobu prášků, pilulí, kapslí nebo tablet. Vzhledem k snadnosti podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu. Při výrobě tablet a kapslí se přirozeně používá pevných farmaceutických nosičů. V parenterálních přípravcích obsahuje nosič obvykle sterilní vodu jako jedinou nebo jako převažující součást, i když je možno používat i jiných přísad, například pro zvýšení rozpustnosti účinných látek. Při výrobě injekčních roztoků se může jako nosiče

používat například fyziologického roztoku soli nebo glukózy nebo směsného roztoku soli a glukózy. Injekční roztoky obsahující sloučeniny vzorce I je také možno připravovat za použití oleje, jako nosiče, za účelem dosažení prodloužené účinnosti. Jako vhodné oleje k tomuto účelu je například možno uvést podzemnicový olej, sezamový olej, olej z bavlníkových semen, kukuřičný olej, sojový olej, syntetické estery glycerolu s mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem a směsi těchto nebo jiných olejů. Také se mohou vyrábět injekční suspenze, a v tomto případě se používá vhodných kapalných nosičů, suspenzních činidel apod. V případě přípravků vhodných pro perkutánní podávání, obsahuje nosič obvykle činidlo zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, popřípadě ve spojení s malými množstvími jakýchkoliv jiných vhodných přísad, které nemají podstatný škodlivý účinek na pokožku. Tyto přísady mohou usnadňovat podávání na pokožku a/nebo mohou usnadňovat výrobu těchto přípravků. Přípravky tohoto typu mohou nabývat různých podob, například podoby transdermální náplasti, místního nánosu nebo masti. Pro přípravu vodných přípravků se samozřejmě lépe hodí adiční soli sloučeniny vzorce I s kyselinami, poněvadž mají vyšší rozpustnost ve vodě než odpovídající báze.

Zajímavou podskupinu přípravků spadajících do rozsahu tohoto vynálezu tvoří přípravky, které obsahují cyklodextrin (CD) nebo jeho ether, jako komplexotvorné a/nebo solubilizační činidlo. Jako příklady vhodných cyklodextrinů je možno uvést α -CD, β -CD, γ -CD a jejich etherové nebo směsné etherové deriváty.

Konkrétní deriváty cyklodextrinu tohoto typu jsou popsány v US 3 459 731, EP-A 0 149 197 a EP-A 0 197 571.

Shora uvedené etherové nebo směsné etherové deriváty cyklodextrinů zahrnují α -, β - nebo γ -CD, v nichž je atom vodíku alespoň jedné cyklohextrinové hydroxyskupiny nahrazen alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methyl-, ethyl-, nebo isopropylskupinou; hydroxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména

hydroxyethyl-, hydroxypropyl- nebo hydroxybutylskupinou; karboxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, zejména karboxymethyl- nebo karboxyethylskupinou; alkoxykarbonylalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo karboxyalkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, zejména karboxymethoxypropylskupinou nebo karboxyethoxypropylskupinou. Jako komplexotvorná činidla a/nebo solubilizátory jsou vhodné zejména β -CD, 2,6-dimethyl- β -CD a zejména 2-hydroxypropyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- α -CD, 2-hydroxypropyl- α -CD a (2-karboxymethoxy)propyl- β -CD. U těchto cyklodextrinových derivátů je stupeň substituce (DS) definován jakožto průměrný počet substituovaných hydroxyskupin vztažený na jednotku glukózy. DS je přednostně v rozmezí od 0,125 do 3, zejména od 0,2 do 2 nebo od 0,2 do 1,5. Zvláště výhodné je, když DS leží v rozmezí od asi 0,2 do asi 0,7, zejména od asi 0,35 do asi 0,5. Nejvýhodnější hodnota DS je přibližně 0,4. Molární stupeň substituce cyklodextrinů je definován jako průměrný počet mol substitučního činidla vztažený na jednotku glukózy. Hodnota MS je v rozmezí do 0,125 do 10, zejména od 0,3 do 3 nebo od 0,3 do 1,5. Zvláště výhodné je, když MS je v rozmezí od asi 0,3 do asi 0,8, zejména do asi 0,35 do asi 0,5. Nejvýhodnější hodnota MS je asi 0,4.

