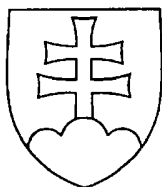


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

943-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: 29. 12. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: PA 1999 01884
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 30. 12. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DK
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 11/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/DK00/00741
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/49683

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D405/04,
C07D409/04,
A61K 31/496,
A61K 31/381,
A61P 25/18,
A61P 25/22,
A61P 25/24

(71) Prihlasovateľ: H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

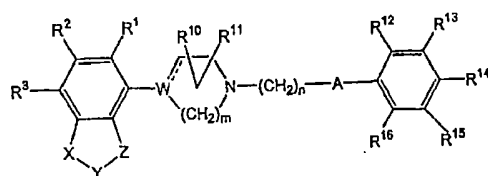
(72) Pôvodca: Ruhland Thomas, Valby, DK;
Krog-Jensen Christian, Copenhagen, DK;
Mikkelsen Ivan, Koge, DK;
Rottländer Mario, Valby, DK;
Mikkelsen Gitte, Ballerup, DK;
Moltzen Ejner Knud, Gentofte, DK;
Andersen Kim, Virum, DK;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Heteroarylové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:

Heteroarylové deriváty všeobecného vzorca (I), kde X znamená -O-, -S- alebo -CR³R⁴-; a Y znamená -CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹- alebo -CR⁶=CR⁷-; alebo X a Y spolu tvoria skupinu -CR⁴=CR⁵- alebo -CR⁴=CR⁵-CR⁶R⁷-; Z znamená -O- alebo -S-; W znamená N, C alebo CH; n je 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10; m je 2 alebo 3; A znamená -O- alebo -S-; prerušovaná čiara znamená prípadnú väzbu. Vynález ďalej poskytuje farmaceutický prostriedok s obsahom týchto zlúčenín a ich použitie na liečenie afektívnych porúch, ako je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia, spoločenská fóbia a poruchy príjmu potravy a neurologické poruchy, ako je napríklad psychóza.



(I)

Heteroarylové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových heteroarylových derivátov, ktoré sa silno viažu na 5-HT_{1A} receptor, farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny a ich použitia na liečenie určitých psychických a neurologických porúch. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež účinnými ligandami dopamínového D₄ receptora a považujú sa za obzvlášť dôležité na liečenie depresie a psychózy.

Ďalej veľa zlúčenín podľa vynálezu má silnú inhibičnú aktivitu reabsorpcie serotonínu a/alebo účinok na dopamínové D₃ receptory.

Doterajší stav techniky

Klinické a farmakologické štúdie ukázali, že 5-HT_{1A} antagonisty a čiastočné antagonisty sú užitočné na liečenie skupiny afektívnych porúch, ako je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia a agresia.

Už bolo opísané, že 5-HT_{1A} ligandy môžu byť užitočné na liečenie ischémie.

Prehľad 5-HT_{1A} antagonistov a navrhnutých možných terapeutických cieľov týchto antagonistov založených na predklinických a klinických údajoch sú opísané v publikácii od Schechter a ďalší, Serotonin, 1997, zv. 2, vydanie 7. Opisuje sa, že 5-HT_{1A} antagonisty môžu byť užitočné na liečenie schizofrénie, senilnej demencie, demencie spojenej s Alzheimerovou chorobou, a v kombinácii so SSRI anti-depresívami sú tiež užitočné na liečenie depresie.

Inhibitory 5-HT reabsorpcie sú dobre známe antidepresívne liečivá a sú užitočné na liečenie panických porúch a sociálnej fóbie.

Účinok kombinovaného podávania zlúčeniny, ktorá inhibuje reabsorpciu serotonínu a 5-HT_{1A} receptorového antagonistu sa vyhodnotil vo viacerých štúdiách (Innis, R. B. a ďalší, Eur. J. Pharmacol., 1987, 143, strany 195 až 204 a Gartside, S. E., Br. J. Pharmacol. 1995, 115, strany 1064 až 1070, Blier, P. a ďalší, Trends Pharmacol. Sci. 1994, 15, 220). V týchto štúdiách sa zistilo, že kombinácia 5-HT_{1A}

receptorových antagonistov a inhibítorov reabsorpcie serotonínu by spôsobila rýchlejší začiatok terapeutického účinku.

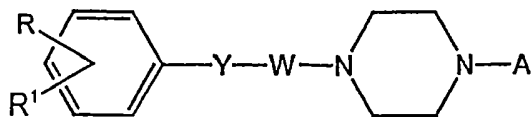
Dopamínové D₄ receptory patria do skupiny receptorov podobných dopamínovým D₂ receptorom, ktoré sa považujú za zodpovedné za antipsychotické účinky neuroleptík. Dopamínové D₄ receptory sú umiestnené predovšetkým v oblastiach mozgu iných ako je striata, čo naznačuje, že ligandy dopamínového D₄ receptora majú antipsychotické účinky a nemajú extrapyramidálnu aktivitu.

Ligandy dopamínového D₄ receptora sú teda potenciálnymi liečivami na liečenie psychózy a pozitívnych symptómov schizofrénie a zlúčeniny s kombinovanými účinkami na dopamín D₄ a serotonergné receptory môžu mať navyše prínos na zlepšenie účinku na negatívne symptómy schizofrénie, ako je napríklad úzkosť a depresia, pri závislosti na alkohole, poruchách riadenia vzruchov, agresii, vedľajších účinkoch vyvolaných bežnými antipsychotickými látkami, ischemických chorobných stavoch, migréne, senilnej demencii a pri kardiovaskulárnych poruchách a na zlepšenie spánku.

Dopamínové D₃ receptory tiež patria do skupiny receptorov podobných dopamínovým D₂ receptorom. D₃ antagonistické vlastnosti antipsychotického liečiva by mohli redukovať symptómy a kognitívne deficity a viesť k zlepšenému profilu vedľajších účinkov s ohľadom na EPS a hormonálne zmeny.

Podľa toho, sú látky s účinkom na 5-HT_{1A} receptor, agonisty aj antagonisty považované za užitočné na liečenie psychických a neurologických porúch a sú teda veľmi potrebné. Okrem toho antagonisty, ktoré majú zároveň silnú inhibičnú aktivitu na reabsorpciu serotonínu a/alebo D₄ a/alebo D₃ aktivitu môžu byť obzvlášť účinné na liečenie rôznych psychických a neurologických ochorení.

WO P5/04049 opisuje príbuzné zlúčeniny všeobecného vzorca



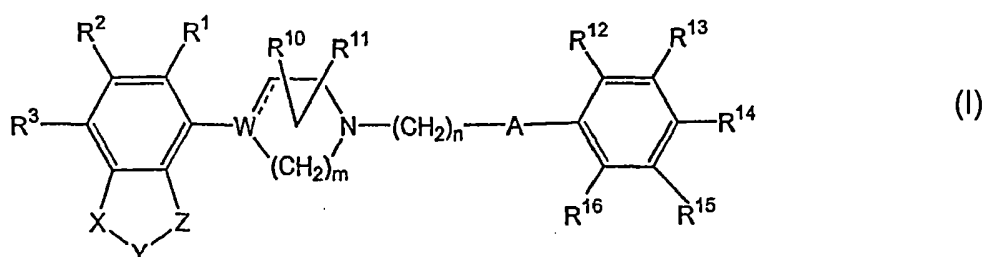
kde A je fenylová skupina alebo benzofuránová alebo benzodioxánová skupina. Je uvedené, že tieto zlúčeniny sú antagonistami α_{1A} -adrenergného receptora a sú užitočné na prevenciu kontrakcií prostaty, močovej rúry a dolných močových ciest.

Bart J van Steen a ďalší, Structure-Affinity Relationship Studies on 5-HT_{1A} receptor Ligands. 2. Heterobicyclic Phenylpiperazines with N4-Aralkyl Substituents, J. Med. Chem, 1994, 37(17), 2761 až 2773 opisuje určité príbuzné benzofuránové a benzodioxánové deriváty, ktoré majú afinitu k 5-HT_{1A} receptoru a preto sú užitočné na liečenie depresie a úzkosti.

Teraz sa zistilo, že zlúčeniny určitej triedy heteroarylových derivátov sa viažu na 5-HT_{1A} receptor s vysokými afinitami. Okrem toho majú zlúčeniny účinok aj na dopamínové D₄ receptory. Ďalej sa zistilo, že mnoho zlúčenín má silnú inhibičnú aktivitu reabsorpcie serotonínu a/alebo účinok na dopamínové D₃ receptory.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú heteroarylové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená -O-, -S- alebo -CR⁵R⁴-; a

Y znamená -CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹- alebo -CR⁶=CR⁷-; alebo

X a Y spolu tvoria skupinu -CR⁴=CR⁵- alebo -CR⁴=CR⁵-CR⁶R⁷-;

Z znamená -O- alebo -S-;

W znamená N, C alebo CH;

n je 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10;

m je 2 alebo 3;

A znamená -O- alebo -S-;

prerušovaná čiara znamená prípadnú väzbu;

R¹, R a R³ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl,

C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, hydroxy, formyl, acyl, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu, di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, acylaminoskupinu, C₁₋₆alkoxykarbonylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, C₁₋₆alkylaminokarbonylaminoskupinu a di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonylaminoskupinu; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ a R⁹ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, trifluórmetyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu, di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, fenylaminoskupinu alebo fenyl-C₁₋₆alkylaminoskupinu, kde fenylová skupina môže byť substituovaná, acylaminoskupinu, hydroxyskupinu, -SH, kyanoskupinu, nitroskupinu, -COOR¹⁸, -SO₂-R¹⁹ alebo C₁₋₆alkyl substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej: halogén, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu, di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, acylaminoskupinu, hydroxy, -SH, kyanoskupinu, nitroskupinu, -COOR¹⁸ alebo -SO₂-R¹⁹;

R¹⁸ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, fenyl alebo fenyl-C₁₋₆alkyl, kde fenylové skupiny môžu byť substituované, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, a

R¹⁹ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, fenyl alebo fenyl-C₁₋₆alkyl, kde fenylové skupiny môžu byť substituované;

R¹⁰ a R¹¹ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodík a C₁₋₆alkyl; a

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, formyl, acyl, aminoskupinu, acylaminoskupinu, C₁₋₆alkoxykarbonylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, C₁₋₆alkylaminokarbonylaminoskupinu a di-(C₁₋₆alkyl)aminokarbonylaminoskupinu a NR²⁰R²¹, kde R²⁰ a R²¹ nezávisle znamenajú vodík, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cykloalkyl alebo fenyl; alebo R²⁰ a R²¹ spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané tvoria 5- alebo 6-členný karbocyklický kruh, ktorý môže obsahovať ešte jeden heteroatóm;

s podmienkou, že ak X-Y-Z spolu s fenylovým kruhom tvoria benzofuránový alebo benzodioxánový kruh; a A je O, potom aspoň jeden z R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ nie je vodík;

ich enantioméry alebo ich zmesi alebo ich adičné soli s kyselinou.

V jednom uskutočnení podľa vynálezu X je -O-; a Y je -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-; a Z je -O-.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu X je -CR⁴R⁵-; a Y je -CR⁶R⁷; a Z je -O-.

V inom uskutočnení podľa vynálezu X a Y spolu tvoria skupinu -CR⁴=CR⁵-; a Z je -S-.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu A je O.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu A je S.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu W je N.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu R¹, R² a R³ sú vodík.

V ďalšom uskutočnení podľa vynálezu n je 2, 3 alebo 4.

V ešte ďalšom uskutočnení podľa vynálezu R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, kyanoskupinu, C₁₋₆alkylsulfonyl, acyl, nitroskupinu, trifluórmetyl a trifluórmetoxy.

Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu aspoň jeden z R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ je halogén.

V ďalšom výhodnom uskutočnení podľa vynálezu aspoň jeden z R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ je halogén a ostatné substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, acyl, nitroskupinu, kyanoskupinu a trifluórmetyl.

