



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219852
(11) (32)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 413/12

(22) Přihlášeno 12 02 81
(21) (PV 1016-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 02 80
(P 30 05 287.0)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 09 85

(72)
Autor vynálezu

THIEME PETER C. dr., FRANKE ALBRECHT dr., WACHENHEIM, LENKE
DIETER dr., LUDWIGSHAFEN, LEHMANN HANS DIETER dr.,
HIRSCHBERG-LEUTERSHAUSEN, GRIES JOSEF dr., WACHENHEIM
(NSR)

(73)
Majitel patentu

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

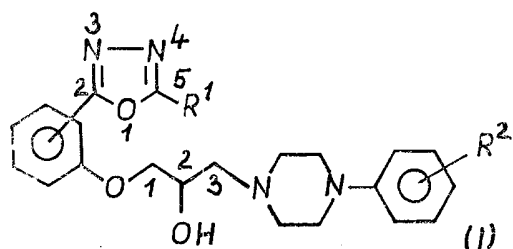
(54) Způsob výroby fenylpiperazinových derivátů 1,3,4-oxadiazolylfenolů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových fenylpiperazinových derivátů 1,3,4-oxadiazolylfenolů a jejich fyziologicky snášitelných solí, které mají cenné farmaceutické vlastnosti a mohou se používat zejména jako účinné látky při léčení vysokého krevního tlaku.

Z DOS 2 811 638 jsou také známy aminopropanolové deriváty 1,3,4-oxadiazolylfenolů, pro které se popisuje β -adrenolytický účinek a dále účinek projevující se snižováním krevního tlaku. Dále je jako antihypertonikum známé například léčivo Urapidil, tj. derivát uracilu s o-methoxyfenylpiperazinovým zbytkem.

Nyní byl nalezen způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



2

v němž

R¹ znamená atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a

R² znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž R² jako substituent fenylového kruhu může být přítomen jednou nebo dvakrát, a jejich adičních solí s kyselinami, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

1,3,4-oxadiazol-2-yllový zbytek se nachází k etherové skupině v o-, m- nebo p-poloze, z nichž m-poloza je výhodná.

Jako alkylové zbytky R¹ s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, lze uvést zbytek methylový, ethylový, n-propylový, isopropylový, n-butylový a terc-butylový. Výhodné významy pro zbytek R¹ jsou vodík a methyl.

Substituent R² může zauímat o-, m- nebo p-polozu na fenylovém kruhu vzhledem k piperazinovému substituentu a tyto substituenty mají například následující význam:

Jako atomy halogenu přicházejí v úvahu fluor, chlor, brom a jod, přičemž fluor a chlor v p- nebo m- poloze jsou výhodné. Jako nižší alkoxykupiny lze uvést methoxykupinu, ethoxykupinu, propoxykupinu a isopropoxykupinu, přičemž výhodou je methoxykupina a ethoxykupina v o-poloze.

Fenylovými zbytky se 2 substituenty R^2 jsou například o,o'-dimethylfenyl nebo o, p-dimethoxyfenyl.

Odpovídajícím způsobem lze jako příklady sloučenin vzorce I podle vynálezu uvést:

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-propoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-isopropoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-fenylpiperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

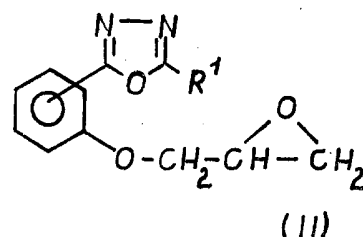
1-[3-(5-propyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[3-(5-terc.butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,

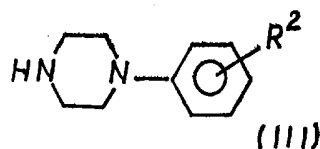
1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se na 1,3,4-oxadiazol-2-ylfenyl derivát obecného vzorce II



v němž

R^1 má význam uvedený pod vzorcem I, působí fenylpiperazinem obecného vzorce III



v němž

R^2 má význam uvedený pod vzorcem I, účelně v inertním rozpouštědle, a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s fyziologicky použitelnou kyselinou.

Reakce se provádí při teplotách od 10 do 120 °C, tj. při teplotě místnosti nebo při vyšších teplotách, účelně při teplotách od 50 do 120 °C. Reakce se mohou provádět za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku, popřípadě za zahřívání na uvedený rozsah teplot.

Výchozí látky se mohou uvádět v reakci přímo, tj. bez přídavku rozpouštědla nebo ředidla.