Přípravky tohoto typu je možno vhodně vyrábět tak, že se cyklodextrin nebo jeho etherový derivát rozpustí ve vodě a ke vzniklému roztoku se přidá sloučenina vzorce I a další pomocné přísady a složky, jako je například chlorid sodný, dusičnan draselný, glukóza, mannitol, sorbitol, xylitol a pufr, jako je například fosfátový, acetátový nebo citrátový pufr, načež se popřípadě vzniklý roztok zkoncentruje sušením nebo odpařováním za sníženého tlaku nebo lyofilizací. Ze zbytku získaného lyofilizací se potom popřípadě může přidavkem vody rekonstituovat roztok. Množství cyklodextrinu nebo jeho etherového derivátu ve výsledném přípravku leží obvykle v rozmezí do asi 1 do asi 40 %, zejména od 2,5 do 25 % a s výhodou od 5 do 20 %.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se s výhodou vyrábějí ve formě jednotkových dávkovacích forem, které usnadňují podávání a zajišťují dosažení rovnoměrnosti dávek. Pod pojmem "jednotková dávkovací forma", jak se ho používá v tomto popisu a v nárocích, se rozumějí fyzicky oddělené jednotky, které jsou vhodné jako jednotky dávkovací, a které obsahují vždy předem určené množství účinné složky vypočítané tak, aby se s ní dosáhlo požadovaného terapeutického účinku. Kromě toho, obsahují tyto jednotky vhodný farmaceutický nosič. Jako příklady takových jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně rýhovaných a potahovaných tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, čajové lžičky, polévkové lžíce apod. a jejich oddělené násobky.

Díky svým vlastnostem proti mozkové mrtvici je možno sloučenin vzorce I (racemické směsi a (S)-formy) a jejich adičních solí s kyselinami používat při akutní léčbě pacientů trpících takovými chorobami, jako je například ischemická mozková mrtvice, hemorrahická mozková mrtvice, subarachnoidální hemorrahie. Také je jich možno použít při léčbě postasfyxiálního poškození mozku u novorozenců. Při léčbě pacientů trpících těmito chorobami se sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli podávají systemicky v množství účinně chránícím před mozkovou mrtvicí. Odborníci v oboru léčení těchto chorob mohou toto účinné množství snadno stanovit na základě výsledků zkoušek uvedených dále. Za množství účinně chránící před mozkovou mrtvicí se obvykle považuje dávka v rozmezí do asi 0,1 do asi 100 mg za den, přednostně od asi 1 do asi 50 mg za den. Požadovanou dávku může být účelné rozdělit do dvou, tří, čtyř nebo více dílčích dávek, které se podávají ve vhodných intervalech v průběhu dne. Tyto dílčí dávky mohou být zpracovány na jednotkovou dávkovací formu, která například obsahuje 0,1 až 100 mg a zejména 1 až 50 mg účinné přísady v jedné dávkovací formě.

Sloučeniny vzorce I se přednostně podávají intravenózně. Přípravky pro intravenózní podávání mohou kromě účinného protimrtvicového množství sloučeniny vzorce I obsahovat tlumivý

system, isotonizační činidlo, vodu, cyklodextrin nebo jeho etherový derivát a popřípadě další farmaceuticky vhodnou přísadu.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

A. Příprava meziproduktů

P ř í k l a d 1

K míchané a ledovou lázní chlazené směsi 13,0 g 3,4-difluorfenolu a 200 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 4,8 g disperze natriumhydridu v minerálním oleji (50%), směs se míchá po dobu 1 hodiny a potom se k ní přidá roztok 22,8 g (S)-(oxiranylmethyl) 4-methylbenzensulfonátu (ester) v malém množství N,N-dimethylformamidu. V míchání reakční směsi se pokračuje přes noc a potom se směs nalije do ledové vody a produkt se extrahuje methylbenzenem. Extrakt se promyje zředěným roztokem chloridu sodného a vodou a potom vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se předestiluje (13,3 Pa, 55°C), čímž se získá 9,5 g (51,0 %) (S)-[3,4-difluorfenoxy)methyl]oxiranu (meziprodukt 1).

