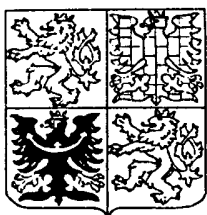


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.07.94
(32) 21.07.93
(31) 93/4324393
(33) DE
(40) 17.05.95

(21) 1738-94

(13) A3

6(51)

C 07 D 413/06
A 61 K 31/445

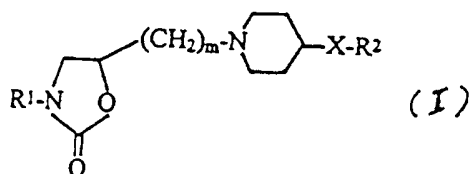
// (C 07 D 413/06,
C 07 D 263:20, C 07 D 211:54)

(71) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE;

(72) Prücher Helmut, Darmstadt, DE;
Gottschlich Rudolf, Darmstadt, DE;
Bartoszyk Cerd, Darmstadt, DE;
Seyfried Christoph dr., Darmstadt, DE;

(54) 4-aryloxy- a 4-arylthiopiperidinové deriváty

(57) Nové 4-aryloxy nebo 4-arylthiopiperidinové deriváty vzorce I, kde R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy nesubstituovaný nebo jednou nebo dvakrát A, OH, OA, aryloxy se 6-10 C-atomy, aralkoxy se 7 až 11 C-atomy, -O-(CH₂)_n-O-, Hal, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NHSO₂A a/nebo NASO₂A substituovaný fenylový zbytek, X znamená O, S, SO nebo SO₂, m znamená 1, 2 nebo 3, n znamená 1 nebo 2, A znamená alkylový zbytek s 1-6 C-atomy, Hal znamená F, Cl, Br nebo I a Ac znamená alkanoyl s 1-8 C-atomy, aralkanoyl s 1-10 C-atomy nebo aroyl se 7-11 C-atomy, jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli, vykazují centrální nervový systém ovlivňující účinnost, zejména neuroleptickou bez výrazné kateleptické účinnosti.



Hal znamená F, Cl, Br nebo I

a

Ac znamená alkanoyl s 1 až 8 C-atomy, aralkanoyl s 1 až 10 C-atomy nebo aroyl se 7 až 11 C-atomy,

jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí.

Úlohou vynálezu je nalézt nové sloučeniny, které by bylo možno použít pro výrobu léčiv.

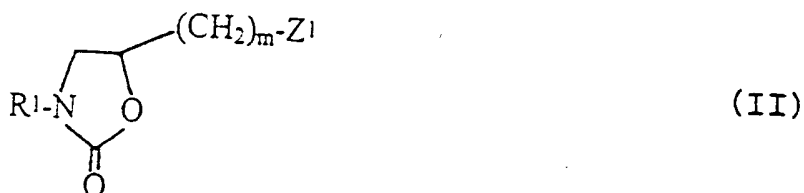
Bylo zjištěno, že uvedené substance vykazují při dobré směšitelnosti cenné farmakologické vlastnosti. Například vykazují působení ovlivňující centrální nervový systém, výhodně tlumící (např. uklidňující, trankvilizující, neuroleptické a/nebo antidepresivní) účinnosti. Sloučeniny jednotlivě mají uklidňující účinek na chování myši (metodika srov. Irwin, Psychopharmacologica 13(1968), 222-257). Potlačují u myši apomorfinem indukované šplhání (metodika srov. Costall a spol., European J. Pharmacol. 50 (1968), 39-50) nebo indukované kontralaterální natahování u hemiparkinsonických krys (podle metody Ungerstedta a spol., Brain Res. 24(1970), 485-493), bez vzniku počstatných kataleptických vedlejších účinků (metodika srov. Dolini-Stola, Pharmakopsychiat. 6(1973), 189-197). Dále substance potlačují vazbu tritiových dopamin-agonistů a antagonistů na striární receptory (podle metody Schwarcz a spol., J. Neurochemistry 34(1980), 772-778 a Cresse a spol., European J. Pharmacol. 46(1977), 377-381). Navíc sloučeniny potlačují reflex jazyk-čelist u narkotizovaných krys (provedeno podle metody Barnett a spol., European J. Pharmacol. 21(1973), 178-182 a Ilhama a spol., European J. Pharmacol. 33(1975), 61-64). Dále vykazují analgetické a krevní tlak snižující účinnosti, takže

u katetrovaných bdících, spontánně hypertonických krys (kmen SHR/NIH-MO//CHB-EMD; metoda srov. Weeks a Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104(1960), 646-648) klesá měřený arteriální krevní tlak po intragastrálním podání sloučenin.

Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být proto použity jako účinné látky léčiv a také jako meziprodukty pro přípravu dalších léčivých látek.

Podstatou vynálezu jsou piperidinové deriváty vzorce I jakož i jejich soli.

Podstatou vynálezu je dále způsob výroby piperidinových derivátů vzorce I jakož i jejich soli, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

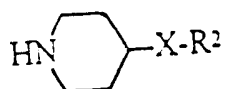
R^1 a m mají v nároku 1 uvedený význam a

Z^1 znamená Z nebo NH_2 ,

Z znamená Cl, Br, I, OH, SO_3CH_3 nebo jinou reakceschopnou funkčně obměněnou OH skupinu,

pokud $Z^1 = Z$,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



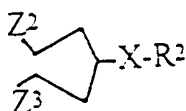
(III)

kde

R² a X mají v nároku 1 uvedený význam,

nebo, jestliže Z¹=NH₂,

se sloučeninou obecného vzorce IIIa



(IIIa)

kde

R² a X mají význam uvedený v nároku 1 a

Z² a Z³ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vždy Cl, Br, I, OH, SO₃CH₃ nebo jinou reakceschopnou funkčně obměněnou OH-skupinu,

že sloučenina, odpovídající vzorci I, která však obsahuje místo jednoho nebo více atomů vodíku jednu nebo více redukovatelných skupin a/nebo jednu nebo více dalších -SO₂- a/nebo -SO-skupin, zpracuje s redukčním činidlem,

nebo že se pro výrobu sloučeniny vzorce I podle nároku 1 zamění jedním zbytkem R¹ a/nebo R² za jiný zbytek R¹ a/nebo R²,

a/nebo že se popřípadě uvolní sloučenina vzorce I ze svého funkčního derivátu solvolyzujícím nebo hydrogenolyzujícím činidlem, nebo se sloučenina vzorce I převede redukcí nebo oxidací na jinou sloučeninu vzorce I a/nebo se báze vzorce I podle nároku 1 převede zpracováním s kyselinou na svoji sůl.