Účelně se však tyto reakce provádějí v přítomnosti inertního ředidla nebo rozpouštědla, například nižšího alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, výhodně isopropanolu nebo ethanolu, nižšího nasyceného dialkyletheru, dialkylglykoletheru nebo cyklického etheru, jako diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, aromatického uhlovodíku, jako benzenu nebo alkylbenzenu, jako toluenu nebo xylenu, nebo nasyceného alifatického uhlovodíku, jako hexanu, heptanu nebo oktanu, nižšího alifatického ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu, dialkylformamidu, jako dimethyl- nebo diethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo v přítomnosti vody nebo ve směsích uvedených rozpouštědel.

Výhodnými rozpouštědly při reakci epo-

xidu vzorce II, například 2,3-epoxypropoxyfenyl-1,3,4-oxadiazolů, s fenylpiperazinem vzorce III, jsou nižší alkoholy, zejména ethanol nebo isopropanol, přičemž se reakce provádí výhodně při teplotách od 50 °C do 120 stupňů Celsia a při atmosférickém tlaku.

Nutno uvést, že jako výchozí sloučenina vzorce II přichází v úvahu popřípadě také směs epoxidu s halogenhydridem, vzhledem k tomu, že při technické výrobě výchozích látek vzorce II podle okolností takovéto směsi mohou vznikat.

Úplná konverze závisí na reakční teplotě a reakce je obecně ukončena během 2 až 15 hodin. Reakční produkt se může získat o sobě obvyklým způsobem, například filtrací nebo oddestilováním ředidla nebo rozpouštědla z reakční směsi. Čištění získané sloučeniny se provádí obvyklým způsobem, například překrystalováním z rozpouštědla, převedením na adiční sloučeninu s kyselinou nebo sloupcovou chromatografií.

Výchozí sloučeniny vzorce II se mohou vyrábět alkylací 1,3,4-oxadiazolyfenolů, které se mohou vyrábět podle předpisu známého z literatury (J. Maillard, M. Vincent, V. Van-Tri- Bulletin de la Societe Chimique de France 1966, str. 376 a další), působením epihalogenhydridu nebo α,ω -dihalogen-2-propanolu.

Jako epihalogenhydriny přicházejí v úvahu epichlorhydrin, epibromhydrin a epiodhydrin a jako α,ω -dihalogen-2-propanol přichází v úvahu zejména 1,3-dichlor-2-propanol a 1,3-dibrom-2-propanol.

Reakce 1,3,4-oxadiazolyfenolů za účelem výroby výchozích sloučenin vzorce II se provádějí účelně při teplotách od 0 do 120 °C a za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýšených tlaků. Tyto reakce se provádějí účelně v inertním ředidle nebo rozpouštědle, například v nižším alifatickém ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu, v nižším alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu, ethanolu, propanolu nebo butanolu, v nasyceném alifatickém nebo cyklickém etheru, jako dialkyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, v dialkylformamidu, jako dimethylformamidu nebo diethylformamidu nebo v hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny nebo za použití nadbytku alkylačního činidla jako ředidla nebo rozpouštědla.

Výhodně se tyto reakce provádějí v přítomnosti báze jako činidla vázajícího kyselinu. Vhodnými bázemi jsou uhličitany, hydrogenuhlčitany, hydroxidy, hydridy nebo alkoxidy alkalických kovů, zejména sodíku a draslíku, bazické oxidy jako oxid hlinitý nebo oxid vápenatý, organické terciární báze, jako pyridin nebo nižší trialkylaminy, jako trimethylamin nebo triethylamin. Přitom se mohou tyto báze v poměru k používanému alkylačnímu činidlu používat v katalytickém nebo stechiometrickém množství, popřípadě v mírném nadbytku.

Výhodně se uvádějí v reakci 1,3,4-oxadia-

zolyfenoly s epibromhydrinem nebo s 1,2-dibrom-2-propanolem v směsi rozpouštědel, která sestává ze směsi etheru a polárního aprotického rozpouštědla, zejména tetrahydrofuranu a hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny, při teplotách mezi 0 a 50 °C.

