



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252850

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 498/08

(22) Přihlášeno 22 10 85
(21) PV 3051-86

(40) Zveřejněno 12 03 87
(45) Vydáno 15 07 88

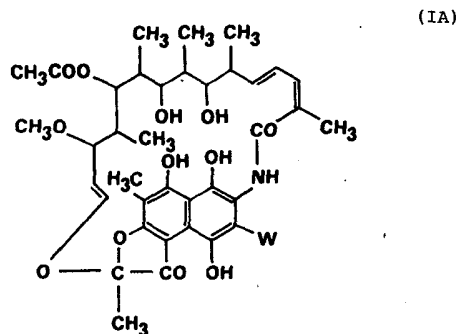
(72) Autor vynálezu KUMP WILHELM dr., BIEL-BENKEN (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby substituovaných 4-benzylpiperazinylderivátů

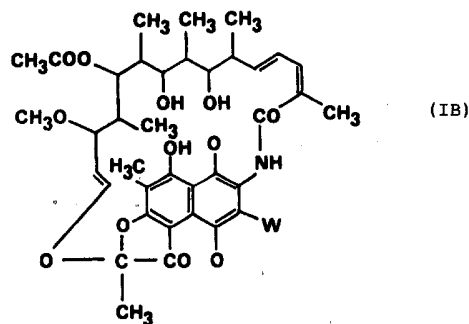
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů rifamycinu SV a S, které mají vysokou antibiotickou účinnost.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby těchto nových substituovaných 4-benzylpiperazinylderivátů, tj. v poloze 3 substituovaným piperazin-1-yllovým zbytkem substituovaných derivátů rifamycinu obecného vzorce IA nebo IB

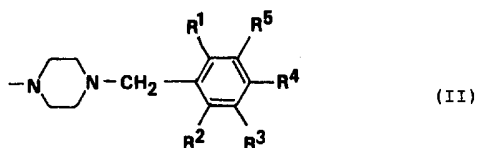


nebo



v nichž

W znamená piperazin-1-ylovou skupinu obecného vzorce II



příčemž

R^1 a R^2 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_3 a R_5 znamenají atomy vodíku a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^2 společně s R^3 znamenají buty-1,3-dien-1,4-ylenovou skupinu, přičemž R^1 a R^4 znamenají popřípadě také atomy vodíku,

jakož i jejich solí.

Sloučeniny obecných vzorců IA a IB, jakož i jejich soli se mohou používat jako účinné složky farmaceutických přípravků.

V důsledku velmi úzkého vztahu mezi 1,4-chinonovou a 1,4-hydrochinonovou formou (odpovídající rifamycinu S a rifamycinu SV) a snadnosti, s jakou obě formy navzájem přecházejí, jsou všude, kde není zvláště uvedeno jinak, zahrnuty pod předmět vynálezu obě formy, přičemž však forma SV (sloučeniny vzorce IA) je pokládána za výhodnou.

Alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku se rozumí například ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina nebo terc.butylová skupina, zvláště však methylová skupina.

Výhodnou skupinu vyráběných sloučenin představují sloučeniny obecného vzorce IA a IB, v nichž

W znamená zbytek obecného vzorce II,
v němž

R^1 a R^2 znamenají methylovou skupinu,

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu a

R^3 a R^5 znamenají atom vodíku, nebo takové sloučeniny, v nichž

R^2 a R^3 znamenají společně buta-1,3-dien-1,4-ylenovou skupinu a

R^1 , R^4 a R^5 znamenají vodík,

jakož i jejich soli, zejména farmaceuticky použitelné soli.

3-(piperazin-1-yl)rifamyciny S a SV substituované v poloze 4 piperazin-1-ylovým zbytkem byly již dříve popsány. Tak se například v americkém patentovém spisu č. 4 005 077 ve sloupci 4, řádcích 3 až 24 zmiňují takové deriváty rifamycinu, v nichž může být kromě jiného v této poloze 4 přítomen nesubstituovaný nebo substituovaný uhlovodíkový zbytek, kterým může být nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo mono- nebo dihydroxy(nižší)alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina, alkoxykarbonylová skupina, fenylová skupina nebo fenyl(nižší)-alkylová skupina.

Z derivátů s takovými substituenty se zmiňují zejména benzyl- a 1- nebo 2-fenylethyl-deriváty, které mohou být substituovány v aromatické části jedním nebo několika zbytky, a z nich kromě jiného alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

Substituované 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)rifamyciny SV a S se substituenty posléze uvedeného typu se popisují zejména v příkladu 77 uvedeného amerického patentového spisu. Tak v tabulce obsažené v tomto příkladu se vedle 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)rifamycinu SV uvádí dále 3-[4-(p-methylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV, 3-[4-(o-methylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV, 3-[4-(m-methylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV, 3-[4-(p-isopropylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV, 3-[4-(2,3-dimethylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV a 3-[4-(p-terc.butylbenzyl)piperazinyl]rifamycin SV.

