

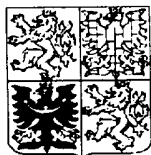
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 143

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1517-95**

(22) Přihlášeno: **08. 12. 93**

(30) Právo přednosti:
09. 12. 92 DK 92/1483

(40) Zveřejněno: **17. 01. 96**
(Věstník č. 1/96)

(47) Uděleno: **14. 11. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DK93/00414**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/13659**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 319/18

C 07 D 307/18

C 07 D 405/12

C 07 D 405/14

C 07 D 417/12

C 07 D 401/12

C 07 D 233/36

C 07 D 409/12

A 61 K 31/495

A 61 K 31/54

(73) Majitel patentu:

H. LUNDBECK A/S, Copenhagen-Valby, DK;

(72) Původce vynálezu:

Moltzen Enjer K., Gentofte, DK;

Perregaard Jens Kristian, Jaegerspris, DK;

Pedersen Henrik, Broenhoej, DK;

(74) Zástupce:

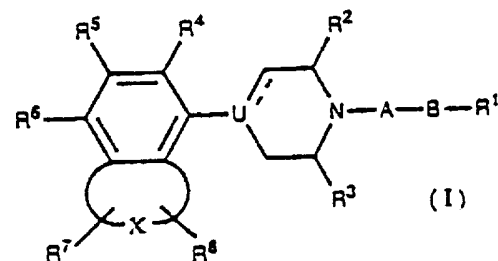
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Kondenzované benzosloučeniny a
farmaceutický prostředek s jejich
obsahem**

(57) Anotace:

Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají specifický význam, jsou látky, které mají serotonergní 5-HT_{1A}-účinnost a je proto možno je použít k léčení různých psychických a neurologických chorob, jako úzkostných stavů, deprese, závislostí, ischemických chorob, kardiovaskulárních onemocnění a senilní demence ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení.



CZ 283 143 B6

Kondenzované benzosloučeniny a farmaceutický prostředek s jejich obsahemOblast techniky

5

Předložený vynález se týká třídy kondenzovaných benzoderivátů, které se potenciálně vážou k 5-HT_{1A} receptoru a mají serotonergní 5-HT_{1A} aktivitu. Tyto kondenzované benzoderiváty jsou proto použitelné při léčbě určitých psychických a neurologických chorob.

10

Dosavadní stav techniky

Ze známého stavu techniky je známo mnoho sloučenin, strukturně podobných sloučeninám podle vynálezu.

15

EP patenty č. 0138280 a 0185429 popisují extrémně širokou třídu piperazinylových sloučenin, majících heteroarylový radikál v poloze 4 a heteroaryl-, aryl- nebo alkylsubstituovanou karbamoylethylovou nebo karbamoylpropylovou skupinu v poloze 1. Uvedené sloučeniny jsou sloučeniny, které snižují krevní tlak centrálním mechanismem. EP 0372657 popisuje podobné deriváty, liší se pouze tím, že mají mírně odlišné substituenty bicyckického heteroarylového radikálu. O těchto posledně uvedených derivátech se uvádí, že vykazují anxiolytický účinek ve zvířecích modelech bez působení na krevní tlak. Jedna ze sloučenin, spadajících do EP patentu č. 0138280, tj. sloučenina 4-fluor-N-[2-(4-(2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-5-yl)-piperazin-1-yl)ethyl]benzamid, která je známa jako flesinoxan, je v poslední době uváděna jako vysoce účinný 5-HT_{1A} agonista, mající antidepresivní a anxiolytické účinky (Schipper a spol., Human Psychopharm., 1991, 6, S53).

20

25

EP patent č. 0364327 popisuje třídu 4-[2-(4-(naftyl- nebo isochinoly)piperazin-1-yl)ethyl]-2-chinolonových derivátů, majících 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorovou aktivitu. O těchto sloučeninách je uváděno, že jsou agonisty, částečně agonisty nebo antagonisty in vivo. EP 0343050 popisuje skupinu 6-fenyl-3-[(4-(naftyl nebo isochinoly)piperazin-1-yl)alkyl(2-4)]-1H,3H-pyrimidin-2,4-dionových sloučenin, o kterých se uvádí, že vykazují 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorovou aktivitu. Opět s ohledem na 5-HT_{1A} receptor se o sloučeninách uvádí, že jsou agonisty, částečně agonisty nebo antagonisty in vivo.

30

35

V mezinárodní patentové publikaci č. WO 92/03426 je popsána třída piperazinylových derivátů, majících naftyl nebo chinolyl v poloze 4 a N-aryl substituovanou karbamoylalkylovou skupinu nebo N-aryl substituovanou ureidoalkylskupinu v poloze 1. Uvedené sloučeniny jsou nárokovány jako vykazující účinnost na různé receptory, včetně 5-HT₂, 5-HT_{1A}, alfa a dopamin receptorů.

40

EP patent č. 0466585 se týká 1-(benzamidoalkyl)-4-(naftyl- nebo chinolyl)piperidinů nebo -tetrahydropiperidinů, majících 5-HT_{1A} receptorovou afinitu a u nichž bylo zjištěno, že vykazují antihypertenzivní účinek u savců.

45

Konečně EP 0490772 A1 popisuje třídu 1,4-disubstituovaných piperazinylových derivátů, vykazujících 5-HT_{1A} antagonistické aktivity. Tyto deriváty mají 5-benzodioxanyl nebo 7-iso-benzofuranylový radikál v poloze 4 a nižší alkylový řetězec substituovaný bicyckickým uhlíkatým kruhovým systémem v poloze 1.

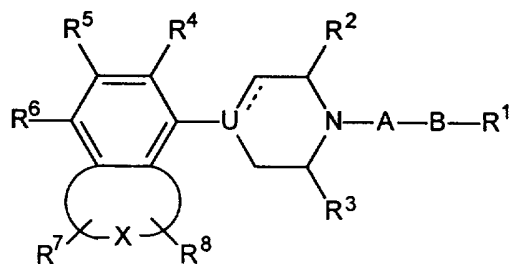
50

Sloučeniny, mající centrální serotonergní 5-HT_{1A} aktivitu, mohou být podle dobře známých a uznávaných farmakologických principů rozděleny na plné agonisty, částečné agonisty a antagonisty.

- 5 Klinické studie známých 5-HT_{1A} parciálních agonistů, jako je např. buspirone (8-[4-[4-pyrimidyl]-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4,5]dekan-7,9-dion, ipsapirone (4,4-dimethyl-1-[4-[4-2-pyrimidyl]-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion) a gepirone (2-[4-[4-pyrimidyl]-1-piperaziny]butyl]-1,2-benzothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid), ukázaly, že 5-HT_{1A} parciální agonisté jsou
 10 použitelní při léčbě úzkostných stavů, jako je generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha a obsesivní kompulzivní porucha (Glitz D.A., Pohl R., Drugs 1991, 41, 11). Preklinické studie naznačují, že plní agonisté jsou také použitelní pro léčbu poruch, spojených s výše uvedenou úzkostí (Schipper, Human Psychopharm., 1991, 6, S53).
- 15 Existuje zde zřejmý, jak klinický, tak preklinický, přínos vlivu 5-HT_{1A} parciálních agonistů v léčbě deprese, jakož i poruch kontroly vznětů a alkoholového abusu (van Hest, Psychopharm., 1992, 107, 474; Schipper a spol., Human Psychopharm., 1991, 6, S53; Cervo a spol., Eur.J.Pharm., 1988, 158, 53; Glitz D.A., Pohl R., Drugs 1991, 41,11).
- 20 5-HT_{1A} agonisté a parciální agonisté vykazují izolaci indukované agrese u samců myší, indikující, že tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčbu agrese (Sánchez a spol., Psychopharmacology, 1993, 110, 53-59).
- Navíc studie z poslední doby také naznačují, že 5-HT_{1A} receptory jsou důležité při serotonergní modulaci haloperidolem indukované katalepsie (Hicks, Life Science 1990, 47, 1609), což potvrzuje, že 5-HT_{1A} agonisté jsou vhodné pro léčbu vedlejších účinků, vyvolaných konvenčními antipsychotickými činidly, jako je např. haloperidol.
- 25 5-HT_{1A} agonisté vykazovaly neuroprotektivní vlastnosti na modelech hlodavců u fokální a globální cerebrální ischemie a mohou být proto použity při léčbě ischemických chorobných stavů (Prehn, Eur.J.Pharm. 1991, 2%03,213).
- 30 Byly uvedeny farmakologické studie, které naznačují, že 5-HT_{1A} antagonisté jsou použitelní při léčbě senilní demence (Bowen a spol., Trends Neur.Sci. 1992, 15,84).
- 35 Jak v modelech na zvířatech, tak v klinických pokusech bylo prokázáno, že 5-HT_{1A} agonisté vykazují antihypertenzní účinky působením na centrální mechanismus (Saxena a Villalón Trends Pharm.Sci. 1990, 11, 95; Gillis a spol., J.Pharm.Exp.Ther. 1989, 248, 851. 5-HT_{1A} ligandy proto mohou být přínosem při léčbě kardiovaskulárních chorob.
- 40 V souladu s tím činidla, působící na 5-HT_{1A} receptor jako agonisté tak antagonisté, se považují za možné pro použití při léčbě takových stavů a jsou proto vysoce žádaní.
- Nyní bylo nalezeno, že sloučeniny z určité třídy kondenzovaných benzoderivatů se vážou k 5-HT_{1A} receptoru s vysokými afinitami. Navíc bylo nalezeno, že sloučeniny pokrývají široký rozsah selektivit pro 5-HT_{1A} receptor vs. dopamin D₂ receptor a alfa₁ adrenoreceptor a široký rozsah účinnosti.