Dále nutno uvést, že výchozí sloučeniny vzorce II se mohou vzájemně přeměnit jednoduchou reakcí kyselina-báze. Tak se nechá převést 2,3-epoxypropoxyfenyl-1,3,4-oxadiazol působením odpovídající halogenovodíkové kyseliny na 2-hydroxy-3-halogenpropoxyfenyl-1,3,4-oxadiazol, přičemž se jako ředidla nebo jako rozpouštědla vedle o sobě obvyklých rozpouštědel používá výhodně alifatických nebo cyklických etherů, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo nižšího alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu. Na druhé straně se mohou 2-hydroxy-3-halogenpropoxyfenyl-1,3,4-oxadiazoly působením báze, jako hydroxidu, uhličitanu, hydrogenuhlčitanu, alkoxidu nebo hydridu alkalického kovu, terciárního organického aminu, jako pyrimidinu, nebo terciárního alifatického aminu, zejména trimethylaminu nebo triethylaminu, nebo také piperidinu, převést na 2,3-epoxypropoxyfenyl-1,3,4-oxadiazoly. Tyto reakce se mohou provádět při teplotě místnosti nebo za zahřívání, například zahříváním na 80 až 120 °C, čímž se mohou urychlit nebo dokončit.

Reakce se může provádět za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku popřípadě při současném zahřívání. Výchozí látky pro tuto přeměnu se mohou předem izolovat nebo se mohou vyrobit v reakční směsi a tato reakční směs se bez další izolace a bez dalšího čištění bezprostředně dále zpracovává.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají na atomu uhlíku v poloze 2 alifatického postranního řetězce centrum chiraloty a získávají se jako racemáty, které se mohou rozdělit známými metodami, například tvorbou diastereomerních solí za použití opticky aktivních pomocných kyselin, jako dibenzoylvinné kyseliny, kafr-10-sulfonové kyseliny, ditoluylovinné kyseliny nebo 3-bromkafr-8-sulfonové kyseliny, na opticky aktivní antipody.

Získané sloučeniny podle vynálezu se popřípadě převádějí na adiční sůl s fyziologicky snášitelnou kyselinou. Jako obvyklé fyziologicky snášitelné anorganické kyseliny přicházejí v úvahu například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, fosforečná kyselina nebo sírová kyselina, a jako organické kyseliny přicházejí v úvahu například šťavelová kyselina, maleinová kyselina, fumarová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, jablečná kyselina, citrónová kyselina, salicylová kyselina, adipová kyselina nebo benzocová kyselina nebo kyseliny, které lze nalézt v publikaci Fortschritte der Arzneimittelforschung, sv. 10, str. 224 až

225, Birkhäuser Verlag, Basilej a Stuttgart, 1966.

Adiční soli s kyselinami se získávají zpravidla o sobě známým způsobem smísením volné báze nebo roztoků této báze s příslušnou kyselinou nebo s jejími roztoky v organickém rozpouštědle, například v nižším alkoholu jako methanolu, ethanolu nebo propanolu nebo v nižším ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu nebo v etheru, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu. K lepšímu vyloučení krystalů se mohou používat také směsi uvedených rozpouštědel. Kromě toho se mohou vyrábět farmaceuticky snášitelné vodné roztoky adičních sloučenin fenylpiperazinylderivátů obecného vzorce I s kyselinou rozpuštěním volné báze obecného vzorce I ve vodném roztoku kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami jsou vhodné jako léčiva se schopností snižovat krevní tlak k léčení vysokého krevního tlaku.

Účinek projevující se snížením krevního tlaku byl testován na krysách. Jako srovnávací látka sloužil Urapidil, tj. 6-[3-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]propylamino]-1,3-dimethyluracil, který je znám jako antihypertonikum.

Tabulka I

sloučenina z příkladu č.	účinek projevu- jící se snížením krevního tlaku 1) ED 20 % R.W. 2)		toxická 3) LD 50	terapeutická šíře 4)
2	0,0221	8,55	56,2	2540
7	0,0754	2,51	215	2850
9	0,00840	22,50	215	25600
10	0,0333	5,68	224	6730
12	0,0195	9,69	162	8300
16	0,0716	2,64	178	2490
Urapidil	0,189	1,00	362	1920

Vysvětlivky k tabulce 1

1) krysa, urethanová narkóza, aplikace: i.v.

2) relativní účinnost, Urapidil = 1,00

3) myš, aplikace: i.p.

4)

LD 50

ED 20 %

Vynález se tudíž týká také terapeutických prostředků nebo přípravků, které vedle obvyklých nosných látek a ředidel obsahují jako účinnou složku sloučeninu vzorce I nebo její fyziologicky snášitelnou adiční sůl s kyselinou. Dále se vynález týká použití nových sloučenin při léčení hypertonie.