Vpředu i dále mají zbytky R^1 , R^2 , A, Ac, X a Hal jakož i parametry m a n významy uvedené u vzorce I pokud není výrazně uvedeno jinak.

Ve vzorcích nebo v částech vzorců znamená A alkylový zbytek s 1-6, výhodně 1,2,3 nebo 4-C-atomy. A znamená výhodně methyl, dále ethyl, propyl, psopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl, dále také fenyl, 1-, 2- nebo 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropyl, hexyl, 1-, 2- nebo 3-methylpentyl.

Zbytky R^1 a R^2 mohou být stejné nebo rozdílné. R^1 a R^2 znamenají výhodně, vždy nezávisle na sobě, nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl, kde substituenty mohou vždy být v ortho-, nebo meta-, zvláště výhodně ale v para-poloze fenylového zbytku.

Jednotlivě znamenají R^1 a R^2 výhodně fenyl, p-fluor-, p-chlor-, p-hydroxy-, p-methoxy-, p-nitro-, p-methyl-, p-terc.butyl-, p-fenylmethoxy- nebo p-acetamidofenyl popřípadě p-N-methylacetamidofenyl.

Dále mohou R^1 a R^2 ale také výhodně znamenat 3,4-methylenedioxy-, p-propionylami- nebo p-methylsulfonamidofenyl.

Ac znamená výhodně acetyl nebo propionyl, dále ale také formyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl,

pivaloyl (trimethylacetyl), dále výhodně popřípadě substituovaný aroyl se 7 až 11 C-atomy, přičemž jako substituenty výhodně přicházejí v úvahu následující skupiny: alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, nebo alkylsulfonyl vždy s 1-3, výhodně 1 nebo 2 C-atomy, methylenedioxy, dále OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, alkylamino nebo dialkylamino vždy s 1 až 3, výhodně 1 nebo 2 C-atomy v alkylové skupině. Výhodnými aroylzbytky jsou benzoyl, o-, m- nebo p-toluoyl, o-, m- nebo p-methoxybenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dimethoxybenzoyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- nebo 3,4,5-trimethoxybenzoyl, o-, m- nebo p-methylsulfonylbenzoyl, 2,3- nebo 3,4-methylenedioxybenzoyl, 1- nebo 2-naftoyl. Ac může dále představovat aralkanoyl s 1-10 C-atomy jako např. fenylacetyl, 2- nebo 3-fenylpropionyl nebo 2-, 3- nebo 4-fenylbutyryl nebo 2- nebo 3-fenylisobutyryl.

X znamená výhodně kyslík nebo síru, dále ale také výhodně SO₂, zatímco Hal znamená výhodně F nebo Cl.

Podle uvedeného jsou podstatou předloženého vynálezu zejména ty sloučeniny vzorce I, ve kterých alespoň jeden z uvedených zbytků má uvedený význam, zejména význam uvedený ve výhodných významech.

Některé výhodné skupiny sloučenin mohou být vyjádřeny částečnými vzorci Ia až If, které odpovídají vzorci I a ve kterých mají blíže neoznačené zbytky a parametry význam uvedený u vzorce I, kde však

v Ia R¹ znamená p-methoxyfenyl nebo fenyl a
 R² p-acetamidofenyl,

- v Ib R^1 znamená p-methoxyfenyl a R^2 fenyl, m-methoxy-, p-methoxy-, p-hydroxy-, p-chlor-, p-fluor-, p-fenylmethoxy-, 3,4-methylenedioxy, p-methyl- nebo p-terc.butylfenyl,
- v Ic R^1 znamená p-methoxyfenyl, X kyslík a $m = 1$,
- v Id R^2 znamená p-acetamidofenyl, X kyslík a $m=1$,
- v Ie R^1 znamená p-methoxyfenyl, R^2 p-acetamido-, p-methoxy-, p-chlor-, p-methyl-, p-terc.butyl- nebo p-methylsulfonamidofenyl a X znamená síru,
- v If R^1 znamená p-methoxyfenyl, R^2 p-acetamido-, p-methoxy- nebo p-methylsulfonamidofenyl a X $-SO_2-$.

Výroba sloučenina vzorce I se provádí obecně o sobě známými metodami, jak jsou popsány v literatuře (např. ve standardních pracech jako je Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag; J. March, Advanced Organic Chemistry 3.vydání (1985) nebo Organic Reactions, obě John Wiley and Sons, Inc. New York), a sice za reakčních podmínek, které jsou pro uvedené reakce známé a vhodné. Je přitom možno také postupovat podle o sobě známých, ale zde blíže neuváděných variant postupů.

Výchozí látky pro nárokový způsob se mohou popřípadě také vytvořit in situ tak, že se z reakční směsi neizolují, ale nechají se dále reagovat na sloučeniny vzorce I.

Ve sloučeninách vzorce II je Z^1 výhodně Z. Proto se nechají sloučeniny vzorce II reagovat zejména s piperidi-

novými deriváty vzorce III, pro získání sloučenin vzorce I. Zbytek Z je výhodně Cl nebo Br, ale může také znamenat I, OH nebo reakceschopnou funkčně obměněnou OH-skupinu, zejména alkylsulfonyloxy s 1 až 6 (např. methansulfonyloxy) nebo arylsulfonyloxy se 6 až 10 C-atomy (např. benzylsulfonyloxy, p-tolylsulfonyloxy, 1- nebo 2-naftalen-sulfonyloxy).

Je ale také možné, že Z^1 znamená ve sloučeninách vzorce II NH_2 . Takové sloučeniny se potom nechají reagovat se sloučeninami vzorce IIIa, kde Z^2 a Z^3 mohou být stejné nebo rozdílné a výhodně znamenají Cl nebo Br, dále ale také I, OH nebo reakceschopnou funkčně obměněnou OH-skupinu, výhodně jak je uvedena dříve.

Sloučenina vzorců II, III a IIIa jsou částečně známé; sloučeniny vzorců II, III a IIIa pokud nejsou známé, je možno snadno připravit analogicky známým sloučeninám. Primární alkoholy vzorce II jsou připravitelné např. redukcí odpovídajících karboxylových kyselin nebo jejich esterů. Zpracováním s thionylchloridem, bromovodíkem, bromidem fosforitým nebo podobnými halogensloučeninami se získají odpovídající halogenidy vzorce II.

Sulfonyloxysloučeniny vzorce II jsou připravitelné z odpovídajících alkoholů reakcí s odpovídajícími chloridy sulfonových kyselin. Jodsloučeniny vzorce II jsou připravitelné např. působením jodiidu draselného na příslušný ester kyseliny p-toluensulfonové. Aminy vzorce II jsou např. připravitelné z halogenidů pomocí ftalimidu draselného nebo redukcí odpovídajícího nitrilu.