Všechny tyto sloučeniny mají velmi dobrý antituberkulosní účinek, jak lze prokázat na myších nebo krysách, které byly infikovány Mycobacterium bovis. Tak vykazují uvedené sloučeniny při tomto testu hodnoty ED_{50} , které přibližně odpovídají hodnotám dosaženým za použití známého antituberkulosního prostředku Rifampicinu.

I když Rifampicin počítáme k nejlepším prostředkům k léčení tuberkulosních infekcí, je v mnoha případech podstatnou nevýhodou tohoto prostředku relativně krátká doba setrvání v organismu. Příprava účinných látek, které by ve srovnání s Rifampicinem měly přibližně stejně silný, přitom však prodloužený účinek vůči infekcím tuberkulosy, je tudíž jedním z nejnaléhavějších úkolů v této oblasti.

Také shora uvedené 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)rifamyciny popsané v americkém patentovém spisu 4 005 077 nemají tuto požadovanou výhodu. Tyto sloučeniny sice předstihují Rifampicin, jak již bylo shora uvedeno, pokud jde o antituberkulosní účinek in vivo přibližně trojnásobně, pokud však jde o vztah týkající se délky účinku, pak sotva předstihují Rifampicin.

Naproti tomu bylo nyní zjištěno, že se nové sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu nejen jde o dobrou antituberkulosní účinnost, která odpovídá asi trojnásobku účinnosti Rifampicinu, ale i pokud jde zejména o jejich podstatně prodlouženou dobu setrvání v organismu, vyznačují lepším účinkem, než Rifampicin.

Rozdíly mezi dříve známými sloučeninami a novými sloučeninami vyráběnými podle předloženého vynálezu, je možno ilustrovat na základě údajů, které jsou obsaženy v dále uvedené tabulce I. Z tabulky I jasně vyplývá, že u sloučenin A a B je doba setrvání účinné látky v organismu podstatně delší, než u Rifampicinu nebo u sloučenin z příkladů 1 až 4 amerického patentového spisu 4 005 077.

Tato skutečnost je zvláště patrná při srovnání sloučeniny A trojnásobně methylované v benzylovém jádře podle předloženého vynálezu s monosubstituovanými analogy citovaného amerického patentového spisu, tj. se třemi monomethylbenzylderiváty (sloučeniny 1 až 3) na straně jedné, a s benzylderivátem s větším alkylovým substituentem, tj. s 3-(4-isopropyl-piperazinyl-1-yl)rifamycinem SV (sloučenina 4) na straně druhé.

T a b u l k a I

Antituberkulosní účinnost a farmakokinetické chování účinných látek podle vynálezu a několika dříve známých účinných látek

R	3-(4-R-piperazin-1-yl)rifamycin SV	Účinek proti Mycobacterium tuberculosis		Farmakokinetika		
		TB H ₃ R _V MIC (a)	ED ₅₀ p.o.	myš t/2 (b)	C _{max} (c)	krysa C _{max} (c)
		(mcg/ml)	(mg/kg)	(h)	(mcg/ml)	(mcg/ml)
1.	o-methylbenzyl	0,001	1,4	22,9	2,69	1,32
2.	m-methylbenzyl	0,0003	1,4	11,9	3,39	-
3.	p-methylbenzyl	0,0001	1,2	11,5	2,28	-
4.	p-isopropylbenzyl	0,003	1,5	20,4	1,81	-
5.	isobutyl	0,0001	1,0	12,0	1,20	-
6.	2-methylallyl	0,0003	1,0	21,0	1,40	-
A.	2,4,6-trimethylbenzyl	0,003	4	47,4	2,95	1,51
B.	1-naftylmethyl	0,0003	3	48,5	1,88	1,12
	standard: Rifampicin	0,003	5,9	6	2,48	1,39

Legenda: (a) minimální inhibiční koncentrace (1 mcg = $1,10^{-5}$ g)

(b) t/2 = poločas vylučování (h = 1 hodina)

(c) C_{max} = nejvyšší koncentrace v plasmě (1 mcg = $1,10^{-5}$ g)

Z tabulky I vyplývá, že účinnost převyšující farmakokinetickou účinnost vykazují sloučeniny A a B podle vynálezu nejen vůči uvedeným sloučeninám spadajícím pod obecný pojem 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)rifamycin SV a S, které jsou popsány v americkém patentovém spisu č. 4 005 077, sloupec 4, řádky 3 až 24, ale i obecně vůči dalším 3-piperazinylrifamycinům, jako je 3-(4-isobutylpiperazin-1-yl)rifamycin SV (sloučenina 5) a 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-rifamycin SV (sloučenina 6).