Nové sloučeniny se mohou používat v obvyklých galenických aplikačních formách, pevné nebo kapalné, jako tablety, kapsle, prášky, granuláty, dražé nebo roztoky. Tyto aplikační formy se vyrábějí obvyklým způ-

K pokusům bylo použito samců krys (Sprague-Dawley) o hmotnosti 220 až 280 gramů v urethanové narkóze (1,78 g/kg i. p.). Krevní tlak byl měřen na Aorta carotis. Aplikace látky byla prováděna intravenózně do žíly hrdelní (Vena iugularis).

Jako hodnota ED 20 % byly zjišťovány ty dávky (mg/kg), které způsobí snížení krevního tlaku o 20 %.

Kromě účinku projevujícího snížení krevního tlaku byla zjišťována akutní toxicita (LD₅₀, mg/kg) na skupinách vždy 10 samic myši (kmen NMRI), o hmotnosti 22 až 27 g, při intraperitoneální aplikaci.

Terapeutický rozsah je dán kvocientem hodnot LD 50 a ED 20 %.

Sloučeniny podle vynálezu mají značnou schopnost snižovat krevní tlak. Z tabulky 1 vyplývá, že jejich účinnost je 2,5 až 22,5 X vyšší než účinnost srovnávací látky Urapidilu. Terapeutický rozsah je až 13 X větší než terapeutická šíře Urapidilu. Oproti sloučeninám známým z DOS 2 811 638 nutno sloučeniny podle vynálezu klasifikovat ne jako β-sympatolytika, nýbrž jako selektivní prostředky ke snižování krevního tlaku, popřípadě jako selektivně účinná antihypertonika.

sobem. Účinné látky se přitom mohou zpracovávat s obvyklými galenickými pomocnými látkami, jako je mastek, arabská guma, sacharóza, laktóza, obilní nebo kukuřičný škrob, bramborová moučka, hořečnatá sůl stearové kyseliny, algináty, tragant, karadon, vodné nebo nevodné nosné látky, smáčedla, dispergátory, emulgátory nebo/a konzervační prostředky (srov. L. G. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics). Takto získané přípravky obsahují účinnou látku obvykle v množství 0,001 až 99 % hmotnostních.

Výhodné přípravky sestávají z aplikační formy, která je vhodná k orální aplikaci. Takovými aplikačními formami jsou například tablety, tablety opatřené vrstvou filmu, dražé, kapsle, pilulky, prášky, roztoky, suspenze nebo depotní formy. V úvahu přicházejí také přípravky pro parenterální aplikaci, jako jsou injekční roztoky. Dále nutno

jako přípravky uvést například také čípky.

Příslušné tablety se mohou vyrábět například smísením účinné látky se známými pomocnými látkami, například s inertními ředidly, jako s dextrózou, cukrem, sorbitem, mannitem, polyvinylpyrrolidonem, uhlíčitým vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo laktózou, s látkami způsobujícími rozpad tablet jako je kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, s pojidly, jako je škrob nebo želatina, s lubrikátory, jako je hořečnatá sůl stearové kyseliny nebo mastek nebo /a s prostředky k dosažení depotního efektu, jako je karboxypolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetát-ftalát celulózy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou sestávat také z více vrstev.

Odpovídajícím způsobem se mohou vyrábět dražé povlékáním jader vyrobených analogicky jako tablety, a to za použití prostředků obvykle používaných při potahování dražé, například kolidonu nebo šelaku, arabské gumy, mastku, oxidu titaničitého nebo cukru. Přitom může také obal dražé sestávat z více vrstev, přičemž se mohou používat pomocné látky zmíněné shora u tablet.

Roztoky nebo suspenze účinných látek podle vynálezu mohou obsahovat navíc prostředky ke zlepšení chuti, jako vanilin nebo extrakt z pomerančů. Mohou kromě toho obsahovat látky umožňující suspendování, jako natriumkarboxymethylcelulózu, nebo konzervační látky, jako p-hydroxy-benzoáty. Kapsle obsahující účinné látky se mohou vyrábět například tím, že se účinná látka smísí s inertním nosičem, jako s mletým cukrem nebo sorbitem a směs se plní do želatinových kapslí. Vhodné čípky se dají vyrobit například smísením účinných látek s nosnými látkami předpokládanými pro tento účel, jako jsou neutrální tuky nebo polyethylen-glykol, popřípadě jejich deriváty.