Špecifické zlúčeniny podľa vynálezu sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

- 1-[3-(2-chlórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
- 1-[3-(2,6-dichlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
- 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-trifluórfenoxy)propyl]piperazín,
- 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metoxifenoxy)propyl]piperazín,
- 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metylfenoxy)propyl]piperazín,
- 1-[3-(4-chlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
- 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetylfenoxy)propyl]piperazín,
- 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluórfenoxy)propyl]piperazín,

2-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín-1-yl]-propoxy}-benzonitril,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluórfenoxy)butyl]piperazín,
1-[2-(3,4-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(4-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-[2-bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-[2-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-fenylsulfanyl-propyl)piperazín,
1-[3-(2-bróm-4-fluórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenylsulfanyl)-butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-[3-(2,6-dibróm-4-fluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín,
4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-3,5-dijód-benzo-
nitril,
3,5-di-*terc*-butyl-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-
benzonitril,
1-[3-(2,6-dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-
yl)piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,

1-[3-(bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-[3-(2,6-Dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín,
1-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[3-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)-propyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)-propyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenyl-sulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,
1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenoxy)-butyl]piperazín,
1-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)-butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,
1-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)-butyl]-4-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenyl-sulfanyl)butyl]piperazín,
1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)-propyl]piperazín,
1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)-propyl]piperazín,
1-(4-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy}-3,5-difluór-fenyl)propán-1-ón,
1-[2-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(2,6-dichlór-4-fluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]-piperazín,
1-(4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-3,5-difluór-fenyl)propán-1-ón,
1-{4-[4-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)butoxy]-3,5-difluórfenyl} propán-1-ón,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]piperazín,
1-{4-[3-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-difluórfenyl} propán-1-ón,
3,5-dibróm-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-benzonitril,
1-[4-(2,6-dibróm-4-fluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(4-bróm-2,6-difluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-nitro-fenoxy)propyl]piperazín,
4-[3-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-dibróm-benzonitril,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)butyl]piperazín,

1-[3-(2-chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-[3-(2,4-difluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(4-bróm-2,6-difluórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[2-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)etyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,
8-{4-[3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-
5-karbonitril,
8-{4-[3-(2,6-dichlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-
karbonitril,
8-{4-[3-(4-fluór-2-metyl-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril,
8-{4-[3-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril,
8-{4-[3-(2-chlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-
karbonitril,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-fenylsulfanyl-etyl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,6-dimetyl-fenoxy)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2,6-dimetyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)etyl]-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenoxy)etyl]-piperazín,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenoxy)etyl]piperazín,
1-[2-(2,3-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[2-(2-aly-6-chlór-fenoxy)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]-
piperazín,

1-[3-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(3,4-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(3,4-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(2-chlór-5-metyl-fenoxi)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[2-(2,4-dichlórfenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-*m*-tolylsulfanylpropyl)piperazín,
1-[4-(2,4-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
1-[2-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[2-(3-chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[2-(2-chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
1-[3-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(3-chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
3-chlór-4-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy} benzonitril,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(4-*o*-tolyl-sulfanylbutyl)piperazín,
1-[4-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[4-(2-chlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(3,4-dimetoxy-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
3-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy} benzonitril,
1-[4-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetoxy-fenylsulfanyl)-propyl]-
piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,5-dimetoxy-fenylsulfanyl)propyl]-
piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(3-bróm-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,

1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-metoxy-fenylsulfanyl)butyl]-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-izopropyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-o-tolylsulfanyletyl)piperazín,
1-[4-(2-allyl-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
alebo ich adičné soli s kyselinami.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a najmenej jeden farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo.

V ďalšom uskutočnení sa vynález týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na výrobu lieku na liečenie porúch alebo ochorení, ktoré kladne reagujú na kombinovaný účinok 5-HT_{1A} receptorov a dopamínových D₄ receptorov.

V ďalšom uskutočnení sa vynález týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na prípravu lieku na liečenie porúch alebo ochorení, ktoré kladne reagujú na inhibíciu absorpcie serotonínu a antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov.

Obzvlášť sa tento vynález týka použitia zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na prípravu lieku na liečenie afektívnych porúch, ako je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia, spoločenská fóbia a poruchy príjmu potravy a neurologických porúch ako je napríklad psychóza.

V ešte ďalšom uskutočnení sa tento vynález týka spôsobu liečenia porúch alebo ochorení živočíchov, vrátane človeka, ktoré sú citlivé na účinok 5-HT_{1A} a D₄ receptorov, ktorý zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou takýmto živočíchom, vrátane človeka.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú vysokú afinitu k 5-HT_{1A} a D₄ receptorom. Teda zlúčeniny podľa vynálezu sa považujú za užitočné na liečenie afektívnych porúch ako je všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia, sociálna fóbia a poruchy príjmu potravy, a neurologických porúch ako je psychóza.

Vzhľadom na kombinovaný antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov a inhibičný účinok na reabsorpciu serotonínu sa mnoho zlúčenín podľa vynálezu považuje za obzvlášť užitočné ako lieky na liečenie depresie s rýchlym nástupom účinku. Zlúčeniny môžu byť tiež užitočné na liečenie depresie u pacientov, ktorí majú rezistenciu voči liečbe v súčasnosti dostupnými antidepressívami.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať ako ich optické izoméry a tieto optické izoméry sú tiež začlenené do rozsahu vynálezu.

Výraz C₁₋₆alkyl znamená rozvetvenú alebo lineárnu alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá zahŕňa metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl a 2-metyl-1-propyl.

Podobne výraz C₂₋₆alkenyl alebo C₂₋₆alkinyl znamená také skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ktoré zahŕňajú aspoň jednu dvojitú alebo trojitú väzbu.

Výraz halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Výraz C₃₋₈cykloalkyl znamená monocyklickú alebo bicyklickú karbocyklickú skupinu, ktorá má 3 až 8 atómov uhlíka, ktorá zahŕňa cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

Výraz C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio a C₁₋₆alkylsulfonyl znamená také skupiny, v ktorých C₁₋₆-alkyl je určený vyššie.

Výraz acyl znamená -CO-alkyl, kde alkylovou skupinou je C₁₋₆alkyl, ako je určené vyššie.

Výraz amino znamená NH₂.

C₁₋₆alkylamino znamená -NH-alkyl a di(C₁₋₆alkyl)amino znamená -N-(alkyl)₂, kde alkylová skupina je C₁₋₆alkyl, ako je určené vyššie.

Výraz acylamino znamená -NH-acyl, kde acyl je určený vyššie.

C₁₋₆alkoxykarbonylamino znamená alkyl-O-CO-NH-, kde alkylová skupina je C₁₋₆alkyl, ako je určené vyššie.

C₁₋₆alkylaminokarbonylamino znamená alkyl-NH-CO-NH-, kde alkylová skupina je C₁₋₆alkyl, ako je určené vyššie.

di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonylamino znamená (alkyl)₂-N-CO-NH-, kde alkylová skupina je C₁₋₆alkyl, ako je určené vyššie.

Ako je tu použité, fenylová skupina, ktorá môže byť substituovaná znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná jedným alebo viacerými

substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej: halogén, trifluórmetyl, kyano, nitro, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy a hydroxy.

Príkladmi organických adičných solí s kyselinou podľa vynálezu sú soli s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, oxálovou, bis-metylénsalicylovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandľovou, škoricovou, citrakónovou, asparágovou, steárovou, palmitovou, itakónovou, glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou, a teofylínoctovou, ako aj s 8-halogénteofylínmi, ako je napríklad 8-brómteofylín. Príkladmi anorganických solí sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a dusičnou. Adičné soli s kyselinou podľa vynálezu sú výhodne farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú vytvorené s netoxickými kyselinami.

Ďalej môžu zlúčeniny podľa vynálezu existovať v nesolvátových ako aj solvátových formách s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami ako je napríklad voda, etanol a podobne. Vo všeobecnosti sa na účely vynálezu solvátové formy považujú ako ekvivalentné k nesolvátovým formám.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu majú chirálne centrá a takéto zlúčeniny existujú vo forme izomérov (napríklad enantiomérov). Vynález zahrnuje všetky takéto izoméry a akékoľvek ich zmesi vrátane racemických zmesí.

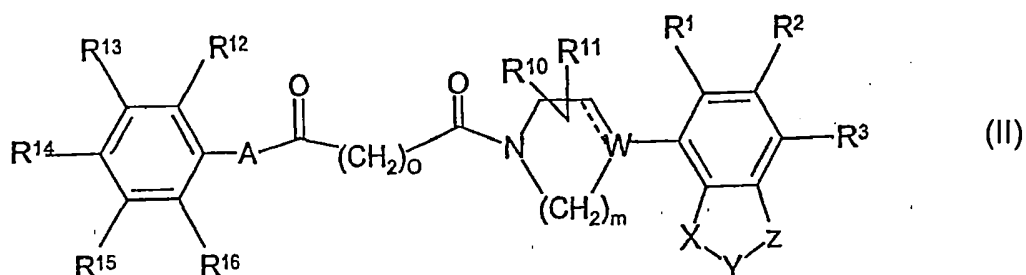
Racemické zmesi sa môžu rozdeliť do optických antipódov známymi spôsobmi, napríklad oddelením ich diastereomérnych solí s opticky aktívnou kyselinou a izolovaním opticky aktívnej amínovej zlúčeniny pôsobením bázy. Iný spôsob rozdelenia racemátov do optických antipódov je založený na chromatografii na opticky aktívnej matrici. Racemické zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu rozdeliť do ich optických antipódov, napríklad čiastočnou kryštalizáciou *d*- alebo *l*- (vínanov, mandľanov alebo gáforsulfonátov) solí. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu rozdeliť vytvorením diastereomérnych derivátov.

Môžu sa použiť aj ďalšie spôsoby rozdelenia optických izomérov, ktoré sú známe odborníkom v danej oblasti techniky. Takéto metódy sú opísané v publikácii od J. Jaques, A. Collet a S. Wilen v „Enantiomers, Racemates, and Resolutions“, John Wiley and Sons, New York (1981).

Opticky aktívne zlúčeniny sa tiež môžu pripraviť z opticky aktívnych východiskových materiálov.

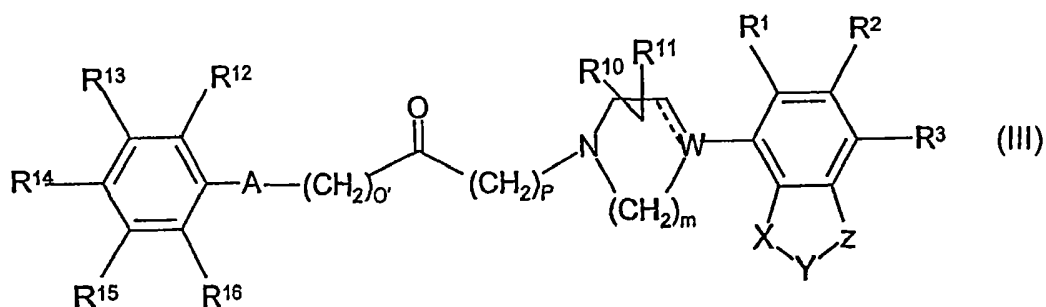
Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť ktorýmkoľvek z nasledujúcich spôsobov, ktoré zahrnujú:

a) redukciu karbonylových skupín zlúčeniny všeobecného vzorca II



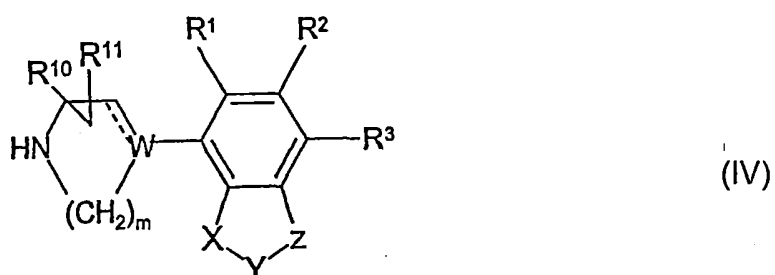
kde $o = 0$ až 8 , m je 2 až 3 a R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} až R^{16} , W , X , Y , Z , A a prerušovaná čiara sú určené vyššie;

b) redukciu karbonylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca III

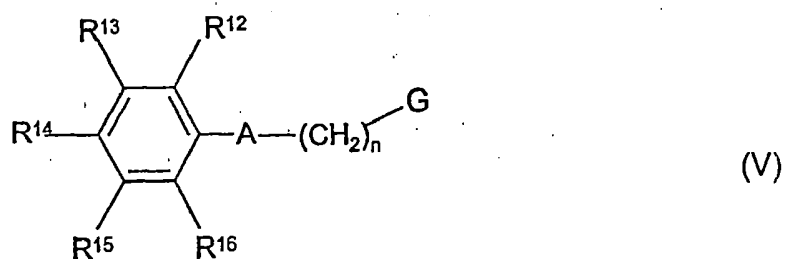


kde $o = 0$ až 4 , o' je 0 až 9 a R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} až R^{16} , W , X , Y , Z , A , m a prerušovaná čiara sú určené vyššie;

c) alkyláciu amínu všeobecného vzorca IV

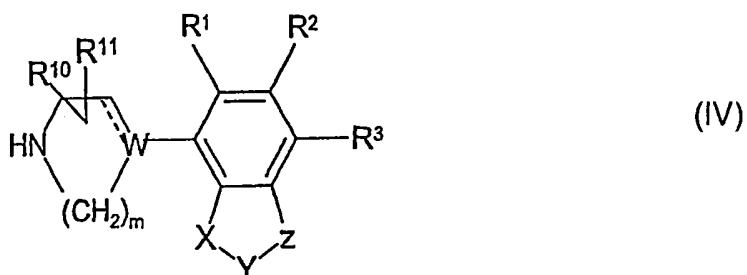


kde R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , W , X , Y , Z , m a prerušovaná čiara sú určené vyššie;
s reakčným činidlom všeobecného vzorca V