P ř í k l a d 2

Směs 117,1 g 3,4-difluorfenolu, 185,5 g chlormethyloxiranu, 125 g uhličitanu draselného a 500 ml 2-propanonu se 48 hodin míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do dichlormethanu. Výsledná směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného (2x) a poté vodou a nakonec se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se předestiluje (13,3 Pa, 58°C), čímž se získá 90,4 g (54,0 %) [3,4-difluorfenoxy)methyl]oxiranu (meziprodukt 2).

B. Příprava konečných sloučeniny

P ř í k l a d 3

Směs 3,4 g meziproduktu 2, 6,1 g N-methyl-N-(4-piperidyl)-2-benzothiazolamindihydrobromidu, 100 ml 2-propanolu a 5,3 g uhličitanu sodného se míchá přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel; směs trichlormethanu a methanolu 98 : 2). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se převede ve 2-propanolu na dihydrochlorid. Produkt se odfiltruje, promyje 2-propanolem a 2,2'-oxybispropanem a vysuší při 60°C a 80°C. Získá se 6,1 g (80,3 %) 4-(2-benzothiazolylmethylamino)- α -[(3,4-difluorfenoxy)-methyl]-1-piperidinethanololdihydrochloridu o teplotě tání 211,8°C (sloučenina č. 1).

Podobným způsobem se také připraví (E)-2-butendioát (1 : 1) (-)-(S)-4-[(2-benzotiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)-methyl-1-piperidinethanolu o teplotě tání 167,8°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,44^\circ$ (koncentrace = 1 % v methanolu) (sloučenina č. 2).

P ř í k l a d 4

K míchané směsi 10 g meziproduktu 1; 14,3 dílu N-methyl-N-(4-piperidyl)-2-benzothiazolaminu (připraveného způsobem popsaným v US 4 861 785); 14,2 g uhličitanu sodného a 112 ml 1-butanolu se přikape 11,2 ml vody. Směs se 16 hodin míchá při teplotě zpětného toku a potom se zředí 100 ml vody. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbývající olej se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a vzniklý roztok se 2 hodiny míchá s 50 g silikagelu. Silikagel se odfiltruje a promyje směsí

dichlormethanu a methanolu (95 : 5). Filtrát se odpaří a zbývajícím olejem se nechá vykristalovat z 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší při 50°C. Získá se 7,5 g (38,7 %) (+)-(S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanol; teplota tání 65,8°C; $[\alpha]_D^{20} = +4,38^\circ$ (koncentrace = 1 % v methanolu) (sloučenina č. 3).

Podobným způsobem se také připraví ($\pm$)-(R,S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanol o teplotě tání 86,4°C (sloučenina č. 4).

P ř í k l a d 5

Na 4,0 g sloučeniny č. 2 se působí amoniakem, aby se získala volná báze. Roztok se odpaří a zbytek se převede na dihydrochlorid ve 2-propanolu. Vzniklá sůl se odfiltruje, promyje 2-propanolem a 2,2'-oxybispropanem a vysuší za vakua při 30°C. Získá se 3,0 g (81,4 %) dihydrochloridu (-)-(S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanolu o teplotě tání 148,7°C; $[\alpha]_D^{20} = -9,01^\circ$ (koncentrace = 1 % v methanolu) (sloučenina č. 5).

P ř í k l a d 6

K míchanému roztoku 6,9 g sloučeniny č. 3 ve 100 ml 2-propanonu se přikape 10 ml 2-propanolu nasyceného bromovodíkem při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se ve 2-propanonu převede na hydrobromid. Vzniklá sůl se odfiltruje, promyje 2,2'-oxybispropanem a vysuší při 60°C. Získá se 5,5 g (58,1 %) dihydrobromidu (-)-(S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanolu o teplotě tání 213,7°C (sloučenina č. 6).

P ř í k l a d 7

K míchanému roztoku 4,38 g sloučeniny č. 3 ve 150 ml ethylacetátu se přidá 9,40 g 7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-methansulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá tak dlouho, dokud se nestane homogenní. Po ochlazení na 20°C se vzniklá směs 24 hodin míchá. Vykrytalovaný produkt se dofiltruje, 2x promyje 25 ml ethylacetátu a vysuší za vakua při 50°C. Získá se 7 g (77,9 %) (+)-(S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanol (S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan-1-methansulfonátu (1 : 2) o teplotě tání 119,5°C (sloučenina č. 7).