45 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I



(I),

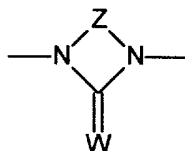
kde

5

A znamená alkýlenovou, alkenylovou nebo alkinýlenovou skupinu vždy o 2 až 6 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nebo cykloalkýlenovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, skupina A je popřípadě substituována fenylovým zbytkem nebo hydroxyskupinou,

10

B znamená polární dvojnásobnou skupinu, zvolenou z SO, SO₂ a skupiny obecného vzorce II



(II),

15

kde

W znamená atom kyslíku nebo síry, a

20

Z znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, v níž $n = 2$ nebo 3 , $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CSCH_2-$ nebo 1,2 fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluor-metylovou skupinou,

25

U znamená N nebo CH a přerušovaná čára znamená případnou vazbu, a v případě, že tuto vazbu znamená, znamená U atom uhlíku,

X se volí ze skupiny 3 až 4-členných skupin

nitrofenyl, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupinu,

R^7 a R^8 nezávisle znamenají atom vodíku nebo halogenu, trifluormethyl, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou hydroxyskupinou, kyanoskupinu, skupinu $-\text{COOR}^9$ nebo skupinu $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, kde R^9 , R^{10} a R^{11} znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

přičemž jakákoliv přítomná fenylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfonyl, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina, jakož i farmaceuticky přijatelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek pro léčení úzkostných poruch, deprese, psychóz, poruch řízení impulzivních stavů, závislosti na alkoholu, ischemické choroby, kardiovaskulárních onemocnění, vedlejších účinků po podání běžných antipsychotických léčiv a senilní demence; prostředek obsahuje alespoň jednu kondenzovanou benzosloučeninu obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou spolu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

V dalším aspektu se vynález týká použití kondenzovaných benzoderivátů, majících výše definovaný obecný vzorec I, nebo jejich adičních solí s kyselinami nebo jejich prekurzorů, pro výrobu farmaceutického přípravku pro léčbu úzkostných stavů, deprese, psychóz, poruch kontroly vznětů, alkoholového abusu, ischemické choroby, kardiovaskulárních chorob, vedlejších účinků, vyvolaných běžnými antipsychotickými látkami, a senilní demence.

O sloučeninách podle vynálezu bylo zjištěno, že vytěsňují tritiový 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT) z 5-HT_{1A} receptorů in vitro a většina sloučenin vykazuje afinitu vyšší než 50 nM. Dále předložené sloučeniny pokrývají široký rozsah selektivit 5-HT_{1A} receptorů ve srovnání s α_1 adrenoreceptory a D_2 receptory. Některé ze sloučenin podle předloženého vynálezu jsou vysoce selektivní pro 5-HT_{1A} receptory, zatímco jiné sloučeniny podle předloženého vynálezu mají afinitu k některým z výše uvedených vazebných míst. Předložené sloučeniny také vykazaly široký rozsah účinností.

Zvláště zajímavá skupina sloučenin vykazuje vysokou afinitu jak k 5-HT_{1A} receptorům, tak D_2 receptorům. Vzhledem k tomu, že D_2 antagonisté jsou účinní při léčbě schizofrenických poruch (viz např. Lowe a spol., Med.Res. Rev., 1988, 8, 475), a protože 5-HT_{1A} agonisté, jak je uvedeno výše, mohou zmírňovat neuroleptiky působené vedlejší účinky, jsou takové sloučeniny vhodné při léčbě schizofrenických poruch.

V souladu s tím jsou sloučeniny podle vynálezu pokládány za použitelné při léčbě úzkostných stavů, deprese, psychóz, poruch ovládnutí vznětů, alkoholového abusu, ischemické choroby, kardiovaskulárních chorob, vedlejších účinků, vyvolaných konvenčními antipsychotickými činidly, a senilní demence.

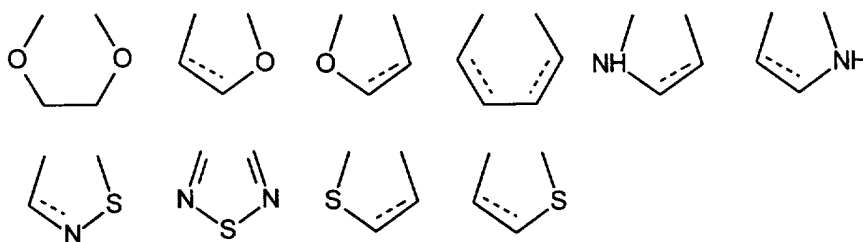
Některé ze sloučenin obecného vzorce I mohou existovat jako optické izomery a tyto optické izomery rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Ve vzorci I je A výhodně 2 až 6ti členná alkylénová skupina.

Výhodně B znamená SO , SO_2 nebo skupinu obecného vzorce II, v níž W znamená atom kyslíku a Z znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde $n = 2$ nebo 3 , $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo 1,2 fenylenovou skupinu,

popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

X je výhodně vybrán ze skupiny, zahrnující dvojnásobné 3 - 4 členné skupiny, zahrnující



5

R^1 je výhodně alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfonyl, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina, cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, adamantyl, fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, popřípadě substituovaný svrchu uvedeným způsobem, nebo naftyl.

10

R^2 a R^3 jsou výhodně oba vodík.

15

R^4 , R^5 a R^6 jsou výhodně nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující vodík nebo halogen.

20

R^7 a R^8 jsou výhodně nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfonyl, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina, skupina $-COOR^9$, kde R^9 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo skupina $-CONH_2$.

25

Adiční soli s kyselinami podle vynálezu jsou farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I, vytvořené s netoxickými kyselinami. Příklady takových organických solí jsou soli, tvořené s kyselinou maleinovou, benzoovou, askorbovou, embonovou, jantarovou, šřavelovou, bis-methylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, aspartovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou a theofylinoctovou, jakož i 8-halogenotheofyliny, například 8-bromtheofylin. Příklady takových anorganických solí jsou soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfamovou, fosforečnou a dusičnou.

35

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být podávány jakýmkoliv vhodným způsobem, například orálně ve formě tablet, kapslí, prášků, sirupů atd., nebo parenterálně ve formě roztoků pro injekce. Pro přípravu takových prostředků mohou být použity postupy, známé v oboru, a mohou být použity jakékoliv farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla, pomocné látky, nebo jiné přísady, obvykle používané v oboru.

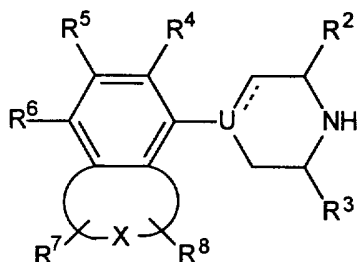
40

Obvykle se sloučeniny podle vynálezu podávají v jednotkové dávkové formě, obsahující uvedené sloučeniny v množství od 0,01 do 50 mg. Celková denní dávka je obvykle v rozmezí od 0,05 do 500 mg a nejvýhodněji 0,1 až 20 mg účinné sloučeniny podle vynálezu.

45

Sloučeniny obecného vzorce I se připraví

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce III



5

(III),

kde R^2 - R^8 , U, X a čárkovaná čára mají dříve definovaný význam, s činidlem obecného vzorce

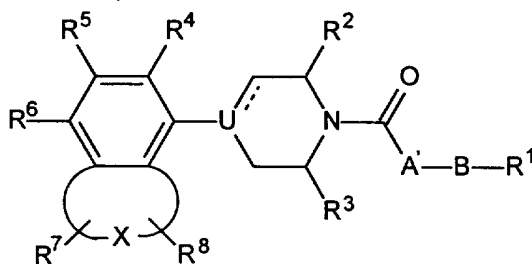
10



kde R^1 , A a B mají dříve definovaný význam a V je vhodná odštěpitelná skupina, jako je halogen, mesylát nebo tosylát;

15

b) redukcí amidového karbonylu sloučeniny vzorce IV



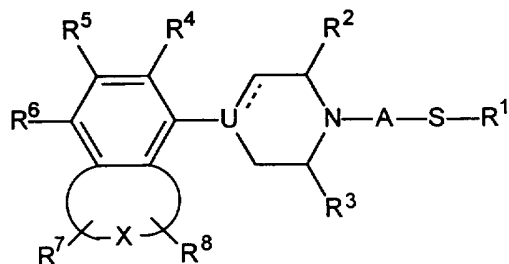
(IV),

20 kde R^1 - R^8 , B, U, X a čárkovaná čára mají dříve definovaný význam a A' znamená takovou skupinu, že $\text{CH}_2\text{-A}'$ je 2 až 6členná rozvětvená nebo přímá alkylénová, alkenylénová nebo alkinylénová skupina, která je popřípadě substituována arylem nebo hydroxylem, jak je zahrnuta v definici A;

25 c) redukční alkyací aminu vzorce II, jak je definován dříve, s aldehydem vzorce $R^1\text{-B-A}'\text{-CHO}$, karboxylovou kyselinou vzorce $R^1\text{-B-A}'\text{-COOH}$ nebo ketonem vzorce $R^1\text{-B-A}''\text{-COA}''$, kde R^1 , A a A' mají dříve definovaný význam a A'' a A''' jsou takové skupiny, že $\text{A}''\text{-CH-A}'''$ je 2 až 6členná rozvětvená nebo přímá alkylénová, alkenylénová nebo alkinylénová skupina, popřípadě substituovaná arylem nebo hydroxylem, jak je zahrnuto v definici A;

30

d) oxidací sulfidového sírového atomu ve sloučenině obecného vzorce V

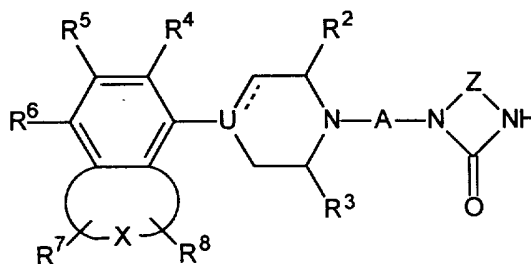


(V),

5 kde R^1 - R^8 , B, U, X a čárkovaná čára mají dříve definovaný význam, na odpovídající sulfoxid nebo sulfon,