Dávka sloučenin podle vynálezu závisí na stáří, stavu a hmotnosti pacienta jakož i na způsobu aplikace. Zpravidla činí denní dávka účinné látky 5 až 100, výhodně 10 až 80 miligramů.

Vynález blíže objasňuje následující příklady provedení:

A. Výroba výchozích látek

I. ortho-1,3,4-oxadiazolyl-2-fenol

90 g (0,6 mol) hydrazidu salicylové kyseliny a 355,2 g (2,4 mol) ethylesteru orthomravenčí kyseliny se zahřívá 22 hodin k varu pod zpětným chladičem. Nadbytečný ethylester orthomravenčí kyseliny se oddestiluje a pevný zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 62,9 g bezbarvých krystalů (64,7 % teorie). Teplota tání 112 až 113 stupňů Celsia.

II. ortho-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenol

90 g (0,6 mol) hydrazidu salicylové kyseliny a 388,8 g (2,4 mol) triethylesteru ortho-octové kyseliny se zahřívá v 500 ml n-propanolu 84 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a překrystaluje se ze směsi toluenu a petrol-etheru. Získá se 47 g bezbarvých krystalů (26,7 % teorie), teplota tání 74—76 °C.

III. meta-1,3,4-oxadiazol-2-yl-fenol

Tato sloučenina se vyrobit analogicky jako v příkladu I. Získá se 83 g bezbarvých krystalů (86 % teorie), teplota tání 215 až 216 stupňů Celsia.

IV. meta-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenol

Tato sloučenina se vyrobit analogicky jako v příkladu II. Získá se 94 g bezbarvých krystalů (89 % teorie). Teplota tání 174 až 175 stupňů Celsia.

V. para-1,3,4-oxadiazol-2-ylfenol

Tato sloučenina se vyrobit analogicky jako v příkladu I. Získá se 87 g bezbarvých krystalů (89,5 % teorie). Teplota tání 215 °C.

VI. para-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenol

Tato sloučenina se vyrobit analogicky jako v příkladu II. Získá se 101 g bezbarvých krystalů (96 % teorie). Teplota tání 232 °C.

VII. 2,3-epoxypropoxy-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

Analogicky jako v příkladu VIII se získá 4,3 g (55 % teorie) světležlutého oleje, který vykazuje NMR spektrum odpovídající předpokladům:

¹H-NMR (deuterizovaný chloroform):

$\delta = 8,5$ (1 Hs, proton oxadiazolu),
 $\delta = 7,0-8,0$ (4 Hm, aromatické protony),
 $\delta = 4,2$ (2 Hm),
 $\delta = 3,4$ (1 Hm) a
 $\delta = 2,85$ (2 Hd) protony epoxypropylové skupiny.

VIII. 2,3-epoxypropoxy-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

1,6 g hydridu sodného ve formě 55% suspenze v parafinovém oleji (0,036 mol) se předloží v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu a přikape se 6,3 g (0,036 mol) ortho-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenolu v 50 ml

tetrahydrofuranu. Potom se přikape 5 g (0,036 mol) epibromhydrinu a 10 ml hexamethyltriimidu fosforečné kyseliny k reakční směsi a směs se míchá 32 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje na 500 mililitrů vodného roztoku chloridu sodného a provede se několikrát extrakce diethyletherem.

Spojené etherické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí se na rotační odparce až do vzniku žlutého oleje. Za použití směsi toluenu a hexanu se produkt převede na krystaly. Výtěžek 5,5 g (66 % teorie) bezbarvých krystalů. Teplota tání 38 až 40 °C.

Pro $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (molekulová hmotnost 232)

vypočteno:

62,1 % C, 5,2 % H, 12,1 % N,

nalezeno:

61,6 % C, 5,3 % H, 12,1 % N.

IX. 2,3-epoxypropoxy-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

Analogicky jako v příkladu VIII se získá 4,2 g (53 % teorie) bezbarvých krystalů. Teplota tání 80 až 82 °C.

X. 2,3-epoxypropoxy-3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladu VIII. Získá se 5,7 g (68 % teorie) bezbarvých krystalů. Teplota tání 56 °C.

XI. 2,3-epoxypropoxy-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladu VIII. Získá se 5,4 g (69 % teorie) bezbarvých krystalů. Teplota tání 81 až 82 stupňů Celsia.

Pro $C_{11}H_{10}O_3N_2$ (218)

vypočteno:

60,6 % C, 4,6 % H, 12,8 % N,

nalezeno:

61,2 % C, 5,2 % H, 12,4 % N.