P ř í k l a d 8

K míchanému roztoku 4,38 g sloučeniny č. 3 ve 100 ml 2-propanolu se přidá 3,11 g (+)-(L)-2-[(4-methylfenyl)sulfonylamino]-pentadiové kyseliny. Reakční směs se zahřívá tak dlouho, dokud se nestane homogenní. Potom se pomalu ochladí na 20°C a po dobu 68 hodin míchá při 20°C. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje 25 ml 2-propanolu a vysuší za vakua při 50°C. Získá se 6,87 g (93,5 %) (+)-(L)-2-[(4-methylfenyl)sulfonylamino]-pentadioátu (1 : 1) (+)-(S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -[(3,4-difluorfenoxy)methyl]-1-piperidinethanolu (sloučenina č. 8).

C. Farmakologické příklady

Užitečné vlastnosti sloučenin vzorce I proti mozkové mrtvici lze demonstrovat následujícím zkušebním postupem.

P ř í k l a d 9

Dodatečné léčení modelové fotochemické mozkové mrtvice
u krys

Krysy samci (Wistar) o hmotnosti 260 až 280 g se anestetizují halothanem ve směsi oxidu dusného a kyslíku. Zvířata se umístí do stereotaktického přístroje, nařízne se jim skalp, aby se obnažil povrch lebky a do laterální ocasní vény se vloží katetr. Zvířatům s normální hemodynamikou a obsahem krevních plynů se ve formě intravenózní infuze podá v průběhu 2 minut Rose Bengal (30 ml/kg, 15 mg/ml v 0,9% roztoku chloridu sodného). Potom se lebka fokálně ozařuje chladným bílým světlem po dobu 5 minut za použití svazku optických vláken umístěných v objektivu o průměru 1 mm. Světlo se zaměří na oblast pravého parietálního senzomotorického neocortexu ovládajícího zadní končetiny. Pět minut po indukci infarktu (tj. 5 minut po vypnutí světla) se krysám injekčně podá jednorázově intravenózně (i.v.) bolus sloučeniny č. 5 nebo její nosič, 10% hydroxypropyl- β -cyklodextrin.

První dva dny po infarktu se ve 24-hodinových intervalech po indukci infarktu provádějí neurologické testy zahrnující reakce spojené s umísťováním končetin. Taktilní umístění končetin vpřed a do stran se zkouší tak, že se dorsální nebo laterální strana pracky uvede do styku s hranou stolu (2 zkoušky). Proprioceptivní umístění končetin vpřed a do stran zahrnuje zatlačení pracky proti hraně stolu, kterým se stimulují svaly a klouby končetiny (2 zkoušky). Krysy se také položí podél hrany zvýšené desky, aby se stanovila proprioceptivní addukce: pracka se jemně vytáhne směrem dolů dále od okraje desky, potom se náhle uvolní a měří se návrat pracky a její umístění (1 zkouška). Při všech těchto pěti testech se naměřené výsledky klasifikují podle následující stupnice: 0 = nedojde k umístění; 1 = neúplné a/nebo zpožděné umístění; 2 = okamžité úplné umístění. Součet všech parametrů klasifikujících taktilní a proprioceptivní umístění, včetně testu s deskou, může být pro každou končetinu nejvýše deset. Jsou zaznamenány výsledky vztahující se k deficientní zadní končetině, která je kontralaterální vůči neokortikálnímu infarktu. Pro každou dávku se použije 6 krys. Výsledky zkoušek provedených se sloučeninou č. 5 jsou uvedeny dále.

V tabulce I jsou uvedeny mediány a extrémy součtů klasifikačních umístění končetin (neurologické skóre) spolu s počtem chráněných krys (hodnota součtu parametrů je vyšší nebo rovna 5) v den 1 a 2 po infarktu. Hodnota ED_{50} pro sloučeninu č. 5, tj. dávka, pomocí níž se dosáhne ochrany neurologických funkcí u krys z 50 % a její 95% rozmezí spolehlivosti jsou v den 1 po infarktu 0,16 (0,13 až 0,20 mg/kg i.v.) a v den 2 0,13 (0,08 až 0,20 mg/kg i.v.).