10 e) 1,4-adicí aminu obecného vzorce III, jak je definován dříve, k α,β -nenasycené sloučenině vzorce $R^{12}R^{13}C=CR^{14}\cdot B\cdot R^1$, kde R^1 a B mají dříve definovaný význam a R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou takové skupiny, že $R^{12}R^{13}C=CR^{14}$ je 2-členná rozvětvená nebo přímá alkenylenová skupina, popřípadě substituovaná arylem nebo hydroxylem, jak je definováno pro A;

f) redukční alkyací NH skupiny sloučeniny obecného vzorce VI



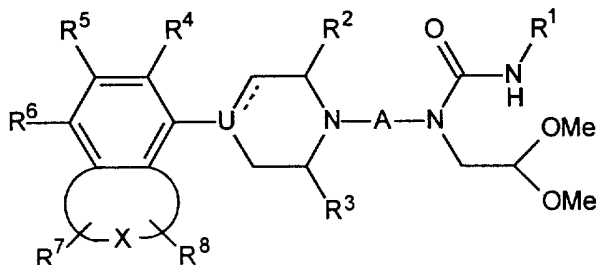
15

(VI),

kde

20 R^2 - R^8 , A, U, X, Z a čárkovaná čára mají dříve definovaný význam, s aldehydem vzorce $R^1\text{-CHO}$, karboxylovou kyselinou vzorce $R^1\text{-COOH}$ nebo ketonem vzorce $R^{1n}\text{-CO-R}^{1m}$, kde R^1 , R^{1n} a R^{1m} jsou takové skupiny, že $R^1\text{-CH}_2$ a $R^{1n}\text{-CH}_2\text{-R}^{1m}$, jsou skupiny, zahrnuté v dřívější definici R^1 ;

g) cyklizací sloučenin obecného vzorce VII



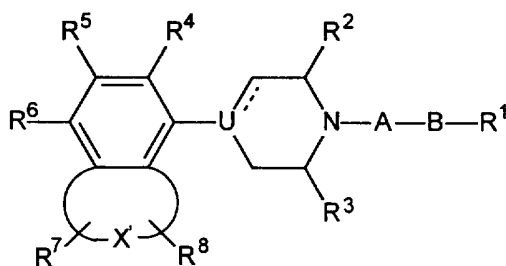
25

(VII),

kde R^1 - R^8 , A, U, X a čárkovaná čára mají dříve definovaný význam;

30

h) arylací NH skupiny sloučeniny obecného vzorce VIII,



(VIII),

5

kde A, B, R¹-R⁸, čárkovaná čára a U mají dříve definovaný význam a X' má význam, uvedený pro X s tou podmínkou, že X' znamená heteroaromatický kruhový systém, obsahující NH-funkčnost, s arylačním činidlem vzorce Ar-hal, kde Ar je aryl, jak je definován dříve, a hal je halogen;

10

i) transformací sloučeniny obecného vzorce I, kde R⁷ nebo R⁸ znamená skupinu -COOR⁹, na odpovídající sloučeninu, kde R⁷ nebo R⁸ znamená skupinu vzorce -CONHR¹⁰R¹¹, kde R⁷-R¹¹ má dříve definovaný význam;

15

j) zpracováním sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém kruhový systém, definovaný v X, zahrnuje jednu nebo více dvojných vazeb, za účelem redukce jedné nebo více uvedených dvojných vazeb za získání odpovídajícího částečně nebo zcela redukovaného kruhového systému;

20

k) redukčním odstraněním jednoho nebo více substituentů R⁴-R⁸ ve sloučenině vzorce I, kde jeden nebo více těchto substituentů je vybráno ze skupiny, zahrnující chlor, brom nebo jod;

25

l) redukcí dvojných vazeb v tetrahydropyridinovém kruhu sloučeniny obecného vzorce I, kde U je C a čárkovaná čára představuje vazbu, za účelem získání odpovídajícího piperidinového derivátu;

a sloučenina obecného vzorce I se izoluje jako volná báze nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

30

Reakce sloučeniny vzorce III metodou a) se obvykle provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je vhodně vroucí alkohol nebo keton, výhodně za přítomnosti báze (uhlíčan draselný nebo triethylamin) při teplotě refluxu;

35

Činidla vzorce R¹-B-A-V, kde B je SO nebo SO₂, se získají oxidací odpovídajících sulfidů metodami v oboru dobře známými. Výchozí sulfidy se připraví standardními metodami z literatury.

40

Činidla vzorce R¹-B-A-V, kde B je SO nebo SO₂, se získají oxidací odpovídajících sulfidů metodami, které jsou v oboru dobře známé. Výchozí sulfidy se připraví standardními metodami, popsanými v literatuře.

45

Ta činidla, kde B představuje skupinu vzorce II, kde Z je -(CH₂)₂- a W je O, se připraví metodou, popsanou v DE-OS č. 2035370. Příprava takových činidel, kde Z je -CH-CH- nebo 1,2-fenylen, je popsána v příkladech 5 a 12-13.

Arylpiperazinové deriváty vzorce III se běžně připraví z odpovídajících arylaminů metodou, popsanou Martinem a spol., J.Med.Chem., 1989, 32, 1052, nebo metodou, popsanou Kruse-em a spol., Rec.Trav.Chim Pays-Bas, 1988, 107, 303.

5 Výchozí arylaminy jsou buď obchodně dostupné, nebo jsou popsány v následující literatuře:

Syntéza 5-amino-1,4-dioxanu je popsána Daukasasem a spol., Zh.Org. Khim., 1967, 3, 1121.

Syntéza 7-amino-2,3-dihydrobenzofuranu je popsána v US pat. přihlášce č. 4302592.

10 Syntéza ethyl-7-amino-2-indolyl-karboxylátu je popsána Scrivenem a spol., J.Chem.Soc. Perkin Trans.I, 1979, 53.

Syntéza 7-aminobenzofuranu je popsána Van Wijngaardenem a spol., J.Med.Chem., 1988, 31, 1934.

Syntéza 7-amino-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuranu je popsána v DE-OS 3526510.

15 Syntéza 7-amino-benzo[b]thiofenu je popsána Boswellem a spol., J.Heterocycl.Chem. 1968, 5,69.

Syntéza 7-aminoindolu je popsána v US pat. přihl. č. 4506078.

Syntéza 7-amino-1,2-benzisothiazolu je popsána Riccim a spol., Ann.Chim. (Rome), 1963, 53, 1860.

Syntéza 4-aminoindolu je popsána Melhado-em a spol., J.Org.Chem., 198348, 5130.

20 4-Aminobenzofuran a ethyl-4-amino-2-benzofuranylkarboxylát se získají běžnou redukcí odpovídajících nitrosloučenin (Andrisano a spol., Gazz.Chim.Ital., 1956, 86, 1257).

7-Amino-2-fenylbenzofuran se získá z kyseliny 2-fenyl-7-benzofuranyl-karboxylové (ev. pat. přihl. č. EP 147044 A2) Curtisovým přesmykem.

25 Substituované deriváty různých kruhových systémů se získají analogickými metodami výše uvedených metod.

Piperidinové a 1,2,5,6-tetrahydropyridinové deriváty vzorce III se připraví známými metodami, např. US pat. č. 2891066; McElvain a spol., J.Amer.Chem.Soc. 1950, 72, 3134, nebo se připraví, jak je popsáno v příkladech 10 a 11.

30 Redukce podle metody b) se výhodně provede v inertním organickém rozpouštědle, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran, za přítomnosti lithialuminiumhydridu při teplotě refluxu.

35 Amidy vzorce IV se běžně připraví zpracováním sloučenin obecného vzorce III se vhodnými chloridy karboxylových kyselin vzorce R^1-B-A^1-COCl za přítomnosti báze (uhlíčitan draselný nebo triethylamin). Chloridy karboxylové kyseliny se připraví standardními metodami.

40 Redukční alkylace aminů vzorce III podle metody c) se provede metodami, známými z klasické literatury (viz příklad 4). Aldehydy, karboxylové kyseliny a ketony vzorců R^1-B-A^1-CHO , R^1-B-A^1-COOH a R^1-B-A^1-CO-A'' se připraví standardními metodami.

45 Oxidace síry podle metody d) se provede aplikací dobře známého oxidačního činidla, například kyseliny m-chlorperbenzoové, peroxidu vodíku nebo peroxymonosíranu draselného. Sulfoxidy se výhodně připraví za použití kyseliny m-chlorperbenzoové standardními metodami. Sulfony se výhodně připraví za použití peroxidu vodíku v ledové kyselině octové podle standardních metod.

50 Sulfidy vzorce V se připraví buď metodou a) za použití činidel vzorce $R^1-S-A-V$, nebo metodou b) za použití sloučenin vzorce IV, kde B je definován jako S, nebo metodou c) za použití aldehydů vzorce R^1-S-A^1-CHO nebo karboxylových kyselin vzorce R^1-S-A^1-COOH , nebo ketonů vzorce $R^1-A-A''-CO-A'''$. Všechna sulfidová činidla se připraví známými metodami.

Přídavek aminů k α,β -nenasyceným sloučeninám podle metody e) se obvykle provede v inertním rozpouštědle, jako je methylenchlorid, při teplotě místnosti. Nenasycené sloučeniny vzorce

$R^{12}R^{13}C=CR^{14}-B-R$ se připraví standardními metodami.

Redukční alkylace podle metody f) se provádí v ledové kyselině octové za použití borohydridu sodného jako redukčního činidla. Výchozí sloučeniny vzorce VI se připraví metodami, analogickými metodě a), b) a c).

Cyklizace podle metody h) se nejvýhodněji provádí použitím dobře známé Ullmannovy reakce. Arylační činidla, Ar-hal, jsou obchodně dostupná a transformace esterů podle metody i) je z literatury dobře známá.

Redukce dvojných vazeb podle metody j) se obvykle provádí katalytickou hydrogenací v alkoholu s platinovým katalyzátorem, nebo zpracováním s kyanoborohydridem sodným v kyselině trifluoroctové (viz příklad 9), nebo hydrogenací s diboranem nebo diboranovým prekurzorem, jako je trimethylaminový nebo dimethylsulfidový komplex, v tetrahydrofuranu nebo dioxanu při teplotě od 0 °C do teploty refluxu s následující kyselé katalyzovanou hydrolyzou boranových derivátů jako meziproductů.

Odstranění halogenových substituentů podle metody k) a redukce dvojně vazby podle metody l) se obvykle provádějí katalytickou hydrogenací v alkoholu za přítomnosti palladiového katalyzátoru, nebo zpracováním s mravenčanem amonným v alkoholu při zvýšené teplotě za přítomnosti palladiového katalyzátoru.