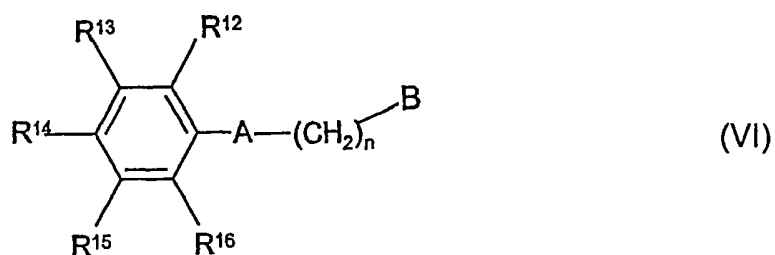


kde G je vhodná odštiepiteľná skupina, napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;
a R^{12} až R^{16} , A a n sú určené vyššie;

d) redukčnú alkyláciu amínu všeobecného vzorca IV

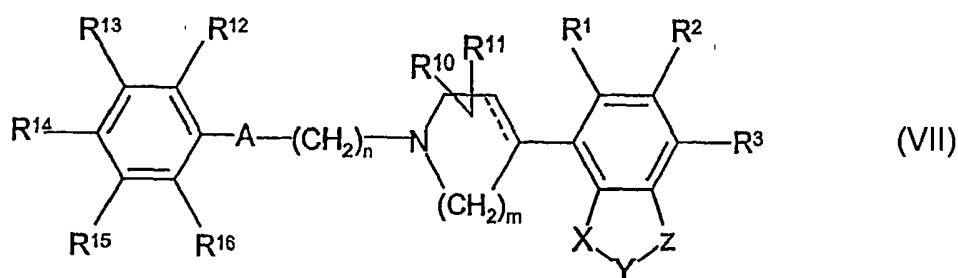


kde R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , W , X , Y , Z , m a prerušovaná čiara sú určené vyššie;
s reakčným činidlom všeobecného vzorca VI



kde R^{12} až R^{16} , A a n sú určené vyššie a B je buď aldehyd alebo derivát karboxylovej kyseliny;

e) redukcii dvojitej väzby nenasýtených cyklických amínov všeobecného vzorca VII

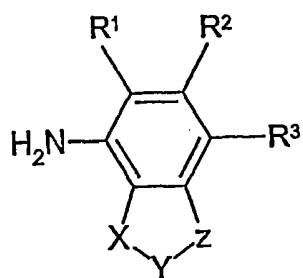


kde R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} až R^{16} , A, X, Y, Z, m a n sú určené vyššie, za získania zodpovedajúcich nasýtených derivátov;

f) pôsobenie na zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde Y je $-CR^6=CR^7-$ alebo kde X a Y spolu tvoria skupinu $-CR^4=CR^5-$ alebo $-CR^4=CR^5-CR^6R^7-$, redukčným činidlom za účelom redukcie dvojitej väzby, čím sa získa zodpovedajúci redukovaný kruhový systém;

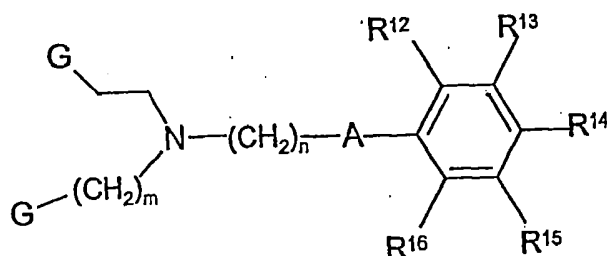
g) redukčné odstránenie jedného alebo viacerých substituentov R^1 až R^3 alebo R^{12} až R^{16} v zlúčenine všeobecného vzorca I, kde jeden alebo viac týchto substituentov je vybraných z chlóru, brómu alebo jódu;

h) dialkyláciu amínu všeobecného vzorca VIII



(VIII)

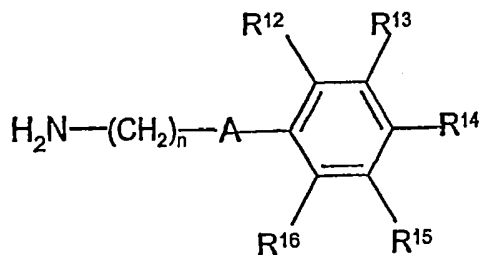
kde R^1 až R^3 , X , Y , Z sú určené vyššie,
s reakčným činidlom všeobecného vzorca IX



(IX)

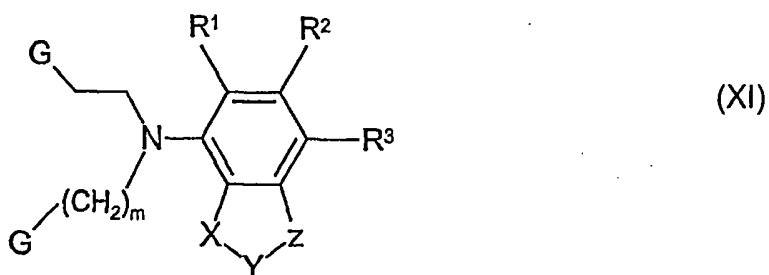
kde R^{12} až R^{16} , A , m a n sú určené vyššie a G je vhodná odštiepiteľná skupina,
napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

i) dialkyláciu amínu všeobecného vzorca X



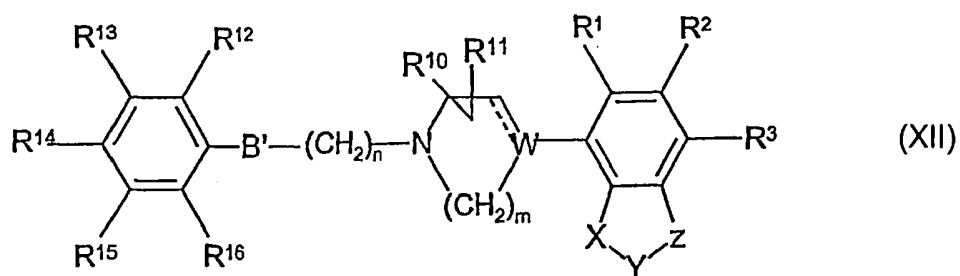
(X)

kde R^{12} až R^{16} , A a n sú určené vyššie,
s reakčným činidlom všeobecného vzorca XI



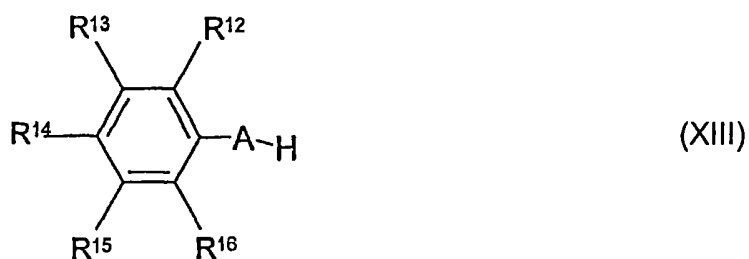
kde R^1 až R^3 , X, Y, Z, m sú určené vyššie a G je vhodná odštiepitelná skupina, napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

j) redukciu sulfónov alebo sulfoxidov všeobecného vzorca XII

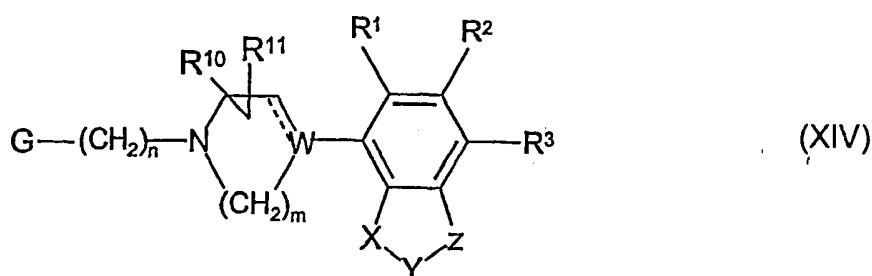


kde R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} až R^{16} , W, X, Y, Z, m, n a prerušovaná čiara sú určené vyššie a B' je sulfonylová alebo sulfinylová skupina;

k) alkyláciu zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



kde R^{12} až R^{16} a A sú určené vyššie,
s reakčným činidlom všeobecného vzorca XIV



kde R^1 až R^3 , R^{10} , R^{11} , W, X, Y, Z, m, n a prerušovaná čiara sú určené vyššie a G je vhodná odštiepiteľná skupina, ako je halogén, mesilát alebo tosilát;

a hneď potom izolovanie zlúčeniny všeobecného vzorca I ako voľnej bázy alebo vo forme ich farmaceuticky prijateľných solí.

Redukcia podľa spôsobu a) a b) sa výhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad dietyléter alebo tetrahydrofurán v prítomnosti hydridu hlinitolítneho pri teplote refluxu.

Alkylácia podľa spôsobu c) je bežne uskutočnená v inertnom organickom rozpúšťadle ako je výhodne horúci alkohol alebo ketón, výhodne v prítomnosti bázy (uhlíčitán draselný alebo trietylamín) pri teplote refluxu.

Arylpiperazínové deriváty všeobecného vzorca IV sú komerčne dostupné, ale môžu sa tiež pripraviť bežnými spôsobmi zo zodpovedajúceho arylamínu spôsobom opísaným v publikácii Martin a ďalší, J. Med. Chem., 1989, 32, 1052 alebo spôsobom opísaným v publikácii Kruse a ďalší, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1988, 107. Východiskové arylamíny sú buď komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre.

Aryltetrahydropyridínové deriváty všeobecného vzorca IV sú dobre známe z literatúry, udelený US Patent č. 2 891 066; McElvain s ďalší, J. Amer. Chem. Soc. 1959, 72, 3134. Bežne sa zodpovedajúci arylbromid lítiuje s BuLi, po čom nasleduje adícia 1-benzyl-4-piperidónu. Následné spracovanie s kyselinou poskytne *N*-benzyl-aryltetrahydropyridín. Benzylová skupina sa môže odstrániť katalytickou hydrogenáciou alebo spracovaním napríklad s etylchlórformiátom za poskytnutia zodpovedajúceho etylkarbamátu, po čom nasleduje kyslá alebo alkalická hydrolýza. Východiskové arylbromidy sú buď komerčne dostupné alebo sú dobre opísané v literatúre.

Reakčné činidlá všeobecného vzorca V sú buď komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť spôsobmi opísanými v literatúre, napríklad zo zodpovedajúceho derivátu karboxylovej kyseliny redukciami na 2-hydroxyetylový derivát a konverziou hydroxyskupiny na skupinu G bežnými spôsobmi, alebo zo zodpovedajúceho dihalogénalkyl- alebo 1-halogénalkoholu.

Redukčná alkylácia spôsobom d) sa uskutočnila štandardnými spôsobmi opísanými v literatúre. Reakcia sa môže uskutočniť v dvoch krokoch, t.j. kopuláciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV a reakčného činidla všeobecného vzorca VI štandardnými spôsobmi prostredníctvom chloridu karboxylovej kyseliny alebo použitím kopulačných reakčných činidiel, ako je napríklad dicyklohexylkarbodiimid, po ktorej nasleduje redukcia výsledného amidu s hydridom hlinitolítym. Reakcia sa tiež môže uskutočniť štandardným jedno-nádobovým spôsobom. Karboxylové kyseliny alebo aldehydy všeobecného vzorca VI sú buď komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre.

Redukcia dvojitých väzieb spôsobmi e) a f) sa najbežnejšie uskutočňuje hydrogenáciou v alkohole v prítomnosti katalyzátora z ušľachtilého kovu, ako je napríklad platina alebo paládium.

Odstránenie halogénových substituentov spôsobom g) sa bežne uskutočňuje katalytickou hydrogenáciou v alkohole v prítomnosti paládiového katalyzátora alebo pôsobením mravčanu amónneho v alkohole pri zvýšených teplotách za prítomnosti paládiového katalyzátora.

Dialkylácia amínov spôsobmi h) a i) sa bežne uskutočňuje pri zvýšených teplotách v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad chlórbenzén, toluén, *N*-metylpyrolidón, dimetylformamid alebo acetonitril. Reakcia sa môže uskutočniť v prítomnosti bázy, ako je napríklad uhličitan draselný alebo trietylamín. Východiskové materiály spôsobov h) a i) sú buď komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť z komerčne dostupných materiálov bežnými spôsobmi.

N-alkylácia spôsobom i) sa uskutočnila v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol alebo ketón pri zvýšených teplotách za prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného alebo trietylamínu pri teplote refluxu. Alternatívne sa môžu použiť aj činidlá fázového prenosu.

Redukcia sulfónov a sulfoxidov spôsobom j) sa môže uskutočniť použitím niekoľkých komerčne dostupných reakčných činidiel ako je chlorid titaničitý a bórhydrid sodný pri teplote miestnosti (S. Kano a ďalší, *Synthesis* 1980, 9, 695 až 697).

Alkylácia komerčne dostupných zlúčenín zodpovedajúcich všeobecnému vzorcu XIII použitím spôsobu k) sa bežne uskutočňuje použitím alkylačných reakčných činidiel s vhodnou odštiepiteľnou skupinou (ako je napríklad mesilát, halogenid), použitím bázy (napríklad uhličitanu draselného a podobne) v polárnom aprotickom rozpúšťadle (napríklad v metylizobutylketóne, dimetylformamide).

Arylpiperazíny použité ako je opísané v príkladoch sa pripravili zo zodpovedajúcich arylamínov spôsobmi opísanými v publikácii Martin a ďalší, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 1052 alebo spôsobom opísaným Kruse a ďalšími, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 107 (1988) 303.

Východiskové arylamíny sú buď komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre nasledovne:

Syntéza 5-amino-1,4-benzodioxánu je opísaná v publikácii Dauksas a ďalší, *Zh. Org. Khim.*, 1967, 3, 1121. Zodpovedajúce chlórované deriváty sa vyrobia podobným spôsobom.

Syntéza 7-amino-2,3-dihydrobenzofuránu je opísaná v US Patente č. 4 302 592.

Syntéza 7-amino-benzofuránu je opísaná v publikácii Van Wijngaarden a ďalší, *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1934.

Syntéza 7-amino-benzo[b]tiofénu je opísaná v publikácii Boswell a ďalší, *J. Heterocycl. Chem.*, 1968, 5, 69.

7-Amino-2,3-dihydrobenzofurán a zodpovedajúce 5-chlór a 5-metyl-deriváty sa pripravili podľa Gen. Offen. DE 3526510.

4-Amino-benzotioapyrány sa pripravujú podľa európskej patentovej prihlášky EP 79683.