T a b u l k a 1

i.v. dávka sloučeniny č. 5 (mg/kg)	Den 1 po infarktu		
	neurologické skóre (max. 10)		počet chráněných krys (ze 6)
	Medián	Extrémy	
0,00	1	0-3	0
0,08	3	0-4	0
0,16	4,5	3-9	3
0,31	7,5	6-10	6
0,63	9	7-10	6
1,25	9	7-10	6
2,50	9	8-10	6

i.v. dávka sloučeniny č. 5 (mg/kg)	Den 2 po infarktu		
	neurologické skóre (max. 10)		počet chráněných krys (ze 6)
	Medián	Extrémy	
0,00	1	0-3	0
0,08	4	0-6	1
0,16	7	2-10	4
0,31	10	7-10	6
0,63	9,5	8-10	6
1,25	10	8-10	6
2,50	10	9-10	6

P ř í k l a d 1 0

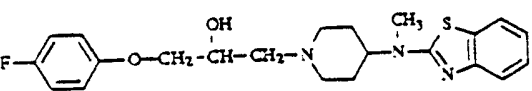
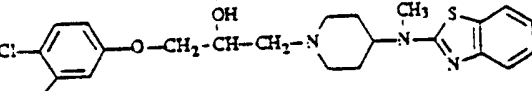
Dodatečné léčení modelové fotochemické mozkové mrtvice u kryš

Použije se stejných zkušebních podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 9, pouze s tím rozdílem, že 60 minut po injekčním podání intravenózního bolu se všem zvířatům podá orální dávka 10 mg/kg zkoušené sloučeniny.

Zkušební výsledky pro řadu zkoušených sloučenin jsou porovnány v výsledky dosaženými za použití dvou referenčních sloučenin popsaných v US 4 861 785.

V tabulce 2 jsou uvedeny mediány a extrémní součty klasifikujících umístění končetin, spolu s počtem chráněných kryš (hodnota součtu parametrů je vyšší nebo rovna 5) v den 2 po infarktu, po podání dávky 1,25 mg/kg i.v. + 10 mg/kg p.o. zkoušené sloučeniny.

T a b u l k a 2

Sloučenina č. 5	Den 2 po infarktu			
	neurologické skóre (max. 10)			počet chráněných kryš (ze 6)
	Medián	Min.	Max.	
5	8	7	10	6
2	10	8	10	6
1	10	7	10	6
	0	0	1	0
	0	0	8	2

D. Příklady přípravků

Následující přípravky jsou uvedeny jako typické příklady farmaceutických přípravků v jednotkové dávkovací formě, které jsou vhodné pro systemické nebo topické podávání teplokrevným živočichům.

Pod pojmem "účinná složka" se v těchto příkladech rozumí sloučenina vzorce I, její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou nebo stereochemicky isomerní forma.

P ř í k l a d 11

Injekční roztoky

a) 1,8 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoátu se rozpustí v přibližně 0,5 litru vroucí vody pro injekce. Po ochlazení na asi 50°C se za míchání přidají 4 g kyseliny mléčné, 0,05 g propylenglykolu a 1 g účinné složky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu voda pro injekce q.s. do objemu 1 litru. Získá se roztok obsahující 1 mg účinné složky v 1 ml. Roztok se sterilizuje filtrací (USP XVII, str. 811) a naplní do sterilních zásobníků.

b) účinná složka	4 mg
chlorid sodný	3,59 mg
dihydrát citranu sodného	5,8 mg
monohydrát kyseliny citronové	62 µg
hydroxypropyl-β-cyklodextrin (MS=0,4)	100 mg
1N kyselina chlorovodíková nebo	q.s. ad pH 6,9
1N hydroxid sodný	
voda	q.s. ad 1 ml

Výrobní postup

18 litrů chladné apyrogenní vody se sterilizuje filtrací. K vodě se za míchání přidají 2 kg hydroxypropyl-β-cyklodextrinu