Sloučeniny obecného vzorce I se pak izolují jako volná báze nebo jako její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Příklady provedení vynálezu

V následujícím je vynález blíže ilustrován příklady, které jej však nikterak žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

35 Oxalát

1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(3-cyklohexylsulfonyl-1-propyl)piperazinu, 1a

K suspenzi terc.butoxidu draselného (100 g) v toluenu (600 ml) se po kapkách přidá cyklohexylthiol (100 g). Po půlhodině míchání při teplotě místnosti se po kapkách přidá 3-brom-1-propanol (100 g). Směs se míchá 3 hodiny při 60 °C. Směs se nalije do 2M roztoku hydroxidu sodného (1 l). Fáze se oddělí a organická fáze se promyje 2M hydroxidu sodným (500 ml). Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá bezbarvý olej (120 g) 3-cyklohexylthio-1-propanolu, který je dostatečně čistý pro použití v následujícím stupni.

45 K roztoku 3-cyklohexylthio-1-propanolu (60 g) v ledové kyselině octové (250 ml) se přidá peroxid vodíku (35% ve vodě, 210 ml) při 10 °C a refluxuje se 2 hodiny. Po ochlazení se směs nalije na led s následující extrakcí ethylacetátem (1 l). Organická fáze se promyje několikrát 1M hydroxidem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá olej, který se zpracuje při teplotě refluxu s 1M hydroxidem sodným (600 ml) po 1 h. Extrakcí ethylacetátem, sušením organické fáze nad síranem sodným a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá bezbarvý olej (37 g) 3-cyklohexylsulfonyl-1-propanolu, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

Roztok 3-cyklohexylsulfonyl-1-propanolu (37 g) a triethylaminu (30 ml) v methylenchloridu (40 ml) se zpracuje po kapkách při -5 °C s methansulfonylchloridem (15 ml). Po míchání při

teplotě místnosti se směs promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá viskózní olej (49 g) 3-cyklohexylsulfonyl-1-propylmethansulfonátu.

5 Směs 3-cyklohexylsulfonyl-1-propylmethansulfonátu (8,5 g), 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-piperazinu (5,4 g) a uhličitanu draselného v methylisobutylketonu (200 ml) se refluxuje 20 hodin. Filtrací a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluce ether/methanol/triethylamin= 96:2:2). Titulní sloučenina krystaluje jako oxalátová sůl z acetonu za přídavku kyseliny šťavelové. Výtěžek: 8,1 g, t.t. 162 až 164 °C.

10 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,05-1,45 (m, 6H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 13H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (d, 1H).

Podobným způsobem se připraví:

15

Hydrochlorid

1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(3-fenylsulfonyl-1-propyl)piperazinu, 1b, t.t. 184 až 196 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 2,00-2,20 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 6H), 3,30-3,60 (m, 6H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,00 (b, 2H).

20

Maleát

1-(3-cyklohexylsulfonyl-1-propyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu, 1c, t.t. 166 až 168 °C.

25 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,05-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 4H), 3,00-3,40 (m, 17H), 4,50 (t, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

Maleát

1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-(3-methylsulfonyl-1-propyl)piperazinu, 1d, t.t. 150 až 151 °C.

30 ¹H NMR (δ, DMSO): 2,00-2,20 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 16H), 4,55 (t, 3H), 6,10 (s, 2H), 6,65-6,85 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

Fumarát

1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(3-isopropylsulfonyl-1-propyl)piperazinu, 1e, t.t. 166 až 167 °C.

35 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,25 (d, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 6H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,30 (h, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H).

1-[3-(1-Adamantyl)sulfonyl-1-propyl]-4-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazin, 1f, t.t. 143 až 144 °C.

40 ¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,65-1,85 (m, 6H), 2,00-2,25 (m, 11H), 2,55 (t, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 4H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 2H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,80 (t, 1H).

Příklad 2

45

Hydrochlorid

1-[3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-propyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2a

Směs 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-piperazinu (1,5 g), 1-(3-chlor-1-propyl)-3-fenyl-2-imidazolidinonu (1,4 g), uhličitanu draselného (3 g) a jodidu draselného (0,1 g) v methylisobutylketonu se refluxuje 20 hodin. Po filtraci a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá viskózní olej, který se dělí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluens:ethylacetát/methanol/triethylamin= 15:4:1). Titulní sloučenina se izoluje jako olej, který krystaluje jako hydrochloridová sůl z acetonu přídavkem kyseliny chlorovodíkové. Výtěžek: 1,9 g, t.t. 229-232 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,95-2,15 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,40-3,65 (m, 4H), 3,70-4,00 (m, 4H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,30 (b, 1H).

5 Podobným způsobem se také připraví:

Hydrochlorid

1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-cyklopentyl-2-imidazolidinonu, 2b, t.t. 266-268 °C.

10 ¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,45-1,95 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 8H), 3,60-3,85 (m, 4H), 4,15-4,35 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 12,30 (b, 1HJ).

Hydrochlorid

15 1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2c, t.t. 288 až 290 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 3,00-3,75 (m, 10H), 3,85 (t, 2H), 4,10 -4,35 (m, 4H), 4,50-4,75 (m, 4H), 6,45-6,70 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 10,95 (b, 1H).

Fumarát

20 1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-cyklohexyl-2-imidazolidinonu, 2d, t.t. 103 až 114 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-1,15 (m, 1H), 1,15-1,45 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,4-6,55 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,90 (b, 1H).

25

Hydrochlorid

1-[4-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-3-cyklohexyl-2-imidazolidinonu, 2e, t.t. 212 až 222 °C.

30 ¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-1,15 (m, 1H), 1,15-1,40 (m, 4H), 1,40-1,65 (m, 5H), 1,65-1,85 (m, 4H), 3,00-3,25 (m, 8H), 3,25 (2, 4H), 3,40-3,60 (m, 5H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 8,00 (b, 1H), 11,40 (b, 1H).

Hydrochlorid

35 1-cyklopentyl-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu, 2f, t.t. 212 až 222 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,80 (m, 8H), 3,00-3,80 (m, 18H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 6,65-6,8 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 11,05 (b, 1H).

Hydrochlorid

40 1-[3-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-propyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2g, t.t. 225 až 228 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,95-3,40 (m, 12H), 3,40-3,70 (m, 6H), 3,80 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,20 (b, 1H).

45

Maleát

4-[4-[2-(3-fenylimidazolidin-2-on-1-yl)ethyl]-1-piperazinyl]-1-propyl]-2,1,3-benzothiadiazolu, 2h, t.t. 182 až 183 °C.

50 ¹H NMR (δ, DMSO): 3,20-3,95 (m, 18H), 6,10 (s, 2H), 6,90-7,10 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,55-7,70 (m, 4H).

Fumarát

1-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-(4-fluorfenyl)-2-imidazolidinony, 2i, t.t. 188 až 190 °C.

5 ¹H NMR (δ, DMSO): 2,55-2,70 (m, 6H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,10 (b, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H).

Fumarát

10 ethyl-7-[4-[2-(3-fenyl-2-imidazolidin-2-on-1-yl)ethyl]-1-piperazinyl]-2-indolykarboxylátu, 2j, t.t. 202 až 204 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,35 (t, 3H), 2,70 (t,), 2,75-2,90 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

Fumarát

15 1-[2-[4-(1-naftyl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2k, t.t. 176 až 180 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,65-2,90 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45-7,65 (m, 5H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 1H).

20

Hydrochlorid

1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-ethyl-2-imidazolidinonu, 2l, t.t. 250 až 252 °C.

25 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,05 (t, 3H), 2,95-3,70 (m, 18H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 10,65 (b, 1H).

Hemifumarát

1-[2-[4-benzofuran-7-yl-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2m, t.t. 175 až 176 °C.

30 ¹H NMR (δ, DMSO): 2,60 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,20-3,35 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

Dihydrochlorid

1-[2-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2n, t.t. 220 až 230 °C.

35 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,45 (m, 6H), 3,50-3,75 (m, 8H), 3,85 (t, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

Hydrochlorid

40 1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-isopropyl-2-imidazolidinonu, 2o, t.t. 228 až 230 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,05 (d, 6H), 2,95-3,65 (m, 16H), 3,90 (h, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 10,95 (b, 1H).

45

Dihydrochlorid

1-cyklopentyl-3-[2-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu, 2p, t.t. 185 až 195 °C.

50 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,45 (s, 6H), 1,45-1,75 (m, 8H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,40 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,55-3,70 (m, 4H), 4,00-4,125 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,35 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

Hydrochlorid

1-adamantyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu, 2p, t.t. 246 až 248 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,55-1,65 (m, 6H), 1,90-2,10 (m, 9H), 2,96-3,60 (m, 16H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 10,85 (b, 1H).

Seskvifumarát

1-[2-(4-benzofuran-4-yl-1-piperazinyl)ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2r, t.t. 207 až 209 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 2,65 (t, 2H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 3H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,90 (s, 1H).

Dihydrochlorid

1-[2-(4-benzofuran-4-yl-1-piperazinyl)ethyl]-3-cyklopentyl-2-imidazolidinonu, 2s, t.t. 237 až 239 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,80 (m, 8H), 3,15-3,45 (m, 10H), 3,55 (t, 2H), 3,55-3,75 (m, 4H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,45 (b, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 11,20 (b, 1H).

1-[2-(4-Benzo[b]thiofen-7-yl-1-piperazinyl)ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinon, 2t, t.t. 136 až 138 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 2,70 (t, 2H), 2,70-2,85 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80j (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H), 7,45-7,65 (m, 3H). 2,70

1-Cyklopentyl-3-[2-[4-(7-indolyl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinon, 2u, t.t. 188 až 189 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,40-1,90 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 6H), 4,25 (p, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,40 (b, 1H).

Fumarát

1-[2-[4-(7-indolyl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2v, t.t. 215 až 216 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 2,70 (t, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,35-6,40 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15-7,35 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).

Hydrochlorid

1-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2x, t.t. 237 až 244 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 3,10-3,80 (m, 14H), 3,85 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,25 (b, 1H).

Dihydrochlorid

1-cyklopentyl-3-[2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu, 2y, t.t. 214 až 220 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 1,50-1,80 (m, 8H), 3,20-3,60 (m, 12H), 3,60-3,80 (m, 4H), 3,95-4,20 (m, 1H), 6,60j (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 11,30 (b, 1H).