8-Amino-6-chlór-2,2-dimetylbenzopyrán sa pripravil bežnou nitráciou 6-chlór-2,2-dimetylbenzopyránu (pripravený podľa Bolzoni a ďalší, *Angew. Chem.*, 1978, 90, 727-) a následnou redukciou získaného 8-nitro-derivátu. Podobným spôsobom sa získal 7-amino-5-chlór-3,3-dimetylbenzofurán z 5-chlór-3,3-dimetylbenzofuránu

(pripravený podľa európskej patentovej prihlášky EP 7719 800206). Zodpovedajúce dechlórové deriváty sa získali pôsobením plynného vodíka v prítomnosti katalyzátora z ušľachtileho kovu štandardnými spôsobmi.

Aryltetrahydropyridínové deriváty sú známe z literatúry (udelený US Patent 2 891 066 alebo McElvain a ďalší, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 72, 3134). Bežnejšie sa zodpovedajúci arylbromid lítuje s BuLi, po čom nasleduje adícia 1-benzyl-4-piperidónu. Následné spracovanie s anorganickou kyselinou alebo kyselinou trifluóroctovou poskytne *N*-benzyl-aryltetrahydropyridín. Benzylová skupina sa môže odstrániť katalytickou hydrogenáciou alebo pôsobením napríklad etylchlórformiátom na zodpovedajúci etylkarbamát, po čom nasleduje kyslá alebo alkalická hydrolyza. Zodpovedajúce piperidínové deriváty sa môžu získať redukčným odstránením dvojitej väzby tetrahydropyridínového kruhu. Všetky tieto spôsoby sú dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky. Východiskové arylbromidy sú opísané v literatúre. Týmto spôsobom sa získali 4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, 4-(2,3-dihydro-2,2-dimetylbenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, 4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, 4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín a zodpovedajúce piperidíny.

Nasledujúce príklady ďalej ilustrujú tento vynález, bez jeho obmedzovania.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Teploty topenia sa určili na prístroji Büchi SMP-20 a sú nekorigované. Analytické LC-MS údaje sa získali na prístroji PE Sciex API 150EX, ktorý bol opatrený IonSpray zdrojom (spôsob D) alebo zahriatym nebulizérom (APCI, spôsoby A a B) a LC systémom Shimadzu LC-8A/SLC-10A. LC podmienky [30 x 4,6 mm TMC ODS-A s veľkosťou častíc 3,5 μm] sú lineárna gradientová elúcia zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (90:10:0,05) až zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (10:90:0,03) 4 minúty pri 2 ml/minútu. Čistota sa určila integráciou UV stopy (254 nm). Retenčné časy R_t sú vyjadrené v minútach.

Hmotnostné spektrá sa získali pomocou meniaceho sa skenovacieho spôsobu za poskytnutia informácie o molekulovej hmotnosti. Molekulový ión, MH^+ ,

sa získal pri nízkom napäťovom výstupe (5 až 20 V) a fragmentácia pri vysokom napäťovom výstupe (100 V).

Preparatívna LC-MS-separácia sa uskutočnila na rovnakom prístroji. LC podmienky (50 x 20 mm YMC ODS-A s veľkosťou častíc 5 μm) boli lineárna gradientová elúcia zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (80:20:0,05) až zmesou voda/acetonitril/kyselina trifluóroctová (10:90:0,03) 7 minút pri 22,7 ml/minútu. Zberanie frakcií sa uskutočnilo pomocou "split-flow" MS detekcie.

^1H NMR spektrá sa zaznamenali pri 500,13 MHz na prístroji Bruker Avance DRX500 alebo pri 250,13 MHz na prístroji Bruker AC 250. Ako rozpúšťadlá sa použil deuteriovaný chloroform (99,8 % D) alebo dimetylsulfoxid (99,9 % D). Ako vnútorný porovnávací štandard sa použil TMS. Hodnoty chemického posunu sa vyjadrili v ppm hodnotách. Na vyjadrenie násobnosti NMR signálov sa použili nasledujúce skratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, qui = kvintet, h = heptet, dd = dvojitý dublet, dt = dvojitý triplet, dq = dvojitý kvartet, tt = triplet tripletov, m = multiplet, b = široký singlet. NMR signály zodpovedajúce kyslým protónom sú všeobecne vynechané. Obsah vody v kryštalických zlúčeninách sa určil Karl Fischerovou titráciou. Štandardné spôsoby spracovania zahŕňujú extrakciu s označeným organickým rozpúšťadlom z vhodného vodného roztoku, sušenie spojených organických extraktov (bezvodý MgSO_4 alebo Na_2SO_4), filtráciu a odparovanie rozpúšťadla vo vákuu. Na stĺpcovú chromatografiu sa použil silikagél typu Kieselgel 60, 230 až 400 mesh ASTM. Na iónovo-výmennú chromatografiu (SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut[®], Chrompack kat. č. 220776). Pred použitím sa SCX-stĺpce vopred ošetrili 10%-ným roztokom kyseliny octovej v metanole (3 ml).

Príklad 1

1a. 1-[3-(2-Chlórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín, oxalát

Roztok 2-chlórfenolu (5 g) v tetrahydrofuráne (25 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal do kaše hydridu sodného (47 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml). Zmes sa miešala 30 minút. Reakčná zmes sa zahriala do refluxu, potom sa do nej počas 5 minút pridal 2-brómpropanol (3,5 ml) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes sa

zahrievala do refluxu cez noc, potom sa pridal jeden ekvivalent 3-brómpropanolu a zmes sa zahrievala do refluxu ďalších 12 hodín. Zmes sa ochladila, pridala sa soľanka a etylacetát, a premyla sa za použitia štandardného postupu. Spojené organické vrstvy sa vysušili a odparili. Surový 3-(2-chlórfenoxy)-1-propanol sa rozpustil v acetonitrile (500 ml) a pridal sa tetrabrómmetán (38,7 g). Do ochladenej zmesi (0 °C) sa počas 30 minút pridával po častiach trifenyfosfín (25,5 g). Reakčná zmes sa nechala reagovať 3 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa odparila, čím sa získal olejovitý produkt. Surový produkt sa čistil za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli (heptán:etylacetát:trietylamin/70:15:5), čím sa získal 3-(2-chlórfenoxy)-1-propylbromid (10,7 g). Zmes 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (0,84 g), uhličitanu draselného (1,6 g), jodidu draselného (kat.) a 3-(2-chlórfenoxy)-1-propylbromidu (1,0 g) v zmesi metylizobutylketón/dimetylformamid (1/1, 100 ml) sa zahriala na 120 °C. Potom čo TLC indikovalo, že reakcia je ukončená (24 hodín) sa zmes ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala. Surový materiál sa rozpustil v etylacetáte a premyl za použitia štandardného postupu, nasledovalo vysušenie, filtrácia a odparenie. Surový materiál sa čistil za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli (heptán:etylacetát:trietylamin/55:43:2). Výsledný olej sa rozpustil v acetóne, nasledovalo pridanie kyseliny oxálovej. Filtráciou sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme číreho kryštalického materiálu (0,6 g). Teplota topenia 163 až 166 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 2,15 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 10H), 4,15 (t, 2H), 4,20 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H).

MS: m/z: 389 (MH⁺), 218, 150.

Vypočítané pre C₂₁H₂₅ClN₂O₃: C 57,67, H 5,69, N 5,85.

Nájdené: C 57,71, H 5,74, N 5,77.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

1b. 1-[3-(2,6-Dichlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín, oxalát

Teplota topenia 179 až 181 °C.

¹H-NMR: 2,15 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H). MS: m/z: 423 (MH⁺), 247, 178.

Vypočítané pre C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₃: C 53,80, H 5,11, N 5,46.

Nájdené: C 53,73, H 5,01, N 5,40.

1c. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-trifluórfenoxy)propyl]piperazín, dihydrochlorid

Teplota topenia 210 až 220 °C.

¹H-NMR: 2,10 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 2H), 11,25 (b, 1H).

MS: m/z: 409 (MH⁺), 232, 150.

Vypočítané pre C₂₁H₂₃F₃N₂O₃: C 52,39, H 5,25, N 5,82.

Nájdené: C 52,63, H 5,40, N 5,71.

1d. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metoxyfenoxy)propyl]piperazín, oxalát

Teplota topenia 141 až 142 °C.

¹H-NMR: 2,10 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 2H). MS: m/z: 403 (MH⁺), 164.

Vypočítané pre C₂₂H₂₇FN₂O₄: C 58,52, H 5,95, N 5,69.

Nájdené: C 58,53, H 6,24, N 5,22.

1e. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metylfenoxy)propyl]piperazín, oxalát

Teplota topenia 139 až 150 °C.

¹H-NMR: 2,05 - 2,15 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 10H), 4,00 (t, 2H), 4,20 - 4,25 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,00 (m, 1H).

MS: m/z: 387 (MH⁺), 218, 164.

Vypočítané pre C₂₂H₂₇FN₂O₃: C 59,92, H 6,19, N 5,82.

Nájdene: C 59,82, H 5,32, N 5,49.

Príklad 2

2a. 1-[3-(4-Chlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

Roztok 4-chlórfenolu (5 g) v dimetylformamide (50 ml) sa počas 15 minút pri teplote miestnosti po kvapkách pridal do kaše hydridu sodného (60%, 1,7 g) v dimetylformamide (50 ml). Zmes sa miešala 30 minút. Reakčná zmes sa potom pomaly (10 minút) pri teplote miestnosti pridala do roztoku 1,3-brómpropánu (78,5 g) v dimetylformamide (25 ml). Výsledná zmes sa miešala ďalších 60 minút pri 70 °C. Reakcia sa uhasila pridaním dostatočného množstva vody čím zreagoval nadbytočný hydrid sodný, reakčná zmes sa okyslila použitím éterickej HCl, po čom sa odparovala. Surový olej sa čistil za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli (heptán:etylacetát:trietylamín/95:2,5:2,5), čím sa získal 3-(4-chlórfenoxy)-1-propyl bromid (4,5 g). Zmes 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (1,0 g), uhličitanu draselného (1,9 g), jodidu draselného (kat.) a 3-(4-chlórfenoxy)-1-propylbromidu (1,13 g) v zmesi metylizobutylketón/dimetylformamid (1/1, 100 ml) sa zahriala na 120 °C. Potom čo TLC preukázala, že reakcia je ukončená (24 hodín) sa zmes ochladila, prefiltrovala a odparila. Surový materiál sa rozpustil v etylacetáte a premyl za použitia štandardného postupu, potom nasledovalo sušenie, filtrácia a koncentrovanie. Surový materiál sa čistil za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli (heptán:etylacetát:etanol:trietylamín/85:5:25:5). Zozbieraný olej sa nechal kryštalizovať z etanolu. Filtráciou sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme číreho kryštalického materiálu (0,64 g). Teplota topenia 116 až 119 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 1,90 (q, 2H), 2,40 - 2,60 (m, 6H), 2,90 - 3,00 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,20 (m, 4H), 6,45 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,30 (d, 2H). MS: m/z: 389 (MH⁺), 178.

Vypočítané pre C₂₁H₂₅ClN₂O₃: C 64,86, H 6,48, N 7,20.

Nájdene: C 64,59, H 6,49, N 7,23.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

2b. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetylfenoxy)propyl]piperazín, oxalát

Teplota topenia 148 až 150 °C.

¹H-NMR: 2,10 (m, 2H), 3,00 - 3,25 (m, 10H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,45 - 6,55 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,60 (d, 2H). MS: m/z: 423 (MH⁺), 178.

Vypočítané pre C₂₂H₂₅F₃N₂O₃: C 56,25, H 5,31, N 5,47.

Nájdené: C 56,10, H 5,34, N 5,51.

2c. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluórfenoxy)propyl]piperazín,
oxalát

Teplota topenia 167 až 169 °C.

¹H-NMR: 2,10 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 10H), 4,15 (t, 2H), 4,20 (m, 4H), 6,45 - 6,55 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 - 7,25 (m, 3H). MS: m/z: 373 (MH⁺), 178, 122.

Vypočítané pre C₂₂H₂₅FN₂O₃: C 59,73, H 5,88, N 6,06.

Nájdené: C 59,15, H 5,99, N 6,04.

2d. 2-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín-1-yl]propoxy}benzonitril,
oxalát

Teplota topenia 130 °C (amorfná látka).

¹H-NMR: 2,15 (m, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 10H), 4,20 - 4,30 (m, 6H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H). MS: m/z: 380 (MH⁺), 178.

Vypočítané pre C₂₂H₂₅N₃O₃: C 61,40, H 5,80, N 8,95.

Nájdené: C 59,97, H 6,02, N 8,72.

2e. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenylsulfanyl)propyl]piperazín, hydro-
chlorid

Teplota topenia 216 až 219 °C.

¹H-NMR: 2,06 - 2,17 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (t, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 6H), 3,58 - 3,69 (d, 4H), 7,02 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 11,0 (s, 1H). MS: m/z: 421 (MH⁺), 299, 176.

Vypočítané pre C₂₁H₂₂ClFN₂S₂: C 55,13, H 5,08, N 6,12.

Nájdené: C 55,06, H 5,09, N 6,15.

2f. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluórfenoxy)butyl]piperazín, hydrochlorid

Teplota topenia 193 až 195 °C.

¹H-NMR: 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 2H), 3,18 - 3,42 (m, 6H), 4,05 - 4,14 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 11,30 (s, 1H). MS: m/z: 419 (MH⁺), 216, 134.

Vypočítané pre C₂₂H₂₄ClFN₂OS: C 58,01, H 5,54, N 6,15.