XII. 2,3-epoxypropoxy-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen

Tato sloučenina se vyrábí analogicky jako v příkladu VIII. Získá se 5,9 g (71 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 65 až 67 °C.

B. Výroba sloučenin podle vynálezu

Příklad 1

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazinyl-1-yl]propan-2-ol

7,3 g (0,033 mol) 2,3-epoxypropoxy-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen z příkladu VII a 6,4 g (0,033 mol) 2-methoxyfenylpiperazinu se zahřívá v 50 ml ethanolu 17 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce a olejovitý zbytek se vyjme methylenchloridem. Získaný roztok se třikrát promyje vždy 50 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a filtrát se zahustí. Získá se 12,6 g (93 % teorie) světležlutého oleje.

Ze směsi ethanolu a diethyletheru se přidáním etherického chlorovodíku vyloučí hydrochlorid (hygroskopický), který se promyje isopropanolem a vysuší se při 80 °C ve vakuu.

Získá se 4,9 g (23 % teorie) bezbarvých krystalů. Teplota tání 129 až 130 °C.

Pro $C_{22}H_{26}N_4O_4 \cdot 1,5 HCl \cdot H_2O$ (molekulová hmotnost 482)

vypočteno:

54,7 % C, 6,1 % H, 10,9 % Cl,
11,6 % N, 16,6 % O,

nalezeno:

54,8 % C, 6,7 % H, 10,0 % Cl,
11,8 % N, 16,5 % O.

Příklad 2

1-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[2-methoxyfenyl]piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1.

Získá se 3,1 g (20 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 248 až 249 °C.

Pro $C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot HCl$ (molekulová hmotnost 461)

vypočteno:

59,9 % C, 6,3 % H, 7,6 % Cl,
12,2 % N, 13,9 % O,

nalezeno:

59,0 % C, 6,0 % H, 7,7 % Cl,
12,1 % N, 14,7 % O.

Příklad 3

1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-methoxyfenyl]piperazin-1-yl]propan-2-ol

8,1 g (0,037 mol) 2,3-epoxypropoxy-2-

-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenu z příkladu VII se zahřívá s 7,1 g (0,037 mol) 3-methoxyfenylpiperazinu ve 100 ml isobutanolu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Zpracování se provádí analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1. Získá se 11,1 g (62 procent teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 126 až 128 °C.

Pro $C_{22}H_{26}O_4N_4 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 438)

vypočteno:
54,7 % C, 5,8 % H, 14,7 % Cl,
11,6 % N.

nalezeno:
54,4 % C, 6,2 % H, 12,2 % Cl,
11,9 % N.

Příklad 4

1-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1. Získá se 11,6 g (66 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 201 až 202 °C.

Pro $C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$
(molekulová hmotnost 533)

vypočteno:
51,8 % C, 6,4 % H, 10,5 % N,

nalezeno:
52,6 % C, 6,4 % H, 10,6 % N.

Příklad 5

1-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3. Získá se 6,6 g (40 % teorie) bezbarvých krystalů, teplota tání 115 až 117 °C.

Pro $C_{22}H_{25}ClN_4O_3 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 501)

vypočteno:
52,7 % C, 5,4 % H, 11,2 % N,

nalezeno:
52,4 % C, 5,5 % H, 11,1 % N.

Příklad 6

1-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým po-

stupem jako v příkladu 1 v isopropanolu jako rozpouštědlo. Získá se 6,6 g (41 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 212 až 213 °C.

Pro $C_{22}H_{25}FN_4O_3 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 495)

vypočteno:
54,4 % C, 5,4 % H, 11,5 % N,
14,6 % Cl,

nalezeno:
54,1 % C, 5,3 % H, 11,4 % N,
14,3 % Cl.

Příklad 7

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 za použití ethanolu jako rozpouštědla. Získá se 3,6 g (22 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 208 až 210 °C.

Pro $C_{22}H_{26}N_4O_4 \cdot 1,5 HCl \cdot 1,5 H_2O$
(molekulová hmotnost 492)

vypočteno:
53,7 % C, 6,2 % H, 11,4 % N,

nalezeno:
53,2 % C, 6,5 % H, 11,0 % N.

Příklad 8

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladu 1 za použití isopropanolu jako rozpouštědla. Získá se 6,6 g (40 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 208 až 209 °C.