Dihydrochlorid

1-[2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2z, t.t. 233 až 238 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 3,25-3,50 (m, 8H), 3,60 (t, 2H), 3,60-3,75 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 5,00 (b, 2H), 6,50 (2, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 11,20 (b, 1H).

Hydrochlorid

1-[2-[4-benzo[b]thiofen-1-piperazinyl)ethyl]-3-cyklopentyl-2-imidazolidinonu, 2aa, t.t. 264 až 267 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,20-3,45 (m, 10H), 3,50 (t, 2H), 3,60-3,75 (m, 4H),
5 4,10 (p, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,30 (b, 1H).

Dihydrochlorid

1-cyklohexyl-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-2-imidazolidinonu, 2bb, t.t. 233 až 238 °C,

10 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,20-1,65 (m, 10H), 1,40 (s, 6H), 1,65-1,80 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,00-3,20 (m, 8H), 3,20-3,25 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,60 (b, 1H), 11,30 (b, 1H).

Hydrochlorid

15 ethyl-[4-[4-(2-(3-cyklopentyl-2-imidazolidinon-1-yl)ethyl)-1-piperazinyl]-2-benzofuranyl]-karboxylátu, 2cc, t.t. 188 až 201 °C,

¹H NMR (δ, DMSO): 1,35 (t, 3H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,25-3,75 (m, 16H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,95 (s, 1H).

20 1-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-3-(4-fluorfenyl)-2-imidazolidinon, 2dd, t.t. 158 až 160 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,50 (s, 6H), 1,55-1,65 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

25

Hydrochlorid

1-[2-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-terc.butyl-2-imidazolidinonu, 2ee, t.t. 229 až 231 °C.

30 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,30 (s, 9H), 3,00-3,60 (m, 16H), 4,20-4,30 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

Fumarát

1-[3-[4-(2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-propyl]-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 2ff, t.t. 183 až 185 °C,

35 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,75 (hep, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H).

40 1-Adamantyl-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-2-imidazolidinon, 2 gg, t.t. 125 až 127 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,50 (s, 6H), 1,50-1,55 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 6H), 2,00-2,10 (m, 9H), 2,40 (t, 2H), 2,55-2,65 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 8H), 3,30 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,75 (d, 2H).

Dihydrochlorid

1-[4-[4-(5-chlor-2-fenylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-3-cyklohexyl-2-imidazolidinu, 2hh, t.t. 198 až 200 °C.

45 ¹H NMR (δ, DMSO): 1,00-1,85 (m, 14H), 3,10 (t, 2H), 3,15-3,70 (m, 14H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,65 (b, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,95 (d, 2H).

50

Fumarát

1-[2-[4-(5-chlor-2-fenylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-3-cyklopentyl-2-imidazolidinu, 2ii, t.t. 155 až 157 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,70 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 10H), 4,00-4,15 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,90 (d, 2H).

5 Fumarát

1-[4-[4-(2,3-dimethyl-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperaziny]-1-butyl]-3-(1-naftyl)-2-imidazolidinu, 2jj, t.t. 220 až 221 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,85-8,00 (m, 3H).

Oxalát

1-cyklohexyl-3-[3-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperaziny]-1-propyl]-2-imidazolidinonu, 2kk, t.t. 132 až 134 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,20-3,35 (m, 8H), 3,40 (t, 2H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

Oxalát

1-[6-[4-(5-chlor-2,3-dihydro-3,3-dimethyl)-7-benzofuranyl]-1-piperaziny]-1-hexyl]-3-cyklo-pentyl-2-imidazolidinonu, 2pp, t.t. 125 až 127 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 1,20-1,75 (m, 16H), 2,95 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,10-3,40 (m, 12H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

Oxalát

1-[3-[4-(7-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl)-4-benzofuranyl]-1-piperaziny]-1-propyl]-3-cyklo-hexyl-2-imidazolidinonu, 2qq, t.t. 123 až 133 °C,

¹H NMR (δ, CDCl₃): 0,95-1,50 (m, 5H), 1,45 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,85-3,30 (m, 18H), 3,35-3,50 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

30

Příklad 3

Oxalát

1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(3-cyklohexylthio-1-propyl)piperazin-S-oxidu

35

Roztok 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(3-cyklohexylthio-1-propyl)piperazinu (7 g) v tetrahydro-furanu (70 ml) se ochladí na 0 °C a pak se po částech přidá kyselina m-chlorbenzoová (6,4 g) a udržuje se na teplotě 0 °C. Po 3 hodinách míchání při 0 °C se přidá vodný uhličitan sodný (20% roztok, 100 ml). Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se zahustí ve vakuu a výsledný olej se aplikuje na sloupec silikagelu (eluze: ethylacetát/methanol/diethylamin - 88:8:4). Titulní sloučenina krystaluje jako oxalátová sůl ze směsi acetonu/methanolu po přidavku kyseliny šťavelové. Výtěžek: 1,5 g, t.t. 113 až 115 °C, ¹H NMR (δ DMSO): 1,00-1,50 (m, 6H), 1,55-2,20 (m, 7H), 2,55-2,95 (m, 4H), 2,95-3,35 (m, 8H), 4,15-4,35 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

45

Příklad 4

Hydrochlorid

1-3-4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny-1-propyl]-3-benzyl-2-imidazolidinonu, 4a

50

Roztok 1-3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-propyl]-2-imidazolidinonu (připravený z 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazinu a 1-(3-chlor-1-propyl)-2-imidazolidinonu způsobem,

popsaným v příkladu 2) (2,5 g) a benzaldehydu (2,3 g) v ledové kyselině octové (30 ml) se po částech zpracuje s natriumborohydridem (0,6 g) při udržování teploty na 10 °C. Po 40 minutách míchání při teplotě místnosti se přidá další benzaldehyd (2,3 g) a natriumborohydrid (0,6 g) a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá těžký olej, který se nanese na sloupec silikagelu (eluens: ethylacetát/ethanol/triethylamin= 10:1:1). Titulní sloučenina se izoluje jako viskózní olej, který krystaluje jako hydrochlorid ze směsi aceton/ether po přidavku etherického roztoku suchého HCl. Výtěžek: 2,8 g, t.t. 181 až 191 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,90-2,10 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 10H), 3,30 (t, 2H), 3,35-3,65 (m, 4H), 4,20 (s, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,00 (b, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H).

Podobným způsobem se také připraví:

15 Hydrochlorid

1-[3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-propyl]-3-ethyl-2-imidazolidinonu, 4b, t.t. 240 až 243 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,00 (t, 3H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,95-3,35 (m, 14H), 3,35-3,65 (m, 4H), 4,25 (s, 4H), 6,35 (b, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

20

Hydrochlorid

1-[3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-propyl]-3-cyklohexyl-2-imidazolidinonu, 4c, t.t. 189 až 200 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-1,50 (m, 5H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,90-2,10 (hep, 2H), 3,00-3,35 (m, 12H), 3,35-3,60 (m, 5H), 4,15-4,30 (m, 4H), 6,45 -6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H).

25

Příklad 5

30 Hydrochlorid

1-[3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperaziny]-1-ethyl]-1,3-dihydro-3-(4-fluorfenyl)-2-imidazolidinonu, 5a

35 Roztok 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazinu (11 g) a triethylaminu (7 ml) v N-methyl-2-pyrrolidinonu se po kapkách zpracuje s chloracetonitrilem (4,5 g). Po 2 hodinách míchání při 100 °C se směs nalije na led a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje a zahustí se ve vakuu. Produkt 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-kyanomethylpiperazin, se získá jako olej (17,4 g), který je dostatečně čistý pro použití v následujícím stupni.

40

Suspenze lithiualuminiumchloridu (8,2 g) v suchém etheru (170 ml) se zpracuje po kapkách s roztokem chloridu hlinitého (8,2 g) v etheru (170 ml) za chlazení. Po půl hodině míchání při teplotě místnosti se při 15 °C přikape roztok 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-kyanomethylpiperazinu (9,4 g) v suchém tetrahydrofuranu (250 ml). Po refluxování po 1,5 h se směs ochladí a přikape se konc. roztokem hydroxidu sodného (40 ml). Filtrací a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se rozpustí v methylenchloridu a suší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá 1-(2-amino-1-ethyl)-4-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazin (9,1 g) jako viskózní olej.

50

Směs 1-(2-amino-1-ethyl)-4-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazinu (9,1 g), bromacetaldehyd-dimethylacetátu (6,5 g), jodidu draselného (0,5 g) a uhličitanu draselného (4,8 g) v dioxanu (200 ml) se refluxuje 16 h. Přidá se voda a extrahuje se pak ethylacetátem. Organická fáze se zahustí ve vakuu a získá se olej, který se nanese na sloupec silikagelu (eluens:

ethylacetát/methanol= 1:3). Produkt, 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-[2-(2,2-dimethoxy-1-ethylamino)-1-ethyl]piperazin, se získá jako olej (4,7 g).

5 Roztok 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(2,2-dimethoxy-1-ethylamino)-1-ethyl)piperazinu (2,3 g) a 4-fluorfenylisokyanátu (0,9 g) v methylenchloridu (100 ml) se refluxuje 2 h. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se olej, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluens: ethylacetát/methanol= 3:1). Produkt, 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(2-(N-(2,2-dimethoxy-1-ethyl)-N-(4-fluorofenylaminokarbonyl)-amino)-1-ethyl)piperazin, se získá jako pevná látka (2,5 g).

10 Roztok 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)-4-(2-(N-(2,2-dimethoxy-1-ethyl)-N-(4-fluorofenylaminokarbonyl)-amino)-1-ethyl)piperazinu (2,5 g) a 3M kyseliny chlorovodíkové (2,5 ml) v ethanolu (50 ml) se míchá při teplotě místnosti 72 h. Titulní sloučenina se oddělí filtrací jako hydrochlorid. Výtěžek 1,2 g, t.t. 301 až 305 °C.

15 ¹H NMR (δ, DMSO): 3,00-3,60 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20-4,35 (m, 4H), 6,55 (t, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H).