Nájdené: C 57,89, H 5,54, N 6,19.

Príklad 3

3a. 1-[2-(3,4-Dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín, oxalát

Roztok chlóracetylchloridu (0,72 g) v suchom tetrahydrofuráne (5 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal do kaše 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (1,28 g) a uhličitanu draselného (2,4 g) v suchom tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa miešala 30 minút a potom sa pridal 3,4-dichlórtiofenol (1,25 g), nasledovalo pridanie *tert*-butoxidu draselného (1,49 g). Zmes sa miešala 30 minút pri teplote miestnosti a 30 minút pri refluxe, potom sa ochladila a skoncentrovala. Surová zmes sa premyla za použitia štandardného postupu (etylacetát/soľanka), vysušila sa a odparila, čím sa získal 1-[1,4-benzodioxán-5-yl]-4-[3,4-dichlórfenyltiometyl-karbonyl]piperazín (2,54 g).

Chlorid hlinitý (0,4 g) v studenom tetrahydrofuráne (10 ml) sa po kvapkách pridal pri 0 °C do suspenzie hydridu hlinitolítneho (0,4 g) v tetrahydrofuráne (20 ml). Zmes sa miešala 15 minút a potom sa nechala zahriať na približne 10 °C, do nej sa potom pridal roztok amidového medziproduktu, pripraveného vyššie, v tetrahydrofuráne (20 ml). Reakcia sa ukončila po 1 hodine a po kvapkách sa pridal koncentrovaný hydroxid sodný (2 ml). Pridalo sa sušiacie činidlo, potom nasledovala filtrácia a odparenie, čím sa získala surová požadovaná báza (1,94 g). Čistením za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli sa získala čistá báza. Pridala sa

kyselina šťaveľová v acetóne, nasledovala filtrácia, čím sa získala v nadpise uvedené zlúčenina vo forme číreho bieleho kryštalického materiálu (1,26 g). Teplota topenia 159 až 161 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 2,9 - 3,05 (s, 6H), 3,05 - 3,15 (s, 4H), 3,25 - 3,40 (t, 2H), 4,15 - 4,30 (m, 4H), 4,70 - 6,40 (b, 1H), 6,45 - 6,50 (d, 1H), 6,50 - 6,55 (d, 1H), 6,70 - 6,80 (t, 1H), 7,30 - 7,40 (d, 1H), 7,55 - 7,60 (d, 1H), 7,65 - 7,67 (s, 1H). MS: m/z: 425 (MH⁺), 177.

Vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 51,26, H 4,70, N 5,44.

Nájdené: C 51,41, H 4,86, N 5,44.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

3b. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(4-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín, oxalát

Teplota topenia 200 až 202 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 2,90 - 3,10 (m, 6H), 3,15 - 3,30 (s, 4H), 3,30 - 3,40 (t, 2H), 3,60 - 4,50 (b, 1H), 6,35 - 6,40 (s, 1H), 6,45 - 6,50 (d, 1H), 6,95 - 7,00 (t, 1H), 7,05 - 7,10 (d, 1H), 7,15 - 7,20 (s, 1H), 7,25 - 7,30 (s, 1H), 7,35 - 7,40 (d, 1H), 7,55 - 7,60 (d, 1H). MS: m/z: 375 (MH⁺), 177.

Vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: C 56,88, H 5,44, N 6,03.

Nájdené: C 56,88, H 5,55, N 5,96.

3c. 1-[2-Bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín, oxalát

Teplota topenia 196 až 197 °C.

$^1\text{H-NMR}$: 2,65 - 2,85 (m, 4H), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 3,15 (s, 4H), 3,15 - 3,35 (m, 2H), 4,15 - 4,40 (dd, 4H), 6,40 - 6,55 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (s, 1H). MS: m/z: 504 (MH⁺), 214.

Vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 45,51, H 4,24, N 4,62.

Nájdené: C 46,00, H 4,25, N 4,58.

3d. 1-[2-(2,6-Dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín, oxalát

Teplota topenia 188 až 191 °C (rozklad).

¹H-NMR: 2,85 - 3,0 (m, 6H), 3,00 - 3,15 (s, 4H), 3,20 (t, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 4H), 5,00 - 6,00 (b, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,60 (d, 2H).

MS: m/z: 425 (MH⁺), 170.

Vypočítané pre C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₂S: C 51,27, H 4,69 N 5,44.

Nájdené: C 51,17, H 4,81, N 5,46.

Príklad 4

4a. Hydrát dihydrochloridu 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-fenylsulfanylpropyl)piperazínu

Do miešaného roztoku koncentrovaného hydroxidu sodného (100 ml), dichlórmetánu (900 ml) a vody (600 ml) sa pridal tiofenol (56 g), 3-brómpropán-1-ol (111 g) a tetrabutylalumíniumsulfát (12 g). Zmes sa zahrievala pri refluxe 42 hodín, pomaly sa ochladila, nasledovalo premytie za použitia zmesi dichlórmetán/kyselina chlorovodíková a vody, vysušenie a odparenie, čím sa získal surový 3-fenyltio-
propán-1-ol, ktorý sa čistil destiláciou (35 g, teplota topenia 102 až 115 °C/19,99 Pa (0,15 mmHg)). Časť (10 g) sa rozpustila v dichlórmetáne (100 ml) a pridal sa trietyl-
amín (8,6 g), potom sa pri 2 °C po kvapkách pridal dichlórmetánový (100 ml) roztok
chloridu kyseliny metánsulfónovej (9,3 g). Reakcia sa nechala pokračovať pri tejto
teplote 90 minút a pri teplote 10 °C rovnakú dobu. Reakčná zmes sa potom premyla
za použitia dichlórmetánu a zriedila roztokom uhličitanu sodného, vysušila sa
a odparila, čím sa získal surový mesilát (14,9 g). Na mesilát (3,1 g) sa priamo
pôsobilo 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín, dihydrochlórdom (3,22 g) a uhličitanom
draselným (9,15 g) v metylizobutylketóne (120 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pri
refluxe 48 hodín, ochladila sa, odparila, potom premyla za použitia štandardného
postupu. Čistením za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli sa získala
požadovaná báza (0,56 g), ktorá sa kryštalizovala ako hydrochlorid pridaním

éterickej HCl. Filtráciou sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (0,5 g). Teplota topenia 185 až 206 °C.

¹H-NMR: 2,00 - 2,16 (m, 2H), 3,03 - 3,30 (m, 8H), 3,34 - 3,55 (m, 4H), 4,18 - 4,25 (s, 4H), 5,80 (s, 4H), 6,48 - 6,61 (m, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 4H), 11,48 (s, 1H). MS: m/z: 371 (MH⁺).

Vypočítané pre C₂₁H₂₆N₂O₂S: C 54,73, H 6,56, N 6,08.

Nájdene: C 55,37, H 6,65, N 6,27.

Príklad 5

5aa. 1-[3-(2-Bróm-4-fluórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

Roztok 2-bróm-4-fluór-fenolu (3,0 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal do suspenzie hydridu sodného (38,4 mmol) v etanole (50 ml). Po skončení vývoja vodíka sa zmes sa miešala ďalších 30 minút. Roztok sa potom pri 75 °C pomaly po kvapkách pridal (0,3 ml/min) k roztoku 1,3-dibrómpropánu (159 g) v etanole (300 ml) a zmes sa miešala 16 hodín. Zo zmesi sa odparili rozpúšťadla a zvyšok sa extrahoval etylacetátom. Roztok sa premyl vodou a soľankou, vysušil, prefiltroval a skoncentroval. Nadbytočný 1,3-dibrómpropán sa odstránil vo vákuu (60 °C, 0,1 kPa (0,01 mbar)) a olejový zvyšok sa čistil za použitia bleskovej chromatografie na silikagéli (eluent: heptán), čím sa získal 3-(2-bróm-4-fluórfenoxy)-1-propylbromid (2,9 g, 60%) vo forme olejovej kvapaliny.

Uhlíčan cézny (108 g) sa pridal do roztoku 3-(2-bróm-4-fluórfenoxy)-1-propyl bromidu (46 mg) a 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (26 mg) v acetonitrile (2 ml). Zmes sa miešala 16 hodín pri 70 °C. Po 12 hodinách sa pridal izokyanometylpolystyrén (75 mg) a zmes sa pomaly ochladila na teplotu miestnosti. Živica sa prefiltrovala a premyla metanolom (1 x 1 ml) a dichlórmetánom (1 x 1 ml). Zo spojených kvapalných fáz sa odparili prchavé rozpúšťadlá, čím sa získal tmavohnedý olej. Surový produkt sa rozpustil v etylacetáte (3 ml) a vložil sa na predpripravený ionexový stĺpec. Stĺpec sa premyl metanolom (4 ml) a acetonitrilom (4 ml), po čom nasledovala elúcia produktu 4N roztokom amoniaku v metanole (4,5 ml). Po odparení prchavých rozpúšťadiel sa produkt prečistil preparatívnou HPLC

chromatografiou na obrátených fázach. Výsledný roztok sa opäť dal na predpripravený ionexový stĺpec. Ako je opísané vyššie stĺpec sa premyl metanolom (4 ml) a acetonitrilom (4 ml), po čom nasledovala elúcia produktu 4N roztokom amoniaku v metanole (4,5 ml). Odparenie prchavých rozpúšťadiel poskytlo v nadpise uvedenú zlúčeninu vo forme žltého oleja (34 mg). LC/MS (m/z) 451 (MH⁺), Rt = 6,0 (spôsob A), čistota: 95,6 %.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

Spôsob A

5ab. 1-[4-(2,6-Dichlór-fenylsulfanyl)-butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 453 (MH⁺), Rt = 2,52 (spôsob A), čistota: 96,1 %.

5ac. 1-[3-(2-Chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 424 (MH⁺), Rt = 5,75 (spôsob A), čistota: 91,8 %.

5ad. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 421 (MH⁺), Rt = 6,40 (spôsob A), čistota: 73,2 %.

5ae. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 437 (MH⁺), Rt = 6,39 (spôsob A), čistota: 84,1 %.

5af. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 451 (MH⁺), Rt = 6,64 (spôsob A), čistota: 87,6 %.

5ag. 1-[4-(3-Chlór-2-metoxyfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 449 (MH⁺), Rt = 5,91 (spôsob A), čistota: 90,8 %.

5ah. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(3-chlór-2-metoxy-fenylsulfanyl)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 447 (MH⁺), Rt = 6,54 (spôsob A), čistota: 73,8 %.

5ai. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), Rt = 6,32 (spôsob A), čistota: 94,2 %.

5aj. 1-[3-(2,6-Dibróm-4-fluór-fenoxy)-propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 531 (MH⁺), Rt = 5,87 (spôsob A), čistota: 96,4 %.

5ak. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 529 (MH⁺), Rt = 6,98 (spôsob A), čistota: 87,7 %.

5al. 4-{3-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-3,5-dijód-benzonitril

LC/MS (m/z) 632 (MH⁺), Rt = 5,85 (spôsob A), čistota: 86,0 %.

5am. 3,5-Di-*terc*-butyl-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-benzonitril

LC/MS (m/z) 492 (MH⁺), Rt = 6,74 (spôsob A), čistota: 83,6 %.

5an. 1-[3-(2,6-Dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 503 (MH⁺), Rt = 5,06 (spôsob A), čistota: 93,6 %.

5ao. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 499 (MH⁺), Rt = 5,82 (spôsob A), čistota: 80,1 %.

5ap. 1-[3-(Bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 519 (MH⁺), Rt = 6,27 (spôsob A), čistota 86,5 %.

5aq. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]piperazín
LC/MS (m/z) 517 (MH⁺), Rt = 6,86 (spôsob A), čistota 73,7 %.

5ar. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín
LC/MS (m/z) 431 (MH⁺), Rt = 6,66 (spôsob A), čistota 87,4 %.

5as. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín
LC/MS (m/z) 435 (MH⁺), Rt = 6,94 (spôsob A), čistota 83,0 %.

5at. 1-[3-(2,6-Dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín
LC/MS (m/z) 441 (MH⁺), Rt = 5,80 (spôsob A), čistota 96,8 %.

5au. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín
LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 6,49 (spôsob A), čistota 93,6 %.

5av. 1-[4-(2-Chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín
LC/MS (m/z) 433 (MH⁺), Rt = 6,14 (spôsob A), čistota 96,6 %.

5aw. 1-[3-(2,6-Dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín
LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 5,89 (spôsob A), čistota 93,0 %.

5ax. 1-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenyl-
sulfanyl)butyl]piperazín
LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), Rt = 7,38 (spôsob A), čistota 91,3 %.

5ay. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenyl-
sulfanyl)butyl]piperazín
LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), Rt = 7,38 (spôsob A), čistota 93,1 %.

5az. 1-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 488 (MH⁺), Rt = 6,92 (spôsob A), čistota 93,1 %.

5ba. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 488 (MH⁺), Rt = 6,91 (spôsob A), čistota 88,7 %.

5bb. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenyl-sulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), Rt = 6,84 (spôsob A), čistota 88,8 %.

5bc. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 419 (MH⁺), Rt = 6,44 (spôsob A), čistota 98,5 %.

5bd. 1-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-4-fluórfenoxy)-butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 467 (MH⁺), Rt = 6,91 (spôsob A), čistota 94,2 %.

5be. 1-[4-(2-Bróm-4-fluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 467 (MH⁺), Rt = 5,94 (spôsob A), čistota 99,3 %.

5bf. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), Rt = 6,57 (spôsob A), čistota 99,7 %.