Pro $C_{22}H_{26}N_4O_4 \cdot 1,5 HCl \cdot 1,5 H_2O$
(molekulová hmotnost 492)

vypočteno:
53,7 % C, 6,2 % H, 11,4 % N,

nalezeno:
53,4 % C, 6,4 % H, 11,3 % N.

Příklad 9

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1 v isopropanolu jako rozpouštěd-

la. Získá se 13,4 g (79 % teorie) bezbarvých krystalů, teplota tání 211 až 212 °C.

Pro $C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 497)

vypočteno:

55,4 % C, 6,0 % H, 11,3 % N,

nalezeno:

54,7 % C, 6,3 % H, 11,0 % N.

Příklad 10

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1 v isopropanolu jako rozpouštědla. Získá se 11,2 g (68,6 % teorie) bezbarvých krystalů, teplota tání 205 až 206 °C.

Pro $C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 497)

vypočteno:

55,5 % C, 6,1 % H, 11,3 % N,
14,3 % Cl,

nalezeno:

55,4 % C, 6,2 % H, 11,4 % N,
14,0 % Cl.

Příklad 11

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 za použití ethanolu jako rozpouštědla. Volný derivát piperazinu krystaluje z reakčního roztoku a izoluje se odfiltrováním. Získá se 10,1 g (72 procent teorie) bezbarvých krystalů, teplota tání 125 až 127 °C.

Pro $C_{23}H_{28}N_4O_4$
(molekulová hmotnost 424)

vypočteno:

65,1 % C, 6,6 % H, 13,2 % N,

nalezeno:

64,9 % C, 6,6 % H, 13,3 % N.

Příklad 12

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-ethoxyfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1 v isopropanolu jako rozpouštědla. Získá se 14,6 g (87 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 200 až 202 °C.

Pro $C_{24}H_{30}N_4O_4 \cdot 2 HCl$
(molekulová hmotnost 511)

vypočteno:

56,4 % C, 6,3 % H, 11,0 % N,
13,9 % Cl,

nalezeno:

56,3 % C, 6,3 % H, 11,1 % N,
13,8 % Cl.

Příklad 13

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogicky jako v příkladu 1 v isopropanolu jako rozpouštědla, přičemž volný derivát piperazinu vykristaluje přímo z reakčního roztoku a odfiltruje se. Získá se 12 g (98 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 149 až 150 °C.

Pro $C_{22}H_{26}N_4O_4$
(molekulová hmotnost 419)

vypočteno:

64,4 % C, 6,4 % H, 13,6 % N,

nalezeno:

64,1 % C, 6,5 % H, 13,4 % N.

Příklad 14

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

Tato sloučenina se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 za použití isopropanolu jako rozpouštědla. Volný derivát piperazinu vykristaluje přímo z reakčního roztoku a odfiltruje se. Získá se 11,1 g (81 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 226 až 228 °C.

Pro $C_{21}H_{23}FN_4O_3 \cdot H_2O$
(molekulová hmotnost 416)

vypočteno:

60,6 % C, 6,1 % H, 13,4 % N,

nalezeno:

60,8 % C, 6,4 % H, 12,4 % N.

Kromě toho se vyrobí následující sloučeniny podle vynálezu.

Příklad 15

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]propan-2-ol

(. 2 HCl), teplota tání 172 až 173 °C.

Příklad 16

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. 2 HCl . H₂O), teplota tání 216 až 218 °C.

Příklad 17

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,
teplota tání 130 až 132 °C.

Příklad 18

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. HCl), teplota tání 222 až 223 °C.

Příklad 19

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. HCl), teplota tání 187 až 188 °C.

Příklad 20

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. 2,5 HCl . 0,5 H₂O), teplota tání 195 až 198 stupňů Celsia.

Příklad 21

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,
teplota tání 144 až 147 °C.

Příklad 22

1-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-fenylpiperazin-1-yl]propan-2-ol,
teplota tání 136 až 138 °C.

Příklad 23

1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-fenylpiperazin-1-yl]propan-2-ol.

Příklad 24

1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol,
teplota tání 166 až 168 °C.

Příklad 25

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol

zin-1-yl]propan-2-ol
(. 2 HCl . H₂O), teplota tání 225 °C.

Příklad 26

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]propanol-2-ol
(. 2 HCl), teplota tání 249 až 251 °C.

Příklad 27

1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. oxalát . H₂O), teplota tání 162 až 163 °C.