Piperidiny vzorce III jsou částečně známé nebo jsou

připravitelné analogicky známým sloučeninám. Získají se například reakcí 4-halogempiperidinů se vhodnými fenoláty nebo např. reakcí 4-hydroxypiperidinů, přičemž hydroxyskupina může také být funkčně obměněna na reakceschopnou skupinu, s odpovídajícími thiofenoláty nebo thiofenoly a popřípadě následující oxidací S-skupiny na -SO- nebo -SO₂-seskupení. Sloučeniny vzorce IIIa jsou např. vyráběitelné redukcí odpovídajícího diesteru na dioly a popřípadě následující reakcí s SOCl₂ popř. PBr₃.

Reakce sloučenin II a III probíhá metodami, které jsou známy z literatury pro alkylaci aminů. Komponenty mohou být bez přítomnosti rozpouštědla spolu roztaveny, popřípadě v uzavřené trubce nebo v autoklávu. Je také ale možné nechat sloučeniny reagovat za přítomnosti indiferentního rozpouštědla. Jako rozpouštědlo jsou vhodné např. uhlovodíky jako benzen, toluen, xylene; ketony jako aceton, butanon; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol; ether jako tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; amidy jako dimethylformamid (DMF) nebo N-methylpyrrolidon; nitrily jako je acetonitril, popřípadě také směsi těchto rozpouštědel nebo směsi s vodou. Příkladově činidla, které vážou kyselinu, například hydroxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jejich uhličitánových, hydrogenuhlíčitánových nebo jiných solí slabé kyseliny s alkalickým kovem nebo kovem alkalické zeminy, výhodně draslíkem, sodíkem nebo vápníkem, nebo přídavek organické báze jako je triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin nebo přebytku aminové komponenty popř. sloučeniny vzorce III nebo IIIa, může být výhodný. Reakční teplota se podle použitých podmínek pohybuje mezi asi 0 a 150 °C, obvykle mezi 20 a 130 °C.

Dále je možné získat sloučeninu vzorce I tak, že se produkt, který místo atomů vodíku obsahuje jednu nebo více redukovatelných skupin a/nebo jednu nebo více dalších C-C- a/nebo C-N- vazeb, zpracuje s redukčním činidlem, výhodně při teplotách mezi -80 a $+250$ °C za přítomnosti inertního rozpouštědla.

Redukovatelné (vodíkem nahraditelné) skupiny jsou zejména kyslík v karbonylové skupině, hydroxyl, arylsulfonyloxy (např. p-toluensulfonyloxy), N-benzensulfonyl, N-benzyl nebo O-benzyl.

V zásadě je možné převést sloučeniny, které obsahují jen jednu nebo takové, které vedle sebe obsahují dvě nebo více takových skupin popř. dalších vazeb, redukcí na sloučeninu vzorce I. Výhodně k tomuto poslouží katalytická hydrogenace, vodík in statu nascendi nebo určité komplexní hydridy kovů jako je NaBH_4 nebo LiAlH_4 .

Pro katalytickou hydrogenaci jsou jako katalyzátory vhodné například katalyzátory na bázi vzácných kovů, niklu a kobaltu. Katalyzátory na bázi vzácných kovů mohou být na nисуčích (např. platina nebo palladium na uhlí, palladium na uhličitanu vápenatém nebo uhličitanu strontnatém), být ve formě oxidů (např. oxid platiny) nebo jako jemně dělené kovové katalyzátory. Niklové a kobaltové katalyzátory se výhodně používají jako Raney-kovy, nikl také na křemičité hlince nebo pemze jako nosiči. Hydrogenace se může provádět při teplotě místnosti a normálním tlaku nebo také při zvýšené teplotě a/nebo zvýšeném tlaku. Výhodně se pracuje při tlaku mezi 1 a 100 at a při teplotách mezi -80 a $+150$ °C, v první řadě mezi teplotou místnosti a $+100$ °C.

Reakce se výhodně provádí v kyselé, neutrální nebo zásadité oblasti a za přítomnosti rozpouštědla, jako je voda, methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, ethylacetát, dioxan, kyselina octová nebo THF, je také možno použít směs těchto rozpouštědel.

Jestliže se jako redukční činidlo použije nascedentní vodík, je tento možno vyrobit např. zpracováním kovů slabými kyselinami nebo zásadami. Je tak možno použít např. směs zinku a hydroxidem alkalického kovu nebo železa s kyselinou octovou. Vhodné také je použití sodíku nebo jiného alkalického kovu v alkoholu jako je ethanol, isopropanol, butanol, amyl- nebo isoamylalkohol nebo fenol. Dále je možno použít slitinu hliník-nikl v alkalickém vodném roztoku, popřípadě za přídavku ethanolu. Vhodný pro výrobu nascedentního vodíku je také sodíkový nebo hliníkový amalgam. Reakce se může také provádět v heterogenní fázi přičemž se účelně používá vodná a benzenová nebo toluenová fáze.

Jako redukční činidlo mohou být dále použity komplexní hydridy kovů jako je NaBH_4 , diisobutylaluminiumhydrid nebo $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ jakož i diboran, jestliže je to žádoucí za přídavku katalyzátorů jako je BF_3 , AlCl_3 nebo LiBr . Jako rozpouštědla jsou vhodné zejména ethery jako je diethylether, di-n-butylether, THF, dioxan, diglyme nebo 1,2-dimethoxyethan jakož i uhlovodíky jako je benzen. Pro redukci za pomoci NaBH_4 jsou zejména vhodné alkoholy jako je methanol nebo ethanol, dále voda jakož i vodné alkoholy. Těmito metodami se redukuje výhodně při teplotách mezi -80 a $+150$ °C, zejména mezi 0 a asi 100 °C.

Sloučeniny vzorce I jsou dále připravitelné tak, že se v aromatickém zbytku R^1 a/nebo R^2 přemění například elektrofilní substitucí na jiný zbytek R^1 a/nebo R^2 .

Sloučeniny vzorce I jsou dále připravitelné reakcí aminoalkoholů vzorce IV s reakce schopnými deriváty kyseliny uhličitě. Jako takové jsou zejména vhodné dialkylkarbonáty jako je dimethyl- nebo diethylkarbonát, estery kyseliny chlormravenčí jako je methyl nebo ethylester kyseliny chlormravenčí, N,N'-karbonyldiimidazol nebo fosgen. Reakce se výhodně provádí za přítomnosti inertního rozpouštědla jako je chloroform, uhlovodíku jako je toluen nebo amidu jako je DMF při teplotách mezi asi 20 a asi 200, výhodně mezi 100 a 150 °C. Derivát kyseliny uhličitě se výhodně použije v přebytku.