(MS = 0,4), 116 g dihydrátu citranu sodného, 1,24 g monohydrátu kyseliny citronové a 71,8 g chloridu sodného. Roztok se ochladí na 25°C a jeho pH se nastaví přidavkem 1N hydroxidu sodného nebo 1N kyseliny chlorovodíkové na 6,9. Roztok se míchá tak dlouho, dokud se nestane homogenním a potom se ochladí na 2 až 8°C. 80 g sloučeniny vzorce I se přidá k tomuto tlumiči na bázi kyseliny citronové a směs se 5 minut míchá při teplotě nižší než 8°C. Tento roztok se zředí chladnou apyrogenní vodou na výsledný objem 20 litrů a sterilizuje se filtrací pod sterilním dusíkem. Výsledným roztokem se naplní sterilní jednomililitrové zásobníky.

Vyrobí se následující přípravek podobným způsobem, jaký je popsán výše za použití vhodných množství jendotlivých složek pro získání výsledného roztoku požadovaného složení.

c) účinná složka	1 mg
1N kyselina chlorovodíková	6,35 mg
hydroxypropyl- β -cyklodextrin	10 mg
bezvodá glukóza	46 mg
1N hydroxid sodný	q.s. ad pH 4
voda	q.s. ad 1 ml

P ř í k l a d 1 2

Orální kapky

50 g účinné složky se rozpustí v 0,5 litru 2-hydroxypropánové kyseliny a 1,5 litru polyethylenglykolu při teplotě 60 až 80°C. Po ochlazení na 30 až 40°C se přidá 35 litrů polyethylenglykolu a směs se dobře promíchá. Potom se přidá roztok 1 750 g sodné soli sacharinu ve 2,5 litru přečištěné vody a v průběhu míchání se přidá 2,5 litru kakaové příchuti a polyethylenglykol q.s. do celkového objemu 50 litrů. Získá se roztok pro orální kapky obsahující 1 mg/ml účinné složky. Výsledný roztok se naplní do vhodných nádob.

P ř í k l a d 1 3

Orální roztok

9 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl-4-hydroxybenzoátu se rozpustí ve 4 litrech vroucí přečištěné vody. Ve 3 litrech tohoto roztoku se rozpustí nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a potom 8 g účinné složky. Vzniklý roztok se smíchá se zbývajících částí prvního roztoku a ke směsi se přidá 12 litrů 1,2,3-propantriolu a 3 litry 70% roztoku sorbitolu. V 0,5 litru vody se rozpustí 40 g sodné soli sacharinu a k roztoku se přidají 2 ml malinové a 2 ml angreštové esence. Výsledný roztok se smíchá s prvním roztokem a přidá se voda q.s. do objemu 20 litrů. Získá se orální roztok obsahující 2 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok se naplní do vhodných nádob.

P ř í k l a d 1 4

Kapsle

2 g účinné složky, 6 g natriumlaurylsulfátu, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearanu hořečnatého se spolu intenzivně promíchá. Výslednou směsí se naplní 1 000 vhodných kapslí z tvrzené želatiny, z nichž každá obsahuje 2 mg účinné složky.

P ř í k l a d 1 5

Potahované tablety

Příprava jader tablet

Směs 10 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se spolu dobře promísí a potom zvlhčí roztokem 5 g natriumdodecylsulfátu a 10 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon - K 90^(R)) v asi 200 ml vody. Navlhčená prášková směs se prosije, vysuší a znovu prosije. Potom se přidá 100 g mikrokrytalické celulózy Avicel^(R).

a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje (Sterotex^(R)). Výsledná směs se dobře promísí a lisováním zpracuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 1 mg účinné složky.

Potahování

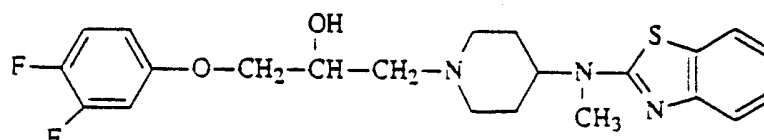
K roztoku 10 g methylcelulózy (Methocel 60 HG^(R)), v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá roztok 5 g ethylacelulózy (Ethocel 22 cps^(R)) ve 150 ml dichlormethanu. Potom se přidá 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. Roztaví se 10 g polyethylnglykolu a tavenina se rozpustí v 75 ml dichlormethanu. Druhý roztok se přidá k prvnímu a potom se ke směsi přidá 2,5 g oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barvivové suspenze (Opaspray K-1-2109^(R)) a výsledná směs se homogenizuje. Jádra tablet se v potahovacím zařízení potáhnou vzniklou směsí.