Příklad 28

1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
(. 2,5 HCl . H₂O, teplota tání 230 až 233 °C.

Příklad 29

1-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol
o teplotě tání 161 °C.

III. Příklady složení přípravků, které se vyrábějí obvyklým způsobem:

1. tablety:

a)	účinná látka vzorce I	5 mg
	laktóza	200 mg
	methylcelulóza	15 mg
	kukuřičný škrob	50 mg
	mastek	11 mg
	hořečnatá sůl stearové kyseliny	4 mg
b)	účinná látka vzorce I	20 mg
	laktóza	178 mg
	avicel	80 mg
	polyvosk 6000	20 mg
	hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg
c)	účinná látka vzorce I	50 mg
	polyvinylpyrrolidon (střední molekulová hmotnost 25 000)	170 mg
	polyethylenglykol (střední molekulová hmotnost 4000)	14 mg
	hydroxypropylmethylcelulóza	40 mg
	mastek	4 mg
	hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg

ad c)

Účinná látka se s polyvinylpyrrolidonem zvlhčí v 10% vodném roztoku, směs se pro-

tlačí sítem o velikosti otvorů 1,0 mm a vysuší se při 50 °C. Tento granulát se smísí s polyethylenglykolem (střední molekulová hmotnost 4000), hydroxypropylmethylcelulózou, mastkem a hořečnatou solí stearové kyseliny a ze směsi se lisují tablety o hmotnosti po 280 mg.

2. Příklady pro dražé:

účinná látka vzorce I	60 mg
laktóza	90 mg
kukuřičný škrob	60 mg
polyvinylpyrrolidon	6 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1 mg

Směs účinné látky s laktózou a kukuřičným škrobem se zvlhčí 8% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a směs se protlačí sítem o velikosti otvorů 1,5 mm, granulát se

vysuší při 50 °C a znovu se protluče sítem o velikosti otvorů 1,0 mm. Takto získaný granulát se smísí s hořečnatou solí stearové kyseliny a lisováním se z něho vyrobí jádra dražé. Získaná jádra dražé se obvyklým způsobem opatřují povlakem, který sestává v podstatě z cukru a mastku.

3. Složení kapslí:

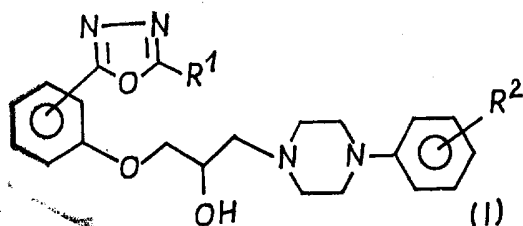
účinná látka vzorce I	5 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2,0 mg
laktóza	19,3 mg

4. Složení injekčního roztoku:

účinná látka vzorce I	10 mg
chlorid sodný	9 mg
destilovaná voda doplnit do 1 ml	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

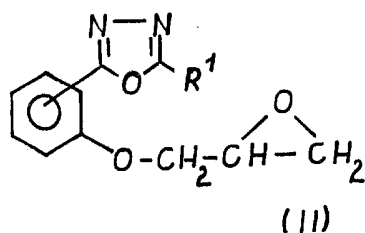
1. Způsob výroby fenylpiperazinových derivátů 1,3,4-oxadiazolyfenolů obecného vzorce I



v němž

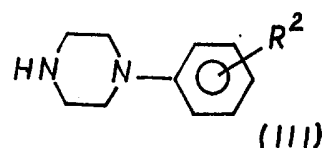
R¹ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R² znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž R² jako substituent fenylového kruhu může být přítomen jednou nebo dvakrát, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 1,3,4-oxadiazol-2-ylfenylderivát obecného vzorce II



v němž

R¹ má význam uvedený pod vzorcem I, uvádí v reakci s fenylpiperazinem obecného vzorce III



v němž

R² má význam uvedený pod vzorcem I, účelně v inertním rozpouštědle, a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s fyziologicky snášitelnou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a R² znamená atom fluoru, atom chloru, methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu a 1,3,4-oxadiazol-2-ylový zbytek se nachází v m-poloze, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny obecných vzorců II a III, v nichž R¹ a R² mají v tomto bodě shora uvedený význam, a 1,3,4-oxadiazol-2-ylový zbytek se nachází v m-poloze.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě 1-[3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenoxy]-3-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-olu nebo jeho fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá 2,3-epoxypropoxy-3-[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenu a 2-methoxyfenylpiperazinu.