Navíc mohou být získány sloučeniny vzorce I tak, že se oxazolidinonové deriváty vzorce V, které mohou být získány například reakcí sloučenin vzorce II ($Z^1=Z$) s odpovídajícími piperidinovými deriváty, nechají reagovat se sloučeninami vzorce VI za podmínek, které jsou známy pro tvorbu etherové nebo thioetherové vazby.

Sloučeniny vzorce I mohou také být získány tak, že se uvolní z jejich funkčních derivátů solvolýzou, zejména hydrolyzou nebo také hydrogenolýzou.

Výhodné výchozí sloučeniny pro solvolýzu popř. hydrogenolýzu jsou ty, které odpovídají zejména vzorci I, ale místo jedné nebo více volných amino- a/nebo hydroxyskupin obsahují odpovídající chráněné amino- a/nebo hydroxyskupiny, výhodně takové, které místo jednoho H-atomu, který je spojen s N-atomem, nesou chránicí skupinu amino-skupiny, zejména ty, které místo HN-skupiny nesou R'-N-skupinu, kde R' znamená chránicí skupinu aminoskupiny a/nebo ty, které místo H-atomu nesou v hydroxyskupině chránicí skupinu hydroxyskupiny, např. ty, které odpovídají vzorci I, ale na místě skupiny -COOH nesou skupinu -COOR", kde R" znamená chránicí skupinu hydroxyskupiny.

V molekule výchozí sloučeniny může být také obsaženo více stejných nebo rozdílných amino a/nebo hydroxyskupin, které jsou chráněny. V případě, že se přítomné chránicí skupiny vzájemně liší, mohou být v mnoha případech selektivně odštěpeny.

Výraz "chránicí skupina aminoskupiny" je obecně znám a vztahuje se na skupiny, které jsou vhodné chránit aminoskupinu před chemickými přeměnami (blokovat ji), které jsou ale snadno odstranitelné po provedení chemické reakce na jiných místech molekuly. Typické pro tyto skupiny je, že jsou to zejména nesubstituované nebo substituované acyl-, aryl- (např. 2,4-dinitrofenyl (DNP), aralkoxy-methyl-(např. benzyloxymethyl (BOM)) nebo aralkyl-skupiny (např. benzyl, 4-nitrobenzyl, trifenylmethyl). Protože se chránicí skupiny aminoskupiny po požadované reakci (nebo reakčním stupni) odstraní, není jejich typ a velikost obecně podstatná. Výhodné jsou však ty, které mají 1-20, zejména 1-8 C-atomů. Výraz "acylskupina" v souvislosti s předloženým vynálezem zahrnuje co nejširší smysl. Týká se alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových kyselin nebo sulfonových kyselin, které zavádějí tyto acylskupiny jakož i zejména alkoxykarbonyl-, aryloxykarbonyl- a především aralkoxykarbonylových skupin. Příklady pro tyto acylskupiny jsou alkanol jako je acetyl, propionyl, butyryl; aralkanoyl jako je fenylacetyl; aroyl jako je benzoyl nebo toluoyl; aryloxyalkanoyl jako je fenoxiacetyl; alkoxykarbonyl jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl (BOC), 2-jodethoxykarbonyl; aralkyloxykarbonyl jako je benzyloxykarbonyl (CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc). Výhodnými chránicími skupinami aminoskupiny jsou BOC, DNP a BOM, dále CBZ, benzyl a acetyl.

Výraz "chránicí skupina hydroxyskupiny" je také obecně znám a vztahuje se na skupiny, které jsou vhodné pro chránění hydroxyskupiny před chemickými přeměnami, které jsou však snadno odstranitelné poté, co na jiném místě molekuly proběhla požadovaná chemická reakce. Typicky jsou takovými skupinami výše uvedené nesubstituované nebo substituované aryl-, aralkyl- nebo acylskupiny, dále také alkylskupiny. Charakter a velikost chránících skupin hydroxyskupiny nejsou podstatné, neboť tyto se po požadované chemické reakci nebo reakčním stupni opět odstraní. Výhodné jsou skupiny s 1-20, zejména 1-10 C-atomy. Příklady pro chránicí skupiny hydroxyskupiny jsou mezi jinými terc.butyl, p-nitrobenzoyl, p-toluensulfonyl a acetyl, přičemž zvláště výhodné jsou benzyl a acetyl.

Uvolnění sloučenin vzorce I z jejich funkčních derivátů se provádí - vždy podle použitých chránících skupin - např. silnými kyselinami, výhodně kyselinou trifluoroctovou nebo chloristou, ale také jinými silnými anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, silnými karboxylovými kyselinami jako je kyselina trichloroctová nebo kyseliny sulfonové jako je benzen- nebo p-toluensulfonová kyselina. Je také možná přítomnost přídatného inertního rozpouštědla, ale není vždy nutná.

Jako inertní rozpouštědlo jsou vhodné zejména organické kyseliny jako je kyselina octová, ether jako tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy jako dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, dále také alkoholy jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož i voda. Dále v úvahu přicházejí směsi uvedených rozpouštědel.

Kyselina trifluoroctová se výhodně používá v pře-

bytku bez přídavku dalšího rozpouštědla, kyselina chloristá ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9:1. Reakční teploty pro odštěpení výhodně leží mezi asi 0 a asi 50 °C, výhodně se pracuje mezi 15 a 30 °C (teplotě místnosti).

BOC-skupina může být například výhodně odštěpena 40% kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo asi 3 až 5 N HCl v dioxanu při 15 až 60 °C, Fmoc-skupina pomocí asi 5 až 20% roztoku dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v DMF při 15 až 50 °C. Odštěpení DNP-skupiny se daří např. také pomocí 3 až 10% roztoku 2-merkapt ethanolu v DMF/vodě při 15 až 30 °C.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránicí skupiny (např. BOM, CBZ nebo benzyl) mohou být například odštěpeny zpracováním s vodíkem za přítomnosti katalyzátoru (např. katalyzátoru na bázi vzácného kovu jako je palladium, výhodně na nosiči jako je uhlí). Jako rozpouštědlo jsou přitom vhodná rozpouštědla uvedená dříve, zejména např. alkoholy jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako DMF. Hydrogenolýza se pravidelně provádí při teplotách mezi 0 a 100 °C a tlaku mezi 0,1 a 20 MPa, výhodně při 20-30 °C a 0,1-1 MPa. Hydrogenolýza CBZ-skupiny se dobře daří např. ne 5 až 10% Pd-C v methanolu při 20-30 °C.