PRŮVYNALEZY A OBJEVY	ÚŘAD	21. II. 92	009806	572-92
-------------------------	------	------------	--------	--------

- I -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)-methyl-1-piperidinethanol vzorce I



(I)

jeho racemická směs, (S)-forma a farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

2. Sloučenina podle nároku 1, zvolená ze souboru zahrnujícího (S)-4-[(2-benzothiazolyl)methylamino]- α -(3,4-difluorfenoxy)-methyl-1-piperidinethanol a jeho dihydrochlorid.

3. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje farmaceuticky vhodný nosič a jako účinnou přísadu sloučeninu podle nároku 1 nebo 2 v množství účinném proti mozkové mrtvici.

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje tlumivý systém, isotonizační činidlo a vodu.

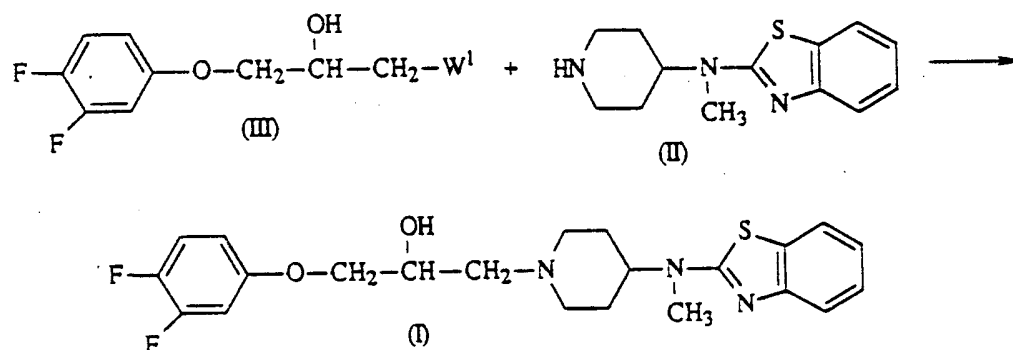
5. Farmaceutický přípravek podle nároku 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nosič zahrnuje cyklodextrin nebo jeho etherový derivát.

6. Způsob výroby farmaceutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 3 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podle nároku 1 nebo 2 v množství účinném pro ochranu před mozkovou mrtvicí homogenně smíchá s farmaceuticky vhodným nosičem.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se účinná přísada homogenně smíchá s vodným roztokem cyklodextrinu nebo jeho etherového derivátu, přičemž před tímto smícháním, v jeho průběhu nebo po něm se popřípadě přidají další farmaceuticky vhodné přísady, a takto vzniklý roztok se popřípadě lyofilizuje a potom se popřípadě lyofilizační zbytek rekonstituuje s vodou.

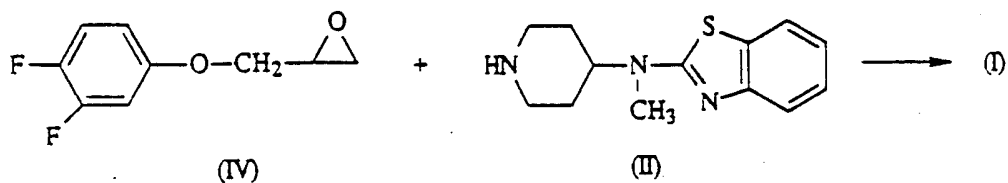
8. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) N-alkyluje piperidin vzorce II alkylačním činidlem obecného vzorce III, kde W^1 představuje vhodnou reaktivní odstupující skupinu, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, popřípadě za přítomnosti vhodné báze, podle následujícího reakčního schématu