Podobným způsobem se také připraví

Hydrochlorid

20 1-[3-[4-(1,4-benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-ethyl]-1,3-dihydro-3-fenyl-2-imidazolidinonu, 5b, t.t. 295 až 300 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 3,00-3,60 (m, 10H), 4,05 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 6,50 (t, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,70 (d, 2H).

25

Příklad 6

Maleát

1-(2-cyklohexylsulfonyl-1-ethyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu, 6a

30

Roztok 2-cyklohexylsulfonylethanolu (22 g) a triethylaminu (30 ml) v methylenchloridu (200 ml) se zpracuje po kapkách s roztokem methansulfonylchloridu (15 ml) v methylenchloridu (100 ml) při 10 °C. Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu, získá se produkt, cyklohexylvinylsulfon, jako olej (19 g).

35

Roztok cyklohexylvinylsulfonu (2,4 g) a 1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu (2,5 g) v methylenchloridu (50 ml) se míchá 16 h při teplotě místnosti. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se nanese na sloupec silikagelu (eluens: ethylacetát/methanol/-diethylamin= 97:2:1). Titulní sloučenina se získá jako olej, který krystaluje jako maleátová sůl z acetonu přidávkem kyseliny maleinové. Výtěžek: 3,4 g, t.t. 178 až 179 °C.

40

¹H NMR (δ, DMSO): 1,00-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 3,00-3,35 (m, 13H), 3,45 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H).

45

Příklad 7

Oxalát

50

1-cyklopentyl-3-[2-[4-[1-(4-fluorfenyl)-4-indolyl]-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu, 7a

Směs 2y (1,3 g), 4-fluorjodobenzenu (2,0 g), prášku mědi (0,2 g), uhličitanu draselného (0,8 g) v N-methyl-pyrrolidinonu (20 ml) se udržuje při 170 °C za míchání 5 h. Po ochlazení se reakční

směs odfiltruje a přidá se voda (200 ml) s následující extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml). Odstraněním rozpouštědla ve vakuu a čištěním rychlou chromatografií (silikagel, ethylacetát/triethylamin 95:5) se získá volná báze jako pevná látka (0,8 g). Titulní oxalátová sůl krystaluje přidáním kyseliny šťavelové k ethanolovému roztoku báze.

5 Výtěžek: 0,7 g, t.t. 210 až 212 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,10 (t, 2H), 3,20-3,45 (m, 16H), 4,05-4,15 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,55-7,65 (m, 3H).

10 Příklad 8

Monohydrát hydrochloridu

4-[4-[2-3-cyklopentyl-2-imidazolidinon-1-yl)ethyl]-1-piperaziny]-2-benzofuranylkarboxamidu, 8a.

15

Roztok 2 cm³ (1,0 g) směsi konc. amoniaku (50 ml) a tetrahydrofuranu (25 ml) se udržuje na 50 °C po 48 hodin. Extrakcí etherem (3 x 50 ml), sušením nad síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá volná báze jako olej. Přidáním etherického roztoku HCl k roztoku báze v ethanol/heptanu se získá titulní produkt jako hydrochloridová sůl.

20 Výtěžek: 0,5 g, t.t. 166 až 170 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 1,40-1,75 (m, 8H), 3,20-3,85 (m, 16H), 4,05-4,15 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,65 (b, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (b, 1H), 11,15 (b, 1H).

25 Příklad 9

1-Cyklopentyl-3-[2-[4-(7-indoliny)-1-piperaziny]-ethyl]-2-imidazolidinon, 9a.

30 Roztok 2u (1,3 g) v kyselině trifluoroctové se po částech zpracuje po 3 h s natriumkyanoborohydridem (0,6 g) při teplotě místnosti. Po dalším míchání 0,5 h se směs nalije na led a extrahuje se ethylacetátem (3 x 100 ml). Odstraněním rozpouštědla ve vakuu a čištěním chromatografií (silikagel, ethylacetát/triethylamin 96:4) se získá titulní sloučenina jako krystalický materiál. Výtěžek 0,2 g, t.t. 130 až 132 °C.

35 ¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,40-1,85 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 6H), 3,55 (t, 2H), 4,25 (hep, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H).

Příklad 10

40 Oxalát

1-cyklohexyl-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl]-1-butyl]-2-imidazolidinonu, 10a.

45 Směs 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuranu (25 g), a tetramethylethylendiaminu (46 g) v heptanu (250 ml) se po kapkách zpracuje při teplotě místnosti s 1,6M BuLi v hexanu (250 ml). Po 1,5 h míchání při 30-40 °C se směs ochladí na -40 °C a po kapkách se při -40 °C přidá 1-benzyl-4-piperidin (32 g). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti během 3 hodin a pak se rozloží vodou. Po zahustění reakční směsi ve vakuu se přidá dichlormethan (500 ml) a pak se pomije vodou (3 x 500 ml). Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se čistí rychlou chromatografií (silikagel, heptan/ethylacetát/triethylamin 50:48:2) a získá se olej. 50 Přidáním heptanu se získá produkt 7-(1-benzyl-4-hydroxy-4-piperidiny)-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran jako pevná látka (11 g).

Získaná pevná látka se rozpustí v kyselině trifluoroctové (150 ml) a refluxuje se 1 h. Směs se pak nalije na led a zalkalizuje konc. NaOH. Extrakcí dichlormethanem (3 x 100 ml) a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se nanese na silikagelovou rychlou kolonu (eluent: ethylacetát/heptan/triethylamin 50:48:2) a získá se 7-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran jako olej (5,0 g).

Produkt se rozpustí v trichlorethanu (15 ml) a po kapkách se přidá k ethylchlorformiátu (20 ml) při teplotě refluxu. Po 1 hodině refluxu se těkavé látky odstraní ve vakuu a získá se surový 7-(1-ethoxykarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran jako olej (4,5 g). Surový produkt se rozpustí v ethanolu (50 ml) a přidá se pevný KOH (3 g). Po refluxování po 20 hodin se směs nalije do vody a pak se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se surový 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-(1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-benzofuran jako olej (2,9 g). Surový produkt byl dostatečně čistý pro použití v konečném stupni. Získaný produkt byl alkylován 1-cyklohexyl-3-(4-chlor-1-butyl)-2-imidazolidinonem (4,5 g) podle metody, popsané v příkladu 2, a získala se volná báze titulní sloučeniny jako olej (2,7 g). Oxalátová sůl krystaluje po přidavku kyseliny šťavelové k acetonovému roztoku báze. T.t. 132-135 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-1,80 (m, 14H), 1,40 (s, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 3,00-3,10 (m, 5H), 3,20-3,25 (m, 4H), 3,25-3,35 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,10 (t, 2H).

Příklad 11

Oxalát

1-cyklohexyl-3-[4-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-1-piperidiny]-1-butyl]-2-imidazolidinonu, 1a

Směs 10a, oxalátu (1,0 g) a 5% Pd/C (0,2 g) v ethanolu (20 ml) se udržuje pod atmosférou vodíku při tlaku 4 atm po 36 hodin. Filtrací, odstraněním rozpouštědla ve vakuu a přidavkem acetonu/etheru se získá titulní sloučenina jako krystalická pevná látka. Výtěžek: 0,5 g, t.t. 150-154 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-2,05 (m, 18H), 1,40 (s, 6H), 2,80-3,10 (m, 8H), 3,15-3,25 (m, 4H), 3,35-3,50 (m, 3H), 6,75 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Příklad 12

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-(4-fluorofenyl)-2(3H)-benzimidazolón, 12a

Směs 1-(2-hydroxyetyl)benzimidazolónu (J.Davoll, J.Chem.Soc., 1960, 308) (9 g), 4-fluorjodobenzenu (23 g), uhličitanu draselného (8,0 g), jodidu měďného (1 g) a oxidu zinečnatého (0,5 g) v N-methyl-2(3H)-pyrrolidinonu (100 ml) se udržuje při 155 °C po 4,5 hodiny. Po ochlazení se přidá voda (500 ml) a pak se provede extrakce ethylacetátem (3 x 200 ml). Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se čistí chromatografií (silikagel, ethylacetát) a získá se 1-(4-fluorofenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2(3H)-benzimidazolónu (2 g) jako pevná látka, t.t. 124 až 126 °C.

Olej se rozpustí v dichlormethanu (60 ml) a přidá se thionylchlorid (10 ml) a dimethylformamid (0,5 ml) a pak se refluxuje 16 hodin. Odstraněním těkavých látek ve vakuu se získá 1-(2-chloroethyl)-3-(4-fluorofenyl)-2(3H)-benzimidazolón (2 g) jako olej.

Získaný chlorid se zpracuje s 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazinem (2,4 g) podle metody, popsané v příkladu 2, a získá se titulní sloučenina jako krystalický materiál. Výtěžek: 1,7 g, t.t. 161 až 162 °C.

¹H NMR (δ, CDCl₃): 2,55-2,65 (m, 4H), ,70 (t, 2H), 2,85-2,95 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,15-4,25 (m, 4H), 6,35-6,50 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,95-7,20 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H).

Příklad 13

1-[4-[4-(1,4-Benzodioxan-5-yl)-1-piperazinyl]-1-butyl]-3-(4-fluorofenyl)-2(3H)-benzimidazolón, 13a

Roztok 1-(4-fluorofenyl)-3-(1-propen-2-yl)-2(3H)-benzimidazolónu (přípraven arylací 1-(1-propen-2-yl)-2(3H)-benzimidazolónu (J.Davoll, J.Chem.Soc., 1960, 308) podle metody, popsané v příkladu 12), (5 g) v ethanolu (100 ml) se zpracuje s konc. kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) při teplotě místnosti. Po 1,5 h míchání se přidá voda (150 ml). Výsledná sraženina se oddělí filtrací a suší. Výtěžek: 4 g 1-(4-fluorofenyl)-2(3H)-benzimidazolónu, t.t. 209-210 °C.

4 g produktu se rozpustí v tetrahydrofuranu (100 ml) s následujícím přídavkem terc.butoxidu draselného (3,0 g) během 5-10 minut. Po 10 minutách míchání se přidá 1,4-dibrombutan (15 ml) a pak následuje zahřívání na 50 °C. Po filtraci a odstranění rozpouštědla se zbylý olej čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, heptan, heptan/ethylacetát 1:1). Produkt, 1-(4-brom-1-butyl)-3-(4-fluorofenyl)-2-imidazolidinón, (5,0 g) se získá jako olej.