Dále se může popřípadě sloučenina vzorce I převést na jinou sloučeninu vzorce I o sobě známými metodami.

Mohou tak být rozštěpeny ether(O-alkylderiváty), přičemž vznikají odpovídající hydroxyderiváty. Např. se ether může štěpit zpracováním s komplexem dimethylsulfid-bromid boritý, např. v toluenu, 1,2-dichlorethanu, THF nebo dimethylsulfoxidu, roztavením s pyridin- nebo anilinhydrohalogenidy, výhodně pyridinhydrochloridem, při asi 150 až

250 °C, s HBr/kyselinou octovou nebo s Al-trihalogenidy v chlorovaných uhlovodících jako je 1,2-dichlorethan.

Sloučeniny vzorce I mohou obsahovat centrum asymetrie. Mohou proto při své výrobě být získány jako racemáty nebo, jestliže se použijí opticky aktivní výchozí látky, mohou také být získány v opticky aktivní formě. Získané racemáty mohou, je-li to žádoucí, být rozštěpeny o sobě známými metodami mechanicky nebo chemicky na své optické antipody. Výhodně se z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem vytvoří diastereoizomery. Jako dělicí činidlo jsou vhodné např. opticky aktivní kyseliny, jako D- a L-formy kyseliny vinné, kyseliny dibenzoylvinné, kyseliny diacetylvinné, kyseliny kafrsulfonové, kyseliny mandlové, kyseliny jablečné nebo kyseliny mléčné. Různé formy diastereoimerů mohou být odděleny o sobě známými způsoby, např. frakční krystalizací a opticky aktivní sloučeniny vzorce I mohou být uvolněny o sobě známým způsobem z diastereoimerů.

Získaná báze vzorce I může být převedena kyselinou na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro převedení jsou vhodné takové kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Mohou tak být použity anorganické kyseliny, např. kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková, fosforečné kyseliny jako kyseliny orthofosforečné, kyselina dusičná, kyselina sulfaminová, dále organické kyseliny, konkrétně alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jedno nebo vícesyrné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina pivalová, kyselina diethyloctová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina pimelová, kyselina citronová, kyselina glukonová, kyselina askorbová, kyselina nikoti-

nová, kyselina isonikotinová, methan- nebo ethansulfonová kyselina, ethandisulfonová kyselina, 2-hydroxyethansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-toluen-sulfonová kyselina, naftalen-mono- a disulfonové kyseliny, kyselina laurylsírová. Adiční sole s kyselinami, které nejsou fyziologicky přijatelné (např. pikráty), mohou být vhodné pro izolaci a přečištění bází vzorce I.

Volné báze vzorce I mohou, je-li to žádoucí, být uvolněny zpracováním se silnými bázemi jako je hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan sodný nebo draselný.

Podstatou předloženého vynálezu je dále použití sloučenin vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických přípravků, zejména nechemickou cestou. Přitom se tyto uvedou dohromady s alespoň jedním nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě v kombinaci s jednou nebo více dalšími účinnými látkami do vhodné dávkové formy.

Podstatou vynálezu dále jsou přípravky, zejména farmaceutické přípravky, obsahující alespoň jednu sloučeninu vzorce I a/nebo její některou fyziologicky přijatelnou sůl. Tyto přípravky mohou být použity jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně. Jako nosiče přicházejí v úvahu organické nebo anorganické látky, které jsou vhodné pro enterální (např. orální), parenterální nebo topické aplikace a nereagují s novými sloučeninami, například voda, rostlinné oleje, benzylalkohol, polyethylenglykoly, želatina, uhlohydráty jako je laktoza nebo škroby, stearát hořečnatý, talek, vazelina. K enterální aplikaci slouží zejména tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy, kapky nebo čípky, k parenterální aplikaci roztoky,

výhodně olejové nebo vodné roztoky, dále čípky, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudr. Nové sloučeniny mohou také být lyofilizovány a získané lyofilizáty např. být použity pro výrobu injekčních preparátů.

Uvedené přípravky mohou být sterilizovány a/nebo obsahovat kluzná, konzervační, stabilizační a/nebo zesíťující činidlo, emulgátory, soli pro ovlivnění osmotického tlaku, pufrovací substance, barvicí, ochucovací a/nebo aromatické látky. Mohou, je-li to žádoucí, obsahovat také jednu nebo více dalších účinných látek, např. jeden nebo více vitaminů.

Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou být použity při terapeutickém ošetření lidského nebo zvířecího těla a při potírání nemocí, zejména schizofrenie a psychoreaktivních poruch a psychopatií, depresí, těžkých chronických bolestí a chorob, které jsou spojeny se zvýšeným krevním tlakem. Dále mohou nalézt tyto sloučeniny použití při ošetření extrapyramidálních poruch. Sloučeniny představují dobrá atypická neuroleptika a nevykazují při svém použití žádné významné kateleptické vedlejší účinky.

Substance podle vynálezu se obvykle používají analogicky známým, obchodně dostupným preparátům (thioridazim, haloperidol), výhodně v dávkách mezi asi 0,2 a 500 mg, zejména mezi 0,2 a 50 mg na dávkovou jednotku. Denní dávka leží výhodně mezi asi 0,003 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Speciální dávka pro každého určitého pacienta však závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti

použité speciální sloučeniny, na věku, tělesné hmotnosti, obecném zdravotním stavu, pohlaví, na stravě, době nasazení a jeho způsobu, na rychlosti vylučování, kombinaci léčiv a obtížnosti té které choroby, pro kterou je používána terapie. Výhodná je orální aplikace.

V následujících příkladech znamená "obvyklé zpracování": je-li to potřeba, přidá se voda, extrahuje se dichlormethanem, oddělí, organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Teploty jsou udávány ve °C. Hodnota n_D^{20} byla měřena při 20 °C v dimethylsulfoxidu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Vaří se roztok 3,01 g 5-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu ("A") /připravitelný reakcí 2,3-epoxy-1-propanolu s N-benzyl-p-methoxyanilinem na 1-N-benzyl-p-methoxyanilinpropan-2,3-diol, hydrogenezou na p-methoxyanilino-propan-2,3-diol, reakcí s diethylkarbonátem na 5-(hydroxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-on a reakcí se methansulfonylchloridem/, 1,58 g 4-(p-acetamidofenoxy)-piperidinu, 1,8 g jodidu draselného a 1,4 g uhličitanu draselného ve 100 ml acetonitrilu 12 hodin, zpracuje se po ochlazení obvyklým způsobem a získá se 3-p-methoxyfenyl-5-(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/oxazolidin-2-on.