5bg. 1-[4-(2-Bróm-4-fluór-fenoxy)-butyl]-4-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 514 (MH⁺), Rt = 7,02 (spôsob A), čistota 99,2 %.

5bh. 1-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 549 (MH⁺), Rt = 6,31 (spôsob A), čistota 88,6 %.

5bi. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 549 (MH⁺), Rt = 6,43 (spôsob A), čistota 84,0 %.

5bj. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-4-[4-(3-chlór-2-metoxy-fenyl-sulfanyl)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 496 (MH⁺), Rt = 6,80 (spôsob A), čistota 78,9 %.

5bk. 1-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 487 (MH⁺), Rt = 6,65 (spôsob A), čistota 98,5 %.

5bl. 1-(5-Chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 488 (MH⁺), Rt = 7,56 (spôsob A), čistota 88,2 %.

5bm. 1-(4-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy}-3,5-difluór-fenyl)propán-1-ón

LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), Rt = 5,50 (spôsob A), čistota 72,9 %.

5bn. 1-[2-(2-Bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 455 (MH⁺), Rt = 5,17 (spôsob A), čistota 77,3 %.

5bo. 1-[3-(2-Bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 471 (MH⁺), Rt = 5,34 (spôsob A), čistota 98,9 %.

5bp. 1-[4-(2,6-Dichlór-4-fluór-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 455 (MH⁺), Rt = 5,73 (spôsob A), čistota 95,0 %.

5bq. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 593 (MH⁺), Rt = 6,09 (spôsob A), čistota 99,7 %.

5br. 1-(4-{3-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-3,5-difluórfenyl)propán-1-ón

LC/MS (m/z) 447 (MH⁺), Rt = 5,20 (spôsob A), čistota 99,2 %.

5bs. 1-{4-[4-(4-Benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)butoxy]-3,5-difluórfenyl}propán-1-ón

LC/MS (m/z) 459 (MH⁺), Rt = 6,11 (spôsob A), čistota 80,0 %.

5bt. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 467 (MH⁺), Rt = 6,05 (spôsob A), čistota 98,7 %.

5bu. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 455 (MH⁺), Rt = 6,36 (spôsob A), čistota 96,7 %.

5bv. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 591 (MH⁺), Rt = 6,71 (spôsob A), čistota 99,6 %.

5bw. 1-{4-[3-(4-Benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-difluórfenyl}propán-1-ón

LC/MS (m/z) 445 (MH⁺), Rt = 5,87 (spôsob A), čistota 98,4 %.

5bx. 3,5-Dibróm-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-benzonitril

LC/MS (m/z) 538 (MH⁺), Rt = 5,37 (spôsob A), čistota 76,8 %.

5by. 1-[4-(2,6-Dibróm-4-fluór-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 545 (MH⁺), Rt = 5,91 (spôsob A), čistota 71,2 %.

5bz. 1-[4-(4-Bróm-2,6-difluór-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 483 (MH⁺), Rt = 5,76 (spôsob A), čistota 91,9 %.

5ca. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-nitro-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 554 (MH⁺), Rt = 6,24 (spôsob A), čistota 87,4 %.

5cb. 4-[3-(4-Benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-dibróm-benzonitril

LC/MS (m/z) 538 (MH⁺), Rt = 6,05 (spôsob A), čistota 94,1 %.

5cc. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 481 (MH⁺), Rt = 6,34 (spôsob A), čistota 94,1 %.

5cd. 1-[3-(2-Chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 405 (MH⁺), Rt = 5,57 (spôsob A), čistota 99,5 %.

5ce. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 403 (MH⁺), Rt = 5,99 (spôsob A), čistota 100 %.

5cf. 1-[3-(2,4-Difluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 391 (MH⁺), Rt = 7,66 (spôsob A), čistota 92,5 %.

5cg. 1-[3-(4-Bróm-2,6-difluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 471 (MH⁺), Rt = 5,53 (spôsob A), čistota 97,9 %.

5ch. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[2-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)etyl]piperazín

LC/MS (m/z) 455 (MH⁺), Rt = 5,93 (spôsob A), čistota 92,0 %.

5ci. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4-difluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 389 (MH⁺), Rt = 5,76 (spôsob A), čistota 81,7 %.

5cj. 1-Benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), Rt = 6,20 (spôsob A), čistota 98,5 %.

5ck. 8-{4-[3-(2-Chlór-4-fluórfenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril

LC/MS (m/z) 432 (MH⁺), Rt = 2,29 (spôsob A), čistota 75,0 %.

5cl. 8-{4-[3-(2,6-Dichlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril

LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), Rt = 2,41 (spôsob A), čistota 67,0 %.

Príklad 6

6a. 8-{4-[3-(4-Fluór-2-metyl-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril, oxalát

Etyl-2,3-dihydrobenzoová kyselina (103 g) a 1,2-dibrómetán (250 ml) sa rozpustili v etanole (1,0 l) a k tejto miešanej zmesi sa po kvapkách počas 8 hodín pridal roztok *terc*-butoxidu draselného (316 g) v etanole (1,5 l). Reakčná zmes sa miešala 16 hodín a pridal sa ďalší 1,2-dibrómetán (100 ml) a tiež po kvapkách *terc*-butoxid draselný (126 g) v etanole (700 ml) a reakčná zmes sa opäť miešala 16 hodín. Keď bola reakcia skončená, zmes sa prefiltrovala a odparila po čom nasledoval štandardný premývací postup z etylacetátu. Surový dioxán (108 g) sa získal dostatočne čistý na priame použitie v nasledujúcej reakcii. 5-Karboxy-

etylbenzodioxán sa rozpustil v zmesi etanol:voda (400 ml, 1:1) a po kvapkách pri teplote okolia sa pridal hydroxid sodný (68 ml) a zmes sa miešala 16 hodín. Reakčná zmes sa nechala odparovať, znova sa rozpustila v etylacetáte a pH sa nastavilo na 3, po čom nasledovalo premytie použitím štandardného postupu za vzniku voľnej kyseliny (86,5 g).

Kyselina (229 g) sa rozpustila v tionylchloride (2,0 l) a zahrievala na teplotu refluxu 3 hodiny a potom sa zmes ochladila a odparila, zvyšky sa ešte 3x odparili z toluénu. Surový chlorid sa rozpustil v toluéne a po kvapkách sa pridal k roztoku hydroxidu amónneho (1,5 l) pri teplote 0 °C. Ďalšie miešanie pri teplote miestnosti počas 30 minút poskytlo úplné vyvrážanie amidového derivátu. Vyvrážený produkt sa prefiltroval a premyl (voda a etylacetát) za vzniku čistého amidového derivátu (267 g) obsahujúceho trochu vlhkosti. Táto zlúčenina sa premyla tionylchloridom (1,5 l) a zahrievala pri teplote refluxu počas 7 hodín. Potom sa ochladila, odparila a znova odparila s toluénom (3x) po čom nasledovalo štandardné premytie za vzniku 5-kyanobenzodioxánu (202 g) ako číreho čistého oleja. Časť kyano-derivátu sa (25,5 g) sa rozpustila v kyseline octovej (120 ml) a zmes sa zahrievala na 60 °C, potom sa po kvapkách počas 15 minút pridal bróm (61 ml) v roztoku kyseliny octovej (70 ml). Zmes sa zahrievala na 80 °C 2,5 hodiny, potom sa ochladila a prefiltrovala za vzniku surového kryštalického 6,7-dibróm-5-kyano-benzodioxánu (24,7 g). Získané dibróm-deriváty sa po častiach pri 0 °C počas 5 minút pridali k ochladenej kyseline dusičnej (dýmivá, 100 ml). Po 10 minútach sa reakčná zmes pri teplote miestnosti vyliala do ľadovej vody (800 ml) a miešala sa 30 minút. Vyvrážené produkty sa premyli a sušili (25,7 g). Získaná nitro-zlúčenina sa redukovala jej rozpustením spolu s hydroxidom draselným (11,8 g) v meatnole (600 ml). Pridal sa paládium na aktívnom uhlí (5%, 21,0 g) a zmes sa trepala pod tlakom vodíka (0,3 MPa (3 bary)) počas 3 hodín. Keď sa všetok východiskový materiál spotreboval pridala sa voda a zmes sa premyla použitím štandardného postupu v etylacetáte. Odparenie poskytlo čistý 5-amino-8-kyano-benzodioxán (12 g), ktorý sa rozpustil v chlórbenzéne (160 ml) a pridal sa hydrochlorid bis(chlóretyl)amínu (12,3 g). Reakčná zmes sa zahrievala pri teplote refluxu 60 hodín, potom sa reakčná zmes ochladila a chlórbenzén sa zliat. Surový produkt sa hneď na to rozpustil v tetrahydrofuráne (500 ml) a vode (500 ml) a potom sa pridal uhličitan

draselný (92 g) a po kvapkách sa k miešanému roztoku pri teplote miestnosti pridal roztok di-*terc*-butylkarbonátu (46,7 g) v tetrahydrofuráne (100 ml). Reakčná zmes sa miešala 16 hodín a premyla použitím štandardného postupu. Získaný surový produkt sa čistil bleskovou chromatografiou na silikagéli za vzniku *terc*-butylkarbamátového derivátu (25 g). Z časti tohto produktu (10,9 g) sa odstránili ochranné skupiny pôsobením zmesi kyselina chlorovodíková-éter za vzniku čistého kryštalického amínu (8,6 g) ako hydrochloridovej soli. Pôsobením hydroxidu amónneho na túto hydrochloridovú soľ vznikla voľná báza, ktorá sa premyla etylacetátom použitím štandardného postupu. Časť 1-[8-kyano-1,4-benzo-dioxán-5-yl]piperazínu (0,44 g) sa rozpustila v zmesi metylizobutylketónu a *N,N*-dimetylformamidu (6 + 6 ml) po čom nasledovalo pridanie uhličitanu draselného (0,48 g) a zmes sa miešala 15 minút. Potom sa pridal 3-[(2-chlór-4-fluórfenyl-1-yl)-oxy]propylbromid (0,53 g) rozpustený v metylizobutylketóne (4 ml) a reakčná zmes sa zahrievala na teplotu refluxu 1,5 hodiny, potom sa ochladila a odparila do sucha po čom nasledovalo premytie z etylacetátu použitím štandardného spôsobu. Spojený čistý olej sa rozpustil v acetóne, potom sa pridala kyseline oxálová a filtrácia poskytla v nadpise uvedenú zlúčeninu ako čistú kryštalickú látku (0,14 g). Teplota topenia 118 až 120 °C.

^1H NMR (500 MHz): 2,18 (m, 5H), 2,75 - 3,00 (m, 6H), 3,35 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,35 (dd, 4H), 5,60 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H). MS (M/z): 496 (MH⁺).

Analýza pre C₂₃H₂₆FN₃O₃:

vypočítané: C 58,19, H 5,80, N 8,15,

nájdené: C 58,26, H 5,55, N 8,50.

6b. 8-{4-[3-(2-Bróm-4-fluór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-karbonitril, oxalát

Teplota topenia: 152 až 154 °C.

^1H NMR: 2,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 4,09 (t, 2H), 4,35 (dd, 4H), 6,60 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,55 (d, 1H). MS (m/z): 476 (MH⁺), 397, 258, 149.

Analýza pre C₂₂H₂₃BrFN₂O₃:

vypočítané: C 50,25, H 4,54, N 7,33,
nájdene: C 50,31, H 4,64, N 6,85.

6c. 8-{4-[3-(2-chlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-karbonitril, oxalát

Teplota topenia: 96 až 98 °C.

¹H NMR: 2,09 (m, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 6H), 3,28 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 4,38 (dd, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,43 (d, 1H). MS (m/z): 414 (MH⁺), 258, 149.

Analýza pre C₂₂H₂₄ClN₃O₃:

vypočítané: C 56,28, H 5,30, N 8,21,
nájdene: C 56,22, H 5,35, N 8,21.

Príklad 7

7aa. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-fenylsulfanyl-etyl)piperazín

K roztoku tiofenolu (176 mg, 1,6 mmol) v DMF (1,6 ml) sa pridal roztok *tert*-butoxidu draselneho (1,6 ml, 1,6 mmol, 1,0M v *tert*-butanole). Zmes sa miešala 5 minút pri teplote miestnosti. Alikvót výsledného roztoku (850 µl) sa pridal k roztoku 2-bróm-1,1-dimetoxyetánu (59 mg, 0,35 mmol) v DMF (0,70 ml). Reakčná zmes sa potom zahriala na 80 °C a miešala sa 16 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridal etylacetát (6 ml). Organická fáza sa premyla vodou (2 x 4 ml) a sušila sa nad síranom sodným. Po odparení prchavých zložiek vo vákuu sa výsledný olej rozpustil v zmesi dioxánu a 3M HCl (4 ml, dioxán:3M HCl 8:1) a zmes sa zahrievala na 80 °C 1 hodinu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridal etylacetát (6 ml). Organická fáza sa premyla vodou (2 x 4 ml) a sušila sa nad síranom sodným. Po odparení prchavých zložiek vo vákuu sa výsledný olej rozpustil v 1,2-dichlóretáne (1,80 ml). Alikvót výsledného roztoku (600 µl) sa pridal k roztoku 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxán)piperazínu (22,4 µmol) v DMF (60 µl), potom sa pridal triacetoxýbórhydrid sodný (30 mg, 0,14 mmol). Po trepaní zmesi pri teplote miestnosti počas 2 hodín sa pridala zmes metanol/voda (600 µl, metanol:voda 9:1) a výsledný roztok

sa nalial na vopred pripravený ionexový stĺpec. Stĺpec sa premyl acetonitrilom (2,5 ml) a metanolom (2,5 ml), potom sa produkt eluoval 4N roztokom amoniaku v metanole (4,5 ml). Po odstránení rozpúšťadiel vo vákuu sa v nadpise uvedená zlúčenina získala ako bezfarebný olej (5,7 mg, 16,9 μ mol, 75 %).