Zpracováním oleje (2,5 g) s 1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazinem (2,5 g) způsobem, popsaným v příkladu 2, se získá titulní sloučenina jako krystalický materiál. Výtěžek: 1,9 g, t.t. 145-147 °C. ¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,55-1,75 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,00-3,15 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,20-4,40 (m, 4H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,00-7,30 (m, 6H), 7,45-7,55 (m, 2H).

Příklad 14

Oxalát
1-cyklopentyl-3-[2-[4-(2-fenylbenzofuran-7-yl)-1-piperazinyl]-ethyl]-2-imidazolidinónu, 14a

Směs oleje 2ii (1,1 g), 5% Pd/C, ledové kyseliny octové (2 ml) a ethanolu (100 ml) se udržuje pod atmosférou vodíku při 4 atm tlaku po 72 hodin. Filtrací a odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá olej, který se rozpustí v ethylacetátu (15 ml). Přídavkem kyseliny šťavelové se získá titulní sloučenina. Výtěžek: 0,5 mg, t.t. 182-183 °C.

¹H NMR (δ, DMSO): 0,95-1,80 (m, 8H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 8H), 3,40-3,60 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,95 (d, 2H).

Oxalát
1-cyklopentyl-3-[2-[4-(2,3-dihydro-3,3-dimethyl-7-benzofuranyl)-1-piperazinyl]ethyl]-2-imidazolidinónu, 14b, t.t. 94-98 °C.

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 1,40-1,75 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,05-3,35 (m, 12H), 3,40 (t, 2H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H).

Oxalát
1-cyklopentyl-3-[6-[4-(2,3-dihydro-3,3-dimethyl-7-benzofuranyl)-1-piperazinyl]-1-hexyl]-2-imidazolidinónu, 14c, t.t. 128-31 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 (s, 6H), 1,20-1,75 (m, 16H), 2,95-3,10 (m, 4H), 3,15-3,40 (m, 12H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H).

Oxalát

5 1-cyklohexyl-3-[3-[4-(2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4-benzofuranyl)-1-piperazinyl]-1-propyl]-2-imidazolidinonu, 14d, t.t. 181-183 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,95-1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,00-3,30 (m, 14H), 3,40-3,55 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,00 (t, 1H).

10 Farmakologie

Sloučeniny vzorce I byly testovány známými a spolehlivými farmakologickými metodami pro stanovení afinity k 5-HT_{1A} receptoru a pro stanovení účinnosti sloučenin s ohledem na uvedený receptor. Testy byly provedeny, jak je popsáno dále.

15

Inhibice ^3H -8-OH-DPAT vazby k serotonin 5-HT_{1A} receptorům v krysím mozku in vitro

20

Touto metodou se stanoví in vitro inhibice vazby 5-HT_{1A} agonisty ^3H -8-OH-DPAT (1 nm) léčivem k 5-HT_{1A} receptorům v membránách z krysího mozku bez cerebella. V souladu s tím je to test afinity pro 5-HT_{1A} receptor. Zkouška se provádí, jak popisuje Hyttel a spol., Drug Dev.Res. 1988, 15, 389-404.

Antagonismus vlastností diskriminativního stimulu, indukovaného 8-OH-DPAT u krys

25

Tento test se používá pro stanovení 5-HT_{1A} receptor antagonistického účinku testované sloučeniny in vivo. Podobná metoda je popsána Tricklebankem M.D., a spol., Eur.J.Pharmacol, 1987, 133, 47-56; Arnt, J.Pharmacology and Toxicology, 1989, 64, 165.

Postup

30

Samci krys Wistar byli trénováni na rozlišení mezi 8-OH-DPAT (0,4 mg/kg i.p., 15 minut před ošetřením) a fyziologickým salinickým roztokem ve zkušebních boxech, opatřených dvěma citlivými pákami. Mezi pákami je umístěna lžička, ve které je jako odměna voda (0,1 ml). Krysy byly zbaveny vody na alespoň 24 h a pracuje se podle pevně stanoveného (FR) řádu (konečný FR= 32).

35

Po podání 8-OH-DPAT se dosáhne odměny pouze u označené páky (léčivo), zatímco odměna na opačné páce není. Po podání salinického roztoku se dosáhne odměny na opačné páce, než je léčivo. Pokusy s léčivem a salinickým roztokem se mezi dny náhodně mění, úroveň přesnosti rozlišení je vyjádřena jako procento odpovědí na léčivo a je vypočtena jako počet správných odpovědí x 100, děleno součtem správných a nesprávných odpovědí před první odměnou. Doba do první odměny se také zaznamenává měřením doby reakce. Když se dosáhne stabilní přesnosti (průměr správných odpovědí = 90 %; jednotlivé krysy alespoň 75 % správné odpovědi), je pokus zařazen mezi tréninkové dny. Testovaná sloučenina je injektována s.c. nebo p.o. ve vhodném čase před 8-OH-DPAT a test začne 15 minut po injekci 8-OH-DPAT. Test je ukončen, když jsou všechny ze 32 odpovědí provedeny buď na páce, nebo po uplynutí 32 minut. Nepodává se žádná odměna a krysám je podáván dostatek vody po 20-30 minut po testu. Účinky jsou vyjádřeny jako procenta inhibice léčiva. Pouze výsledky krys, majících alespoň 10 odezvy na jedné páce, jsou zahrnuty v hodnotách pro analýzu. Dále jsou zahrnuty testy, ve kterých odpovídá alespoň polovina krys.

50

Procenta inhibice léčivové odezvy, získaná pro každou dávku testované sloučeniny, se použijí pro výpočet ED_{50} hodnot log-probit analýzou.

Zobecnění vlastnosti diskriminativního stimulu indukovaného 8-OH-DPAT u kryš

5 Tento test se použije pro stanovení 5-HT_{1A} receptor agonistického účinku testované sloučeniny in vivo. Podobná metoda je popsána Tricklebankem M.D., supra; Arntem J., Pharmacology and Toxicology, 1989, 64, 165.

Postup

10 Postup je stejný, jak byl popsán pro test antagonismu, popsáný výše, s tou výjimkou, že testovaná sloučenina je nahrazena 8-OH-DPAT a injektována s.c. obvykle 30 min nebo 45 min před začátkem testu.

15 Procenta léčivové odezvy, získaná pro každou dávku testované sloučeniny, se použijí pro výpočet ED₅₀ hodnot log-probit analýzou.

Inhibice 5-MeO-DMT-indukovaného 5-HT syndromu u kryš

20 Takzvaný 5-HT syndrom je charakterizován určitým chováním, které je vyvoláno 5-HT agonisty s účinkem na 5-HT, možná 5-HT_{1A} receptory (Smith L.M. a Peroutka S.J., Pharmacol.Biochem.and Behaviour, 1986, 24, 1513; Tricklebank M. a spol., Eur.J.Pharmacol 1985, 117, 15). Tento test je test pro stanovení antagonistického účinku testované sloučeniny na 5-HT_{1A} receptory in vivo měřením schopnosti inhibovat 5-MeO-DMT indukovaný 5-HT syndrom.

25 Postup

Samci kryš Wistar (Mol:Wist) o hmotnosti 170-240 se použijí pro test. Testovaná substance je injektována s.c. před 5-MeO-DMT 5 mg/kg s.c. Čtyři kryšy se použijí pro každou dávku. Kontrolní skupina, předem ošetřená salinickým roztokem, je zahrnuta v každém dnu testu. 30 O 10,15 a 20 min později se hodnotí kryšy na přítomnost serotonin (5-HT) syndromu. Zaznamenávají se následující symptomy: 1) pohyb předních tlapek ("hraní na klavír"), 2) pohyb hlavou a 3) abdukce zadních noh. Dále je zaznamenávána pohyblivost po ploše. Každá část syndromu je hodnocena následovně: významný vliv (hodnocení 2), slabý syndrom (hodnocení 1) a žádný vliv (hodnocení 0). Sčítána jsou hodnocení tří pozorovacích period. Maximální možné 35 hodnocení pro čtyři kryšy je 24. Vliv testované substance je vyjádřen jako procento inhibice vzhledem ke kontrolní skupině.

Procenta inhibice syndromu hraní na klavír se použijí jako odezva a hodnota ED₅₀ se vypočte log-probit analýzou.

40

Výsledky testu jsou uvedeny v tabulkách 1-3:

45

50

Tabulka 1: ^3H 8-OH-DPAT vazebné hodnoty (IC_{50} hodnoty v nM)

Sl. č.	IC_{50}	sl. č.	IC_{50}
1a	2,6	2ee	43
1b	7,8	2ff	6,6
1c	2,6	2gg	2,8
1d	190	2hh	130
1e	23	2ii	300
1f	1,1	2jj	1,1
2a	16	2kk	5,7
2b	18	2ll	10
2c	13	2mm	1,7
2d	17	2nn	5,4
2e	0,45	2oo	44
2f	54	2pp	20
2g	37	2qq	300
2h	28	3a	1,8
2i	30	4a	18
2j	53	4b	40
2k	15	4c	19
2l	72	5a	11
2m	12	5b	12
2n	3,2	6a	220
2o	51	7a	5100
2p	3,7	8a	3,9
2q	13	9a	230
2r	23	10a	1,2
2s	32	11a	3,5
2t	15	12a	36
2u	110	13a	22
2v	71	14a	9,7
2x	75	14b	38
2y	28	14c	7,5
2y	34	14d	22
2aa	11	bupiron	41
2bb	0,92	gepiron	310
2cc	83	ipsapiron	17
2dd	0,5	flesinoxan	4

5 Jak je zřejmé z tabulky 1, většina sloučenin podle předloženého vynálezu se váže k 5-HT_{1A} receptoru s afinitami, srovnatelnými s referenčními sloučeninami, jako je bupiron, gepiron a flexinoxan.

10

15

Tabulka 2: 8-OH-DPAT vjemová data (ED₅₀ hodnoty v µmol/kg, s.c.)