Analogicky se získá reakcí "A"

se 4-(p-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-methoxyfenoxy-piperidino)-
methyl/oxazolidin-2-on,

se 4-(p-chlorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-chlorfenoxy-piperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(p-fluorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-fluorfenoxy-piperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(p-fenylmethoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-fenylmethoxyfenoxy-piperidi-
no)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid),

se 4-(p-hydroxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-hydroxyfenoxy-piperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-
piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(m-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-m-methoxyfenoxy-piperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-fenoxy-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-fenoxy-piperidino)-methyl/-
oxazolidin-2-on,

se 4-(p-nitrofenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-nitrofenoxy-piperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-on.

Příklad 2

Analogicky se získá podle příkladu 1 z 5(R)-(methansulfonyloxy-methyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu reakcí se 4-(p-acetamidofenoxy)piperidinem 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 195-196 °C, $n_D^{20} = -28,8^{\circ}$ (DMSO),

Analogicky se získá reakcí
5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu

se 4-(p-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methoxyfenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 249 až 250 °C, $n_D^{20} = -27,8^{\circ}$ (DMSO),

se 4-(p-chlorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-chlorfenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 249 až 251 °C, $n_D^{20} = -29,9^{\circ}$ (DMSO),

se 4-(p-fluorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-fluorfenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 246 až 247 °C, $n_D^{20} = -28,9^{\circ}$ (DMSO),

se 4-(p-fenylmethoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(p-fenylmethoxyfenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 260-261 °C, $n_D^{20} = -26,0^{\circ}$ (DMSO),

se 4-(p-hydroxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-hydroxyfenoxy-piperidino)-

methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 190-191 °C, $[\alpha]_D^{20} = -30,3^\circ$ (DMSO),

se 4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 227-229 °C, $[\alpha]_D^{20} = -28,9^\circ$ (DMSO),

se 4-(m-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-m-methoxyfenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 208 až 209 °C, $[\alpha]_D^{20} = -29,1^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-methansulfonylamidofenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methansulfonylamidofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 184 °C, $[\alpha]_D^{20} = -26,5^\circ$ (DMSO),

se 4-fenoxy-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-fenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 227 až 229 °C, $[\alpha]_D^{20} = -31,6^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-nitrofenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-nitrofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 250 až 253 °C, $[\alpha]_D^{20} = -32,7^\circ$ (DMSO).

Příklad 3

Analogicky se získá z výchozího 5(R)-(methansulfonyloxy-methyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu reakcí

se 4-(p-acetamidofenylthio)-piperidinem 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenylthio-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 178 až 179 °C, $[\alpha]_D = -27,6^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá reakcí

5(R)-(methansulfonyloxy-methyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu

se 4-(p-methoxyfenylthio)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methoxyfenylthio-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on(hydrochlorid), t.t. 223-225 °C, $[\alpha]_D = -31,3^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-chlorfenylthio)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-chlorfenylthio-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 233 až 236 °C, $[\alpha]_D = -30,8^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-methylfenylthio)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methylfenylthio-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 226-229 °C, $[\alpha]_D = -33,6^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-terc.butylfenylthio)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(p-terc.butylfenylthio)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on(hydrochlorid), t.t. 231-234 °C, $[\alpha]_D = -30,9^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-methansulfonylamidofenylthio)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methansulfonylamidofenylthio-piperidino)methyl/oxazolidin-2-on, t.t. 152-154 °C, $[\alpha]_D = -27,1^\circ$ (DMSO).

Příklad 4

Roztok 1,2 g 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-nitro-fenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-onu (t.t. 250-253 °C, připravitelný podle př.2) ve 40 ml methanolu se hydroge- nuje na 0,6 g Raney-niklu při teplotě místnosti až do ukončení příjmu vodíku ($p/H_2=0,1$ MPa). Po filtraci se získá obvyklým způsobem zpracování 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-aminofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 236 až 240 °C, $[\alpha]_D^{20} = -27,2^\circ$ /DMSO.

Příklad 5

Roztok 1,4 g 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-aminofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-onu a 2 ml pyridinu v 60 ml THF se přikape k 1 ml propionylchloridu a míchá se 2 h při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se získá 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-propionylaminofenoxypiperi- dino)-methyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 170 až 172 °C, $[\alpha]_D^{20} = -29,4^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá acylací

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-aminofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu acetylchloridem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 195 až 196 °C, $[\alpha]_D^{20} = -28,8^\circ$ (DMSO).

Příklad 6

Roztok 2,8 g 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamido-fenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-omu (t.t. 195 až 196 °C) ve 40 ml dimethylformamidu se za chlazení ledem

smísí s 0,5 g NaH a 1,7 ml ethyljodidu a 1 hodinu se míchá. Potom se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti a obvyklým zpracováním se získá 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-(p-N-ethyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on.

Analogicky se získá alkyací sekundárního N-atomu odpovídající sloučenina vzorce I:

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu methyljodidem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on(hydrochlorid), t.t. 254-257 °C, $[\alpha]_D^{20} -28,4^\circ$ /DMSO/.

Příklad 7

Analogicky příkladu 1 se získá z 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-fenyl-oxazolidin-2-onu jako výchozí látky reakcí se 4-(p-acetamido-fenoxy)-piperidinem 3-fenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on(hydrochlorid), t.t. > 260 °C, $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá reakcí 4-(p-acetamidofenoxy)-piperidinu

s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-fenyl-oxazolidin-2-onem:

3-fenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. > 260 °C,

- s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-chlorfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-chlorfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 264-266 °C,
- s 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-chlorfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-chlorfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 264 až 266 °C, $[\alpha]_D = -31,7^\circ$ (DMSO),
- s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochloridhydrát), t.t. 189 až 191 °C,
- s 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochloridhydrát), t.t. 189-191 °C, $[\alpha]_D = -22,7^\circ$ (DMSO),
- s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-hydroxyfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-hydroxyfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 282-284 °C,
- s 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-hydroxyfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-hydroxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 282-284 °C, $[\alpha]_D = -25,5^\circ$ (DMSO),

- s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-fluorfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-fluorfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 267 až 268 °C,
- s 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-fluorfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-fluorfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 267-268 °C,
 $[\alpha]_D^{20} = -25,5^{\circ}$ (DMSO),
- s 5(S)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onem:
3-p-methoxyfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 206-208 °C, $[\alpha]_D^{20} = +29,9^{\circ}$ (DMSO).