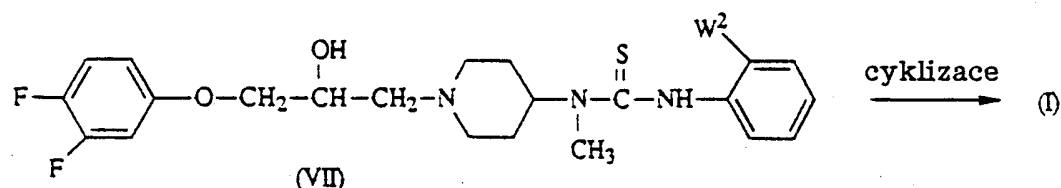
nebo se

- b) piperidin vzorce II nechá reagovat s epoxidem vzorce IV v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, podle následujícího reakčního schématu



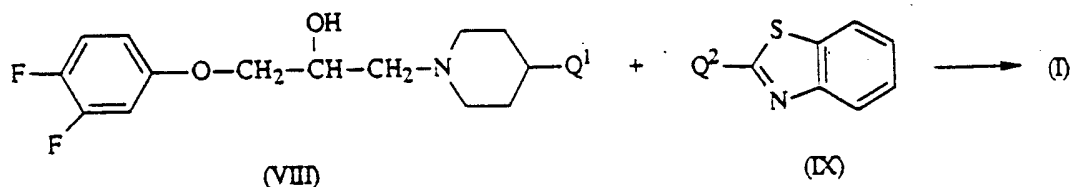
nebo se

- c) cyklizuje thiomocovinový derivát obecného vzorce VII, kde W^2 představuje například vodík, halogen, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci a popřípadě za přítomnosti vhodného oxidačního činidla, podle následujícího reakčního schématu



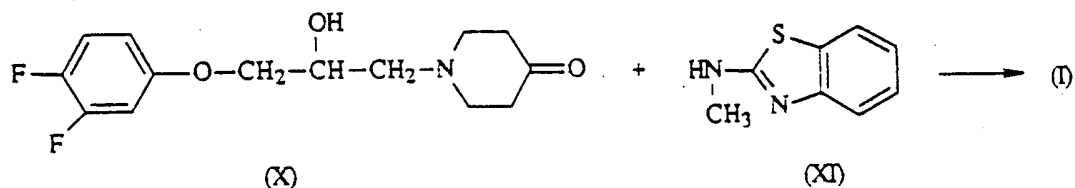
nebo se

- d) reakční složka obecného vzorce VIII nechá reagovat s benzothiazolem obecného vzorce IX v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, popřípadě za přítomnosti vhodné báze, podle následujícího reakčního schématu



v němž se význam smýbolů Q^1 a Q^2 v obecných vzorcích VIII a IX volí tak, že v průběhu alkylační reakce vznikne zbytek vzorce $-N(CH_3)-$, přičemž například, když Q^1 představuje vhodnou odstupující skupinu, znamená Q^2 zbytek vzorce $-NH(CH_3)$ nebo když Q^1 představuje zbytek vzorce $-NH(CH_3)$, znamená Q^2 vhodnou odstupující skupinu, nebo se

- e) N-substituovaný 4-piperidon vzorce X nechá reagovat s benzothiazolaminem vzorce XI v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, za přítomnosti vhodného redukčního činidla, podle následujícího reakčního schématu



nebo se

f) racemická směs sloučeniny vzorce I převede na směs diastereo-
merick^{ních} solí pomocí vhodného štěpícího činidla, jako je
například chirální kyselina, potom se fyzikálně tato směs
rozdělí, například selektivní krystalizací nebo chromatogra-
fickými technikami a nakonec se oddělené diastereomerick^e
solí převedou hydrolýzou v kyselém nebo zásaditém vodném
prostředí, popřípadě při zvýšené teplotě, na odpovídající
enantiomerní formy sloučeniny vzorce I nebo se

g) enantiomerick^é čistý epoxid vzorce IV nechá reagovat s mezi-
produktem vzorce II v rozpouštědle, které je inertní vůči
této reakci, za vzniku enantiomerick^é čisté formy sloučeniny
vzorce I

a popřípadě se sloučeniny vzorce I převedou na své soli působením
farmaceuticky vhodné kyseliny nebo se naopak soli převedou na
odpovídající volné báze působením alkálie.