LC/MS (m/z) 338 (MH^+), Rt = 2,07 (spôsob B), čistota 89,3 %.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným postupom.

7ab. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,6-dimetyl-fenoxy)etyl]piperazín

LC/MS (m/z) 369 (MH^+), Rt = 2,34 (spôsob B), čistota 88,86 %.

7ac. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2,6-dimetyl-fenylsulfanyl)butyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 413 (MH^+), Rt = 2,54 (spôsob B), čistota 99,1 %.

7ad. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)etyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 385 (MH^+), Rt = 2,35 (spôsob B), čistota 96,14 %.

7ae. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenoxy)etyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 409 (MH^+), Rt = 2,31 (spôsob B), čistota 80,22 %.

7af. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 425 (MH^+), Rt = 2,33 (spôsob B), čistota 98,58 %.

7ag. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenoxy)etyl]piperazín

LC/MS (m/z) 369 (MH^+), Rt = 2,32 (spôsob B), čistota 75,61 %.

7ah. 1-[2-(2,3-Dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 425 (MH⁺), Rt = 2,38 (spôsob B), čistota 97,58 %.

7ai. 1-[2-(2-Allyl-6-chlór-fenoxy)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 415 (MH⁺), Rt = 2,44 (spôsob B), čistota 91,16 %.

7aj. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)propyl]-
piperazín

LC/MS (m/z) 399 (MH⁺), Rt = 2,43 (spôsob B), čistota 95,09 %.

7ak. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)-
propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 2,4 (spôsob B), čistota 93,66 %.

7al. 1-[3-(2,3-Dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín

LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 2,47 (spôsob B), čistota 94,59 %.

7am. 1-[3-(3,4-Dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín

LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 2,52 (spôsob B), čistota 94,34 %.

7an. 1-[4-(3,4-Dichlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín

LC/MS (m/z) 453 (MH⁺), Rt = 2,62 (spôsob B), čistota 72,11 %.

7ao. 1-[4-(2-Chlór-5-metyl-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín

LC/MS (m/z) 417 (MH⁺), Rt = 2,27 (spôsob C), čistota 84,86 %.

7ap. 1-[2-(2,4-Dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín

LC/MS (m/z) 425 (MH⁺), Rt = 2,17 (spôsob C), čistota 93,15 %.

7aq. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-*m*-tolylsulfanylpropyl)piperazín

LC/MS (m/z) 385 (MH⁺), Rt = 2,05 (spôsob C), čistota 75,1 %.

7ar. 1-[4-(2,4-Dichlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 453 (MH⁺), Rt = 2,37 (spôsob C), čistota 73,44 %.

7as. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 385 (MH⁺), Rt = 2,09 (spôsob C), čistota 96,15 %.

7at. 1-[2-(2,5-Dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 425 (MH⁺), Rt = 2,11 (spôsob C), čistota 96,58 %.

7au. 1-[2-(3-Chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 391 (MH⁺), Rt = 1,99 (spôsob C), čistota 95,76 %.

7av. 1-[2-(2-Chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín

LC/MS (m/z) 391 (MH⁺), Rt = 1,92 (spôsob C), čistota 97,93 %.

7aw. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín

LC/MS (m/z) 375 (MH⁺), Rt = 1,82 (spôsob C), čistota 94,32 %.

7ax. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 399 (MH⁺), Rt = 2,17 (spôsob C), čistota 83,64 %.

7ay. 1-[3-(2,5-Dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 439 (MH⁺), Rt = 2,19 (spôsob C), čistota 89,61 %.

7az. 1-[3-(3-Chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 405 (MH⁺), Rt = 2,09 (spôsob C), čistota 87,22 %.

7ba. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 389 (MH⁺), Rt = 1,91 (spôsob C), čistota 85,93 %.

7bb. 3-Chlór-4-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy}-benzonitril

LC/MS (m/z) 428 (MH⁺), Rt = 1,95 (spôsob C), čistota 76,61 %.

7bc. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(4-*o*-tolyl-sulfanylbutyl)piperazín

LC/MS (m/z) 399 (MH⁺), Rt = 2,13 (spôsob C), čistota 72,93 %.

7bd. 1-[4-(2,5-Dichlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 453 (MH⁺), Rt = 2,31 (spôsob C), čistota 77,14 %.

7be. 1-[4-(2-Chlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 419 (MH⁺), Rt = 2,14 (spôsob C), čistota 75,5 %.

7bf. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín

LC/MS (m/z) 403 (MH⁺), Rt = 2,03 (spôsob C), čistota 74,97 %.

7bg. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(3,4-dimetoxy-fenylsulfanyl)etyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 417 (MH⁺), Rt = 1,7 (spôsob D), čistota 89,79 %.

7bh. 3-{4-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy} benzonitril

LC/MS (m/z) 394 (MH⁺), Rt = 1,85 (spôsob D), čistota 75,52 %.

7bi. 1-[4-(2-Chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín

LC/MS (m/z) 437 (MH⁺), Rt = 2,23 (spôsob D), čistota 86,05 %.

7bj. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetoxy-fenylsulfanyl)-propyl]piperazín

LC/MS (m/z) 455 (MH⁺), Rt = 2,29 (spôsob D), čistota 86,83 %.

7bk. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,5-dimetoxy-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 431 (MH⁺), Rt = 1,9 (spôsob D), čistota 74,89 %.

7bl. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(3-bróm-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 449 (MH⁺), Rt = 2,13 (spôsob D), čistota 88,56 %.

7bm. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-metoxy-fenylsulfanyl)butyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 415 (MH⁺), Rt = 1,94 (spôsob C), čistota 94,04 %.

7bn. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-izopropyl-fenylsulfanyl)butyl]-piperazín

LC/MS (m/z) 427 (MH⁺), Rt = 2,39 (spôsob C), čistota 73,56 %.

7bo. 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-o-tolylsulfanyletyl)piperazín
LC/MS (m/z) 371 (MH⁺), Rt = 1,92 (spôsob C), čistota 93,93 %.

7bp. 1-[4-(2-Allyl-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín
LC/MS (m/z) 409 (MH⁺), Rt = 2,26 (spôsob C), čistota 91,57 %.

Farmakologické testy

Afinita zlúčenín podľa vynálezu k 5-HT_{1A} receptorom sa určila meraním inhibície viazania rádioaktívneho ligandu na 5-HT_{1A} receptory ako je opísané v nasledujúcom teste:

Inhibícia viazania ³H-5-CT na ľudské 5-HT_{1A} receptory

Týmto spôsobom sa určila, pomocou liečiv, *in vitro* inhibícia viazania 5-HT_{1A} agonistu ³H-5-karboxamidotryptamínu (³H-5-CT) na klonované ľudské 5-HT_{1A} receptory stabilne exprimované v transfekovaných HeLa bunkách (HA7) (Fargin, A. a ďalší, J. Biol. Chem., 1989, 264, 14848). Test sa uskutočnil ako modifikácia spôsobu opísaného v Harrington, M. A. a ďalší, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1098. Ľudské 5-HT_{1A} receptory (40 µg bunkového homogenátu) sa inkubovali 15 minút pri teplote 37 °C v 50 mM Tris pufrí pri pH 7,7 v prítomnosti ³H-5-CT. Nešpecifické viazanie sa určilo zahrnutím 10 µM metergolínu. Reakcia sa ukončila rýchlou filtráciou cez filtre Unifilter GF/B na zariadení Tomtec Cell Harvester. Filtre sa vyhodnocovali v zariadení Packard Top Counter. Získané výsledky sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa testovali aj na afinitu k dopamínovým D₄ receptorom v nasledujúcom teste.

Inhibícia viazania ³H-YM-09151-2 na ľudské dopamínové D₄ receptory

Týmto spôsobom sa inhibícia pomocou viazania [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) na membrány ľudských klonovaných dopamínových D_{4,2} receptorov exprimovaných v CHO bunkách určila *in vitro*. Spôsob je modifikovaný z NEN Life Science Products, Inc., technické údaje potvrdené PC 2533-10/96.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1 ako IC₅₀ hodnoty.

Tabuľka 1 - Väzobné údaje

Zlúčenina č.	Inhibícia ³ H-5-CT viazania IC ₅₀ (nM) alebo % inhibície pri 100 nM	Inhibícia ³ H-YM-09151-2 viazania IC ₅₀ (nM) alebo % inhibície pri 50 nM	Zlúčenina č.	Inhibícia ³ H-5-CT viazania IC ₅₀ (nM) alebo % inhibície pri 100 nM	Inhibícia ³ H-YM-09151-2 viazania IC ₅₀ (nM) alebo % inhibície pri 50 nM
1a	10,0	1,1	5ci	3,5	2,0
1b	1,1	5,9	5cj	93%	59,0
1c	2,0	13	5ck	180	77%
1d	5,3	3,0	5cl	83%	42%
1e	4,5	1,3	6a	120	6,9
2a	4,4	4,0	6b	230	10
2b	15,0	12,0	6c	68	13
2c	4,0	1,2	7aa	78%	84%
2d	15,0	1,7	7ab	86%	91%
2e	3,0	5,4	7ac	96%	96%
3a	76,0	5,4	7ad	21	91%
3b	97,0	4,3	7ae	82%	75%
3c	11,0	35	7af	99%	91%
3d	31,0	11	7ag	79%	88%
4a	2,8	1,3	7ah	1,6	87%
5aa	4,9	0,53	7ai	90%	82%
5ab	1,9	2,1	7aj	99%	84%
5ac	2,4	1,4	7ak	93%	98%
5ad	15,0	6,6	7al	98%	97%
5ag	7,4	3,1	7am	100%	99%
5ai	17,0	2,9	7an	100%	91%
5aj	3,4	13,0	7ao	97%	89%

5ao	3,8	68,0	7ap	91%	78%
5ap	6,2	6,3	7aq	101%	82%
5at	2,2	3,4	7ar	3,8	99%
5au	6,4	7,6	7as	80%	93%
5av	5,1	1,4	7at	88%	92%
5aw	1,7	1,9	7au	84%	87%
5ax	33%	23,0	7av	90%	75%
5ay	14%	12,0	7aw	74%	92%
5az	18%	9,9	7ax	9,2	100%
5bc	53,0	1,9	7ay	2,0	102%
5bd	52,0	6,5	7az	100%	92%
5be	8,0	1,2	7ba	97%	84%
5bf	35,0	3,1	7bb	101%	94%
5bh	1,7	76,0	7bc	82%	96%
5bi	3,5	87,0	7bd	84%	102%
5bk	22,0	11,0	7be	102%	102%
5bl	88,0	26,0	7bf	101%	91%
5bo	1,7	2,4	7bg	81%	64%
5bp	4,8	6,2	7bh	95%	84%
5bq	1,2	2,4	7bi	96%	101%
5bt	8,6	6,3	7bj	106%	92%
5bx	2,2	19,0	7bk	91%	84%
5by	2,5	4,3	7bl	95%	102%
5bz	5,0	10,0	7bm	95%	83%
5cc	9,7	34,0	7bn	93%	93%
5cd	8,8	2,3	7bo	91%	102%
5ce	4,8	16,0	7bp	92%	99%
5cf	4,9	1,4	-	-	-
5cg	1,7	12,0			

Zlúčeniny podľa vynálezu sa testovali z hľadiska účinku na reabsorpciu serotonínu v nasledujúcom teste.

Inhibícia ^3H -5-HT absorpcie do synaptozómov mozgu potkana

Použitím tohto spôsobu sa *in vitro* určila schopnosť liečiva inhibovať akumuláciu ^3H -5-HT do celých synaptozómov mozgu potkana. Test sa uskutočnil ako je opísané v Hyttel, J. *Psychopharmacology* 1978, 60, 13.

Okrem toho sa *in vitro* stanovila 5-HT_{1A} antagonistická aktivita niektorých zlúčenín podľa vynálezu na klonovaných 5-HT_{1A} receptoroch stabilne exprimovaných v transfekovaných HeLa bunkách (HA7). V tomto teste sa stanovila 5-HT_{1A} antagonistická aktivita meraním schopnosti zlúčenín antagonizovať 5-HT_{1A} indukovanú inhibíciu cAMP akumulácie vyvolanej forskolínom. Test sa uskutočnil ako modifikácia spôsobu opísaného v Pauwels, P. J. a ďalší, *Biochem. Pharmacol.* 1993, 45, 375.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa testovali aj na ich afinitu k dopamínovým D₃ receptorom v nasledujúcom teste.

Inhibícia viazania [^3H]-spiperónu na ľudské D₃ receptory

Týmto spôsobom sa, pomocou liečiv, *in vitro* určila inhibícia viazania [^3H]-spiperónu (0,3 nM) na membrány ľudských klonovaných dopamínových D₃ receptorov v CHO-bunkách. Spôsob je modifikovaný z R. G. MacKenzie a ďalší, *Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec.*, 1994, 266, 79 až 85.