Příklad 8

Analogicky se získá z 5-(2-methansulfonyloxyethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu reakcí se 4-(p-acetamidofenoxy)piperidinu 3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-ethyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 226-229 °C.

Analogicky se získá reakcí 5-(2-methansulfonyloxyethyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu

- se 4-(p-methoxyfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-methoxyfenoxy-piperidino)-ethyl/-oxazolidin-2-on,

- se 4-(p-chlorfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-chlorfenoxy-piperidino)-
ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-(p-fluorfenoxy)piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-fluorfenoxy-piperidino)-
ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-(p-fenylmethoxyfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-fenylmethoxyfenoxy-pipe-
ridino)-ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-(p-hydroxyfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-hydroxyfenoxy-piperidino)-
ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-
piperidino)-ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-(m-methoxyfenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-m-methoxyfenoxy-piperidino)-
ethyl/-oxazolidin-2-on,
- se 4-fenoxy-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-fenoxy-piperidino)-ethyl/-
oxazolidin-2-on,
- se 4-(p-nitrofenoxy)-piperidinem:
3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-nitrofenoxy-piperidino)-
ethyl/-oxazolidin-2-on.

Analogicky se získá reakcí 5-(3-methansulfonyloxy-
propyl)-3-p-methoxyfenyl-oxazolidin-2-onu

- se 4-(p-acetamidofenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on (dihydrochlorid), t.t. 166
až 168 °C,

se 4-(p-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-methoxyfenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid),

se 4-(p-chlorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-chlorfenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(p-fluorfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-fluorfenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(p-fenylmethoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-fenylmethoxyfenoxy-pipe-
ridino)-propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(p-hydroxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-hydroxyfenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-(3,4-methylenedioxyfenoxy)-
piperidino)-propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-(m-methoxyfenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-m-methoxyfenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on,

se 4-fenoxy-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-fenoxy-piperidino)-propyl/-
oxazolidin-2-on,

se 4-(p-nitrofenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5-/3-(4-p-nitrofenoxy-piperidino)-
propyl/-oxazolidin-2-on.

Příklad 9

Analogicky příkladu 6 se získá alkyací sekundárního
N-atomu následující sloučenina:

ze 3-fenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxypiperidino)-methyl/-
oxazolidin-2-onu:

3-fenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxypiperi-
dino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-chlorfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxypiperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-chlorfenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxypiperi-
dino)methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-chlorfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxypiperidino)-
methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-chlorfenyl-5(S)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxypiperi-
dino)methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxypiperi-
dino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamido-
fenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxypiperi-
dino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-(fenylmethoxy)-fenyl-5(S)-/(4-p-(N-methyl-acetami-
dofenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-hydroxyfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on:

3-p-methoxyfenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-hydroxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-fluorfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-fluorfenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-fluorfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-fluorfenyl-5(S)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-methoxyfenyl-5(R)-/(4-p-acetamidofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu:

3-p-methoxyfenyl-5(R)-/(4-p-(N-methyl-acetamidofenoxy)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on.

Příklad 10

Roztok 1,2 g 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenylthiopiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu (t.t. 178 až 179 °C) a 10 ekvivalentů roztoku peroxidu vodíku (30%) ve 100 ml methanolu se zahřívá 3 hodiny na 60 °C. Po odpaření a obvyklém zpracování se získá 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-acetamidofenylsulfonyl-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 174 až 176 °C, $n_D^{20} = -24,0^{\circ}$ (DMSO).

Analogicky se získá oxidací odpovídajících thiopiperidinderivátů:

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methoxyfenylthio-piperidina)-methyl/-oxazolidin-2-onu (hydrochlorid, t.t. 223 až 225 °C)

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methoxyfenylsulfonyl-piperidina)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 254 až 256 °C, $[\alpha]_D = -31,6^\circ$ (DMSO),

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-chlorfenylthio-piperidina)-methyl/-oxazolidin-2-onu (hydrochlorid, t.t. 233 až 236 °C):

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-chlorfenylsulfonyl-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methylfenylthio-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu (hydrochlorid, t.t. 226 až 229 °C);

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methylfenylsulfonyl-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(p-terc.butylfenylthio)-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu (hydrochlorid, t.t. 231 až 234 °C):

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(p-terc.butylfenylsulfonyl)-piperidino)methyl/-oxazolidin-2-on,

ze 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methansulfonylamidofenylthio-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu (t.t. 152 až 154 °C):

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methansulfonylamidofenylsulfonyl-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on, t.t. 187 až 189 °C, $[\alpha]_D = -23,2^\circ$ (DMSO).

Příklad 11

Roztok 1,6 g 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-aminofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-onu /připravitelný podle příkladu 4/ a 0,9 g methansulfonylchloridu (rozpuštěný v 5 ml THF) ve 100 ml THF se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Po odpaření a obvyklém zpracování se získá 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-methansulfonyl-aminofenoxy-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on (hydrochlorid), t.t. 184 °C (d), $[\alpha]_D = -26,5^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá ze 3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-aminofenoxypiperidino)-ethyl/-oxazolidin-2-onu 3-p-methoxyfenyl-5-/2-(4-p-methansulfonylaminofenoxy-piperidino)-ethyl/-oxazolidin-2-on.

Příklad 12

Analogicky se získá z 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-2-oxazolidinonu reakcí se 4-(3,4-ethylenedioxy-fenoxy)-piperidinem 3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-(3,4-ethylenedioxy-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon (hydrochlorid), t.t. 219 až 221 °C, $[\alpha]_D = -28,5^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá reakcí 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-methoxyfenyl-2-oxazolidinonu

se 4-(o-acetamido-fenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-o-acetamido-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon, t.t. 98 až 102 °C,
 $[\alpha]_D = -22,5^\circ$ (DMSO),

se 4-(m-acetamido-fenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-m-acetamido-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon, t.t. 164 až 165 °C,
 $[\alpha]_D = -30,5^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-formamido-fenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-formamido-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon, t.t. 102 až 103 °C,
 $[\alpha]_D = -31,2^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-valerylamino-fenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-valerylamino-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon (hydrochlorid), t.t. 224 až 226 °C, $[\alpha]_D = -26,7^\circ$ (DMSO),

se 4-(p-isobutyrylamino-fenoxy)-piperidinem:

3-p-methoxyfenyl-5(S)-/(4-p-isobutyrylamino-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon (hydrochlorid), t.t. 235 až 236 °C, $[\alpha]_D = -28,6^\circ$ (DMSO),

Příklad 13

Analogicky příkladu 1 se získá z 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-hydroxyfenyl-2-oxazolidinonu reakcí se 4-(p-hydroxy-fenoxy)-piperidinem 3-p-hydroxyfenyl-5(S)-/(4-p-hydroxy-fenoxypiperidino)-methyl/-2-oxazolidinon (hydrochlorid), t.t. 241 až 245 °C, $[\alpha]_D = -28,0^\circ$ (DMSO).