Sloučenina č.	antagonismus	agonismus
1a	>0,62	0,034
1b	NT	0,099
1c	NT	0,069
1e	>10	viz pozn. a)
1f	NT	0,052
2a	>11	3,1
2b	2,7	>11
2c	>2,6	0,76
2d	6,3	viz pozn. b)
2e	6,1	viz pozn. c)
2f	NT	40
2g	>	1,6
2m	NT	2,3
2n	NT	0,13
2o	23	27
2p	NT	1,1
2y	1,9	NT
2bb	NT	0,036
3a	NT	0,020
5a	NT	1,8
bupiron	NT	0,62
gepiron	NT	0,81
ipsapiron	NT	1,6
flesinoxan	NT	0,38

pozn. a): částečný agonista, 30-75% odezva při 0,04-10 µmol/kg,

5 pozn. b): částečný agonista, 30-50% odezva při 0,08-19 µmol/kg,

pozn. c): částečný agonista, 20-60% odezva při 0,6-2,4 µmol/kg.

Jak je zřejmé z tabulky 2, sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují jak agonisty, tak
antagonisty, stanoveno na 8-OH-DPSAT vjemovém modelu.

10

Tabulka 3: Inhibice 5-MeO-DMT indukovaného syndromu (ED₃₀ hodnoty v µmol/kg, s.c.)

Sloučenina č.	ED ₃₀
1a	2,3
1b	9,5
1c	12
1e	5,1
1f	0,47
2a	6,6
2b	8,9
2c	15
2d	10
2e	4,7

Tabulka 3 (pokračování)

Sloučenina č.	ED ₅₀
2f	28
2g	10
2o	9,0
2p	4,2
2y	2,7
2bb	0,78
3a	5,2
5a	12
buspiron	4,3
gepiron	32
ipsapiron	26
flesinoxan	>44

5 Z tabulky 3 je zřejmé, že sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou antagonisty v 5-MeOH-DMT inhibičním testu.

10 Dále byly sloučeniny podle vynálezu testovány s ohledem na afinitu α adrenoceptorů a na dopamin D₂ receptor stanovením jejich schopnosti inhibovat vazbu ³H-prazosinu k α_1 adrenoceptorům (Hyttel, J. a spol., J.Neurochem., 1985, 44, 1615; Skarsfeldt T. a spol., Eur.J.Pharmacol., 1986, 125, 323), a vazby ³H-spiroperidolu k D₂ receptorům (Hyttel a spol. J.Neurochem., 1985, 44, 1615).

15 Některé ze sloučenin podle předloženého vynálezu vykazují vysokou selektivitu pro 5-HT_{1A} receptor, zatímco jiné ze sloučenin podle vynálezu vykazují směsný vazebný profil. Určitá třída sloučenin v rozsahu vynálezu vykazuje vysokou afinitu jak k 5-HT_{1A} receptorům, tak D₂ receptorům. Všechny uvedené typy sloučenin jsou přínosem pro léčbu různých chorob.

20 Jak je z výše uvedených tabulek 1, 2 a 3 zřejmé, mají sloučeniny podle předloženého vynálezu vysoké afinity k 5-HT_{1A} receptoru. Dále je zřejmé, že tato série zahrnuje sloučeniny, působící jako částeční agonisté se střední až nízkou účinností. Zejména je třeba poznamenat, že některé ze sloučenin vykazují antagonistické působení v 5-MeO-DMT testu a velmi nízké účinnosti v 8-OH-DPAT vjemovém testu. Navíc některé ze sloučenin vykazují afinitu jak k 5-HT_{1A} a dopamin D₂ receptorům, a vykazují vysokou účinnost v 8-OH-DPAT vjemovém testu.

25 Příklady přípravků

30 Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být připraveny metodami, které jsou známé v oboru. Například: Tablety mohou být připraveny smísením účinné složky s obvyklými přísadami a/nebo ředidly a následným slisováním směsi v obvyklém tabletovacím zařízení. Příklady přísad nebo ředidel zahrnují: kukuřičný škrob, bramborový škrob, talek, stearat hořečnatý, želatinu, laktózu, gumy a podobně. Mohou být použity i jiné přísady nebo aditiva pro takové účely, jako je barvení, ochucování, ochrana atd. s tou podmínkou, že jsou kompatibilní s účinnými složkami.

35 Roztoky pro injekce mohou být připraveny rozpuštěním účinné složky a možných aditiv v části rozpouštědla pro injekce, výhodně sterilní vodě, úpravou roztoku na požadovaný objem, sterilizací roztoku a naplněním do vhodných ampulek nebo lahvíček. Je možno přidat jakákoliv vhodná aditiva, běžně používaná v oboru, jako jsou činidla pro tonicitu, ochranné látky, anti-oxidanty atd. Typické příklady návodů pro přípravky podle vynálezu jsou následující:

1) Tablety, obsahující 5,0 mg sloučeniny 1a, vypočteno jako volná báze:

	sloučenina 1a	5,0 mg
5	laktóza	60 mg
	kukuřičný škrob	30 mg
	hydroxypropylcelulóza	2,4 mg
	mikrokystalická celulóza	19,2 mg
	natriumkroskarmelóza typ A	2,4 mg
10	stearát hořečnatý	0,84 mg

2) Tablety, obsahující 0,5 mg sloučeniny 1f, vypočteno jako volná báze:

	sloučenina 1f	0,5 mg
15	laktóza	46,9 mg
	kukuřičný škrob	23,5 mg
	povidone	1,8 mg
	mikrokystalická celulóza	14,4 mg
	natriumkroskarmelóza typ A	1,8 mg
20	stearát hořečnatý	0,63 mg

3) Sirup, obsahující na mililitr:

	sloučenina 2bb	2,5 mg
25	sorbitol	500 mg
	hydroxypropylcelulóza	15 mg
	glycerol	50 mg
	methylparaben	1 mg
	propylparaben	0,1 mg
30	ethanol	0,005 ml
	příchuť	0,05 mg
	sodná sůl sacharinu	0,5 mg
	voda	do 1 ml

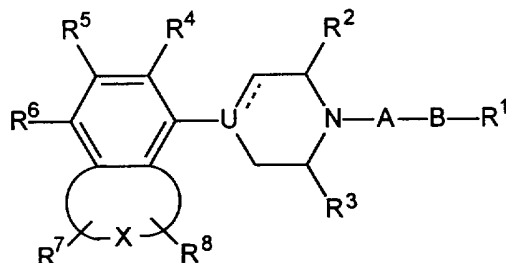
35 4) Roztok pro injekce, obsahující na mililitr:

	sloučenina 2e	0,5 mg
	sorbitol	5,1 mg
	kyselina octová	0,08 mg
40	voda pro injekce	do 1 ml

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I



(I),

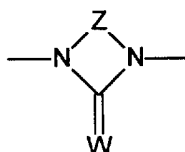
10

kde

A znamená alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou skupinu vždy o 2 až 6 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nebo cykloalkylenovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, skupina A je popřípadě substituována fenylovým zbytkem nebo hydroxyskupinou,

15

B znamená polární dvojjaznou skupinu, zvolenou z SO, SO₂ a skupiny obecného vzorce II



20

(II),

kde

25

W znamená atom kyslíku nebo síry a

Z znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, v níž $n = 2$ nebo 3 , $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CSCH_2-$ nebo 1,2-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluor-methylovou skupinou,

30

U znamená N nebo CH a přerušovaná čára znamená případnou vazbu a v případě, že tuto vazbu znamená, znamená U atom uhlíku,

35

X se volí ze skupiny 3 až 4-členných skupin

dialkylaminoskupinu vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinu, nitrofenyl, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupinu,

5 R^7 a R^8 nezávisle znamenají atom vodíku nebo halogenu, trifluormethyl, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou hydroxyskupinou, kyanoskupinu, skupinu $-\text{COOR}^9$ nebo skupinu $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, kde R^9 , R^{10} a R^{11} znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

10 přičemž jakákoliv přítomná fenylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfonyl, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, trifluormethyl nebo trifluormethylthioskupina,

15 jakož i farmaceuticky přijatelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

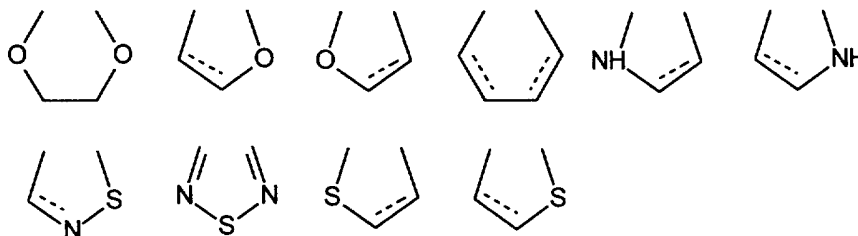
2. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž A znamená alkylenovou skupinu o 2 až 6 atomech uhlíku.

20

3. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž B znamená SO , SO_2 nebo skupinu obecného vzorce II, v níž W znamená atom kyslíku a Z znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde $n = 2$ nebo 3, $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo 1,2-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

25

4. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž X se volí z 3- až 4-členných skupin



30

5. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný tak, jak je definováno v nároku 1, cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, adamantyl, fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, popřípadě substituovaný způsobem, definovaným v nároku 1, nebo naftyl.

35

6. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^2 i R^3 znamenají atomy vodíku.

40

7. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^4 , R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu.

45

8. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^7 a R^8 nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný jedním substituentem, definovaným v nároku 1, skupinu $-\text{COOR}^9$, kde R^9 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo skupinu $-\text{CONH}_2$.

9. Farmaceutický prostředek pro léčení úzkostných poruch, deprese, psychóz, poruch řízení impulzivních stavů, závislosti na alkoholu, ischemické choroby, kardiovaskulárních onemocnění, vedlejších účinků po podání běžných antipsychotických léčiv a senilní demence, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jednu kondenzovanou benzosloučeninu obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou spolu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

10. Kondenzované benzosloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami pro použití k výrobě farmaceutických prostředků, určených k léčení úzkostných poruch, psychóz, poruch řízení impulzivních stavů, závislosti na alkoholu, ischemické choroby, kardiovaskulárních onemocnění, vedlejších účinků po podání běžných antipsychotických léčiv a senilní demence.

15

Konec dokumentu