Ako je vidieť vyššie, zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú afinitu k 5-HT_{1A} receptorom a k dopamínovým D₄ receptorom. Okrem toho má mnoho zlúčenín podľa vynálezu cennú aktivitu ako inhibítory reabsorpcie serotonínu a/alebo majú účinok na dopamínové D₃ receptory. Preto sa zlúčeniny považujú za užitočné na liečenie psychických a neurologických porúch, ako je uvedené vyššie.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu pripraviť bežnými spôsobmi v danej oblasti techniky. Napríklad: Tablety sa môžu pripraviť zmiešaním aktívnej zložky s bežnými adjuvans a/alebo zriedčovadlami a následne stlačením zmesi v bežnom tabletovacom stroji. Príklady adjuvans alebo zriedčovadiel zahŕňujú: kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu,

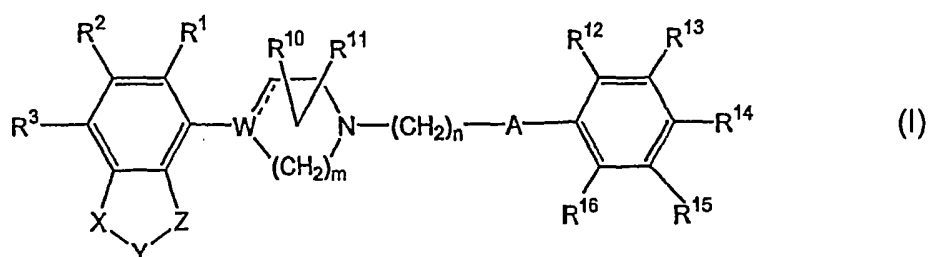
gumy a podobne. Akékoľvek iné adjuvans alebo prídavné látky bežne používané na takéto účely, ako sú napríklad farbivá, dochucovacie látky, konzervačné látky atď. sa môžu použiť pod podmienkou, že sú kompatibilné s aktívnymi zložkami. Roztoky pre injekcie sa môžu pripraviť rozpustením aktívnej zložky a možných prídavných látok v časti roztoku pre injekcie, výhodne sterilnej vode, upravením roztoku za žiadaný objem, sterilizáciou roztoku a plnením do vhodných ampúl alebo liekoviek. Môžu sa pridať akékoľvek vhodné prídavné látky bežne používané v danej oblasti techniky, ako sú tonizačné činidlá, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu alebo tie, ktoré sa spracovali v súlade s týmto vynálezom sa môžu podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov, sirupov, atď., alebo parenterálne vo forme roztokov pre injekcie. Na prípravu takých farmaceutických prostriedkov sa môžu použiť spôsoby dobre známe v danej oblasti techniky a môžu sa použiť akékoľvek farmaceuticky prijateľné nosiče, zriedčovadlá, excipienty, alebo iné prídavné látky bežne použité v danej oblasti techniky.

Bežne sa zlúčeniny podľa vynálezu podávajú v jednotkovej dávkovej forme, ktorá obsahuje uvedené zlúčeniny v množstve približne 0,01 až 1000 mg. Celková denná dávka je bežne v rozmedzí približne 0,05 až 500 mg, a výhodnejšie približne 0,1 až 50 mg aktívnej zlúčeniny podľa vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heteroarylové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená -O-, -S- alebo $-\text{CR}^5\text{R}^4-$; a

Y znamená $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^8\text{R}^9-$ alebo $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$; alebo

X a Y spolu tvoria skupinu $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ alebo $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{CR}^6\text{R}^7-$;

Z znamená -O- alebo -S-;

W znamená N, C alebo CH;

n je 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10;

m je 2 alebo 3;

A znamená -O- alebo -S-;

prerušovaná čiara znamená prípadnú väzbu;

R^1 , R^2 a R^3 sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyltio, hydroxy, formyl, acyl, aminoskupinu, C_{1-6} alkylaminoskupinu, di(C_{1-6} alkyl)aminoskupinu, acylaminoskupinu, C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, C_{1-6} alkylaminokarbonylaminoskupinu a di(C_{1-6} alkyl)aminokarbonylaminoskupinu;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, trifluórmetyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyltio, aminoskupinu, C_{1-6} alkylaminoskupinu, di(C_{1-6} alkyl)aminoskupinu, fenylaminoskupinu alebo fenyl- C_{1-6} alkylaminoskupinu, kde fenylová skupina môže byť substituovaná, acylaminoskupinu, hydroxyskupinu, -SH, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-\text{COOR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{19}$ alebo C_{1-6} alkyl substituovaný

substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej: halogén, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu, di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, acylaminoskupinu, hydroxy, -SH, kyanoskupinu, nitroskupinu, -COOR¹⁸ alebo -SO₂-R¹⁹;

R¹⁸ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl, fenyl alebo fenyl-C₁₋₆alkyl, kde fenylové skupiny môžu byť substituované, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, a

R¹⁹ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, aminoskupinu, C₁₋₆alkylaminoskupinu alebo di(C₁₋₆alkyl)aminoskupinu, fenyl alebo fenyl-C₁₋₆alkyl, kde fenylové skupiny môžu byť substituované;

R¹⁰ a R¹¹ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej vodík a C₁₋₆alkyl; a

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyl, trifluórmetoxy, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, formyl, acyl, aminoskupinu, acylaminoskupinu, C₁₋₆alkoxykarbonylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, C₁₋₆alkylamino-karbonylaminoskupinu a di-(C₁₋₆alkyl)aminokarbonylaminoskupinu a NR²⁰R²¹, kde R²⁰ a R²¹ nezávisle znamenajú vodík, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cykloalkyl alebo fenyl; alebo R²⁰ a R²¹ spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané tvoria 5- alebo 6-členný karbocyklický kruh, ktorý môže obsahovať ešte jeden heteroatóm;

pod podmienkou, že ak X-Y-Z spolu s fenylovým kruhom tvoria benzofuránový alebo benzodioxánový kruh; a A je O, potom aspoň jeden z R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ a R¹⁶ nie je vodík;

ich enantioméry alebo ich zmesi alebo ich adičné soli s kyselinou.

2. Heteroarylové deriváty podľa nároku 1, kde X je -O-, Y je -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-, a Z je -O-.

3. Heteroarylové deriváty podľa nároku 1, kde X je -CR⁴R⁵-, Y je -CR⁶R⁷- a Z je -O-.

4. Heteroarylové deriváty podľa nároku 1, kde X a Y spolu tvoria skupinu -CR⁴=CR⁵- a Z je -S-.

5. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde W je N.
6. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde R^1 , R^2 a R^3 sú vodík.
7. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde A je O.
8. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde A je S.
9. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde n je 2, 3 alebo 4.
10. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} a R^{16} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, kyanoskupinu, C_{1-6} alkylsulfonyl, acyl, nitroskupinu, trifluórmetyl a trifluórmetoxy.
11. Heteroarylové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, kde aspoň jeden z R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} a R^{16} je halogén.
12. Heteroarylové deriváty podľa nároku 11, kde aspoň jeden z R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} a R^{16} je halogén a ostatné substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej: vodík, halogén, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, acyl, nitroskupinu, kyanoskupinu a trifluórmetyl.
13. Heteroarylové deriváty podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej:
1-[3-(2-chlórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(2,6-dichlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-trifluórfenoxy)propyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metoxyfenoxy)propyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-fluór-2-metylfenoxy)propyl]piperazín,

1-[3-(4-chlór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetyl-fenoxy)propyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluórfenoxy)propyl]piperazín,
2-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín-1-yl]-propoxy}-benzonitril,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluórfenoxy)butyl]piperazín,
1-[2-(3,4-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(4-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-[2-bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-[2-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-fenylsulfanyl-propyl)piperazín,
1-[3-(2-bróm-4-fluórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenylsulfanyl)-butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-[3-(2,6-dibróm-4-fluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín,
4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-3,5-dijód-benzo-
nitril,
3,5-di-*terc*-butyl-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]-propoxy}-
benzonitril,

1-[3-(2,6-dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-yl)piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-metánsulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,

1-[3-(bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(bróm-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,

1-[3-(2,6-Dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)propyl]piperazín,

1-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,

1-[3-(2,6-dichlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-6-metyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)-propyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-fenyl-sulfanyl)-propyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-4-[3-(2-chlór-4-fluórfenylsulfanyl)propyl]piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(2-chlór-4-fluór-fenoxy)-butyl]piperazín,

1-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)-butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,

1-[4-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)-butyl]-4-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-metán-sulfonyl-fenoxy)propyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[4-(3-chlór-2-metoxi-fenyl-sulfanyl)butyl]piperazín,

1-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)-propyl]piperazín,

1-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-benzofurán-7-yl)-4-[3-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)-propyl]piperazín,

1-(4-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxy}-3,5-difluór-fenyl)propán-1-ón,

1-[2-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,

1-[3-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)-etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,

1-[4-(2,6-dichlór-4-fluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,

1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]-piperazín,

1-(4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-3,5-difluór-fenyl)propán-1-ón,

1-{4-[4-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)butoxy]-3,5-difluórfenyl} propán-1-ón,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(2,6-dichlór-4-fluór-fenoxy)butyl]piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4,6-tribróm-fenoxy)propyl]piperazín,

1-{4-[3-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-difluórfenyl} propán-1-ón,

3,5-dibróm-4-{3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]propoxy}-benzonitril,

1-[4-(2,6-dibróm-4-fluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,

1-[4-(4-bróm-2,6-difluórfenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,

1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,6-dibróm-4-nitro-fenoxy)propyl]piperazín,

4-[3-(4-benzo[b]tiofén-7-yl-piperazín-1-yl)propoxy]-3,5-dibróm-benzonitril,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[4-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)butyl]piperazín,
1-[3-(2-chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2-chlór-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,
1-[3-(2,4-difluór-fenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(4-bróm-2,6-difluórfenoxy)propyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[2-(2-bróm-4,6-difluór-fenoxy)etyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(2,4-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,
1-benzo[b]tiofén-7-yl-4-[3-(4-bróm-2,6-difluór-fenoxy)propyl]piperazín,
8-{4-[3-(2-chlór-4-fluórfenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-
5-karbonitril,
8-{4-[3-(2,6-dichlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-
karbonitril,
8-{4-[3-(4-fluór-2-metyl-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril,
8-{4-[3-(2-bróm-4-fluór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-
dioxín-5-karbonitril,
8-{4-[3-(2-chlór-fenoxy)propyl]-piperazín-1-yl}-2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioxín-5-
karbonitril,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-fenylsulfanyl-etyl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,6-dimetyl-fenoxy)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2,6-dimetyl-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)etyl]-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenoxy)etyl]-piperazín,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenoxy)etyl]piperazín,
1-[2-(2,3-dichlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[2-(2-alyl-6-chlór-fenoxy)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)propyl]piperazín,

1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-trifluórmetyl-fenylsulfanyl)propyl]-
piperazín,
1-[3-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(3,4-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(3,4-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[4-(2-chlór-5-metyl-fenoxi)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[2-(2,4-dichlórfenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(3-*m*-tolylsulfanylpropyl)piperazín,
1-[4-(2,4-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
1-[2-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[2-(3-chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[2-(2-chlór-fenylsulfanyl)etyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(2-fluór-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-etyl-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
1-[3-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
1-[3-(3-chlór-fenylsulfanyl)propyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2-fluór-fenylsulfanyl)propyl]-piperazín,
3-chlór-4-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxi}benzonitril,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(4-*o*-tolyl-sulfanylbutyl)piperazín,
1-[4-(2,5-dichlórfenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-[4-(2-chlór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-fluór-fenylsulfanyl)butyl]piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[2-(3,4-dimetoxy-fenylsulfanyl)etyl]piperazín,
3-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín-1-yl]butoxi}benzonitril,
1-[4-(2-chlór-4-fluór-fenylsulfanyl)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-
piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(4-trifluórmetoxy-fenylsulfanyl)-propyl]-
piperazín,

1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(2,5-dimetoxy-fenylsulfanyl)propyl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[3-(3-bróm-fenylsulfanyl)propyl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-metoxy-fenylsulfanyl)butyl)-piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-[4-(2-izopropyl-fenylsulfanyl)butyl)piperazín,
1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)-4-(2-o-tolylsulfanyletyl)piperazín,
1-[4-(2-alyf-fenoxy)butyl]-4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-5-yl)piperazín,
alebo ich adičné soli s kyselinami.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje heteroarylový derivát podľa nárokov 1 až 13 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo.

15. Použitie heteroarylových derivátov podľa nárokov 1 až 13 alebo ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou na výrobu lieku na liečenie porúch alebo ochorení, ktoré kladne reagujú na kombinovaný účinok 5-HT_{1A} receptorov a dopamínových D₄ receptorov.

16. Použitie heteroarylových derivátov podľa nárokov 1 až 13 alebo ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou na výrobu lieku na liečenie porúch alebo ochorení, ktoré kladne reagujú na inhibíciu absorpcie serotonínu a antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov.

17. Použitie heteroarylových derivátov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 15 až 16, na výrobu lieku na liečenie afektívnych porúch, ako je napríklad všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia, spoločenská fóbia a poruchy príjmu potravy a neurologické poruchy ako je napríklad psychóza.

18. Heteroarylové deriváty podľa nárokov 1 až 13 alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou na použitie na liečenie porúch alebo ochorení živočícha, vrátane človeka, ktoré kladne reagujú na účinok 5-HT_{1A} a D₄ receptorov.

19. Heteroarylové deriváty podľa nároku 18, kde poruchou alebo chorobou je afektívna porucha ako je všeobecná úzkostná porucha, panika, obsedantno-kompulzívna porucha, depresia, sociálna fóbia a poruchy príjmu potravy, alebo neurologické poruchy ako je psychóza.