Analogicky se získá reakcí 5(R)-(methansulfonyloxymethyl)-3-p-hydroxyfenyl-2-oxazolidinonu

se 4-(p-propionylamino-fenoxy)piperidinem:

3-p-hydroxyfenyl-5(S)-/(4-p-propionylaminofenoxypiperidino)methyl/-2-oxazolidinon, t.t. 122 až 125 °C,
 $[\alpha]_D = -25,0^\circ$ (DMSO).

Následující příklady se týkají farmaceutických přípravků.

Příklad A: Lahvička pro injekce

Roztok 100 g účinné látky vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se upraví pomocí 2N kyseliny chlorovodíkové na pH 6,5, sterilně se filtruje, rozplní do injekčních lahviček, lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá lahvička pro injekce obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B: Čípky

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

Příklad C: Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky vzorce I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. pH se nastaví na 6,8, doplní na 1 l a sterilizuje se ozářením. Tento roztok se může používat ve formě očních kapek.

Příklad D: Mast

Smísí se 500 mg účinné látky vzorce I s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky vzorce I, 4 kg laktozy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg talku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se slisuje obvyklým způsobem do tablet tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F: Dražé

Analogicky příkladu E se slisují tablety, které se potom potahnou obvyklým způsobem potahem ze sacharózy, bramborového škrobu, talku, tragantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

2 kg účinné látky vzorce I se obvyklým způsobem naplní do tvrdých želatinových kapslí tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H: Ampule

Roztok 1 kg účinné látky vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se naplní do ampulí, lyofilizuje za aseptických podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

k

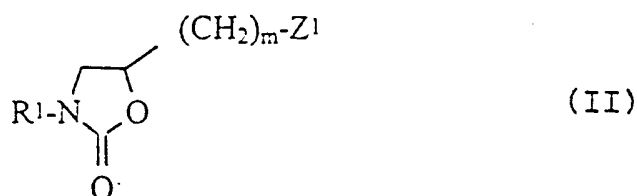
Ac znamená alkanoyl s 1-8 C-atomy, aralkanoyl s 1-10 C-atomy nebo aroyl se 7-11 C-atomy,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné sole.

2. Enantiomer sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

3. (a) 3-p-Chlorfenyl-5-/(4-p-acetamidofenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(b) 3-p-hydroxyfenyl-5-/(4-p-acetamidofenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(c) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-chlorfenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(d) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-hydroxyfenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(e) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-nitrofenoxypiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(f) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-chlorfenylthiopiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(g) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-methylfenylthiopiperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on,
(h) 3-p-methoxyfenyl-5-/(4-p-methoxyfenylsulfonyl-piperidino)-methyl/-oxazolidin-2-on.

4. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 jakož i jejich solí, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 a m mají významy uvedené v nároku 1 a

Z^1 znamená Z nebo NH_2 ,

Z znamená Cl , Br , I , OH , SO_3CH_3 nebo jinou reakceschopnou funkčně obměněnou OH -skupinu,

pokud $Z^1 = Z$,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^2 a X mají významy uvedené v nároku 1,

nebo, pokud $Z^1 = NH_2$,

nechá se reagovat sloučenina vzorce IIIa



kde

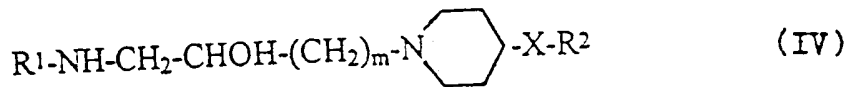
R^2 a X mají významy uvedené v nároku 1 a

Z^2 a Z^3 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vždy
Cl, Br, I, OH, SO_3CH_3 nebo jinou
funkčně obměněnou reakceschopnou OH-skupinu,

nebo že se jinak sloučenině obecného vzorce odpovídající
sloučenina, která však místo jednoho nebo více atomů
vodíku obsahuje jednu nebo více redukovatelných skupin
a/nebo jednu nebo více dalších $-SO_2-$ a/nebo $-SO-$ skupin,
zpracuje s redukčním činidlem,

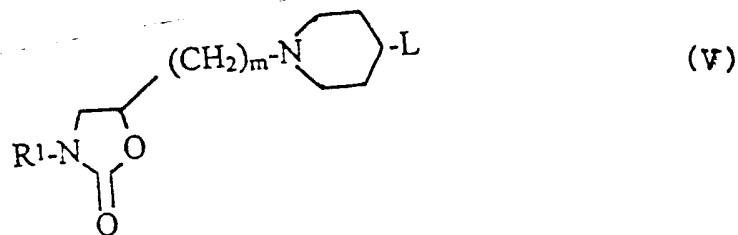
nebo že se pro výrobu sloučenina vzorce I podle nároku 1
zbytek R^1 a/nebo R^2 přemění na jiný zbytek R^1 a/nebo R^2 ,

nebo že se sloučenina obecného vzorce IV



kde R^1 , R^2 , X a m mají uvedené významy, nechá reagovat
se vhodným reakceschopným derivátem kyseliny uhličitě,

nebo že se sloučenina obecného vzorce V



kde

1
27

R^1 a m mají uvedené významy a

L znamená Cl , Br nebo jinou vhodnou odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



kde

R^2 má uvedený význam a

X^1 znamená OH , SO_2H , SH nebo z nich odvoditelný vhodný solitvorný zbytek,

a/nebo že se popřípadě sloučenina vzorce I podle nároku 1 uvolní ze svého funkčního derivátu zpracováním se solvolvolyzujícím nebo hydrogenolyzujícím činidlem, nebo že se sloučenina obecného vzorce I převede redukcí nebo oxidací na jinou sloučeninu vzorce I

a/nebo že se báze vzorce I podle nároku 1 zpracováním s kyselinou převede na svoji sůl.

5. Způsob výroby farmaceutických přípravků, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce I podle
nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl uvede
do vhodné dávkové formy spolu s alespoň jedním pevným,
kapalným nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou.

6. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu vzorce I podle nároku 1 a/nebo jednu z jejích fyziologicky přijatelných solí.

7. Sloučenina vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl pro potírání chorob.

~~8. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí pro potírání chorob.~~

8. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv.

9 10. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí pro výrobu neuroleptik.