Nové sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu mají kromě toho také překvapivě vysokou účinnost vůči dalším mykobakteriím, zejména vůči atypickým mykobakteriím, které byly v poslední době ve vzrůstajícím množství nalezeny jako patogenní mikroorganismy v případech chorob AIDS a které vedly u těchto pacientů k bezprostřední příčině smrti.

Pomocí tabulky II se ilustruje, že sloučeniny A a B vyráběné postupem podle vynálezu několikanásobně převyšují Rifampicin, pokud jde o antimikrobiální účinnost in vitro vůči celé řadě atypických mykobakterií. Tato vysoká účinnost je zvláště výrazná ve skupině c, tj. u nonfotochromogenních mikroorganismů, které počítáme k nejnebezpečnějším původcům chorob AIDS.

T a b u l k a II

Účinnost (MIC) vůči atypickým mykobakteriím

Mikroorganismus (Mycobacterium)	MIC mcg/ml		
	sloučenina A	sloučenina B	Rifampicin
a) Fotochromogeny:			
M. kansasii K 367	0,015	0,015	0,25
b) Scotochromogeny:			
M. scrofulaceum K 1166	0,03	0,06	1
M. xenopei K 716	1	0,5	1
M. aquae K 1165	0,03	0,03	0,25
c) Nonfotochromogeny:			
M. avium K 536	0,5	1	64
M. intracellulare K 181	0,03	0,125	0,5
M. intracellulare K 653	0,125	0,25	2
M. intracellulare K 546	0,125	1	16
M. intracellulare K 550	0,25	1	8
M. intracellulare K 551	0,25	1	1

MIC = minimální inhibiční koncentrace 1 mcg = $1 \cdot 10^{-5}$ g

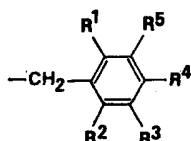
Nové sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu mají dobrou antibakteriální účinnost také proti dalším zejména gram pozitivním mikroorganismům. Tak vykazují uvedené sloučeniny při pokusu in vitro vůči stafylokokům, jako je Staphylococcus aureus K 1098, a vůči streptokokům, jako je Streptococcus pyogenes Aronson K 1129 inhibiční účinky v koncentracích od asi 0,005 μ g/ml.

Při pokusu in vivo, například vůči shora uvedenému stafylokoku, jsou sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu účinné v dávkách (ED_{50}) od asi 1 mg/kg jak při subkutánní, tak i při orální aplikaci.

Přitom mají sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu značnou terapeutickou šíří tím, že vykazují významnou toxicitu teprve ve vysokých dávkách, tj. v dávkách řádově kolem 5 000 mg/kg.

Nové sloučeniny se mohou tudíž používat jako léčiva, především k léčení tuberkulosisních infekcí a infekcí AIDS, avšak také dalších infekcí, jako je například lepra, nebo takových, které jsou vyvolávány pyogenními mikroorganismy, jako například stafylokoky.

Nové sloučeniny obecných vzorců IA a IB se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například tím, že se nechá reagovat N'-nesubstituovaný 3-piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV se sloučeninou, která umožňuje zavést do polohy 4 piperazinového zbytku skupinu obecného vzorce IV

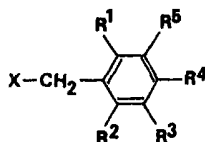


(IV)

v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedené významy, získaná sloučenina obecného vzorce IA se popřípadě převede oxidací na jinou sloučeninu vzorce IB nebo se získaná sloučenina obecného vzorce IB popřípadě převede redukcí na sloučeninu obecného vzorce IA, nebo/a sůl získaná postupem podle vynálezu se převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo/a volná sloučenina získaná postupem podle vynálezu se převede na sůl.

Při postupu podle vynálezu se jako činidlo k zavedení zbytku obecného vzorce IV používá reaktivní ester příslušného alkoholu, především sloučenina obecného vzorce V



(V)

v němž

R^1 až R^5 mají shora uvedené významy a

X znamená zbytek silné anorganické nebo organické kyseliny, jako zbytek halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny nebo jodovodíkové kyseliny, kyslíkaté anorganické kyseliny, jako sírové kyseliny, fosforečné kyseliny, fosforité kyseliny, křemičité kyseliny, siřičité kyseliny, nebo halogensírové kyseliny, jako fluorsulfonové kyseliny nebo organické sulfonové kyseliny, jako alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny, například (nižší) alkansulfonové kyseliny nebo popřípadě, například nižší alkylovou skupinou nebo nitroskupinou substituované benzensulfonové kyseliny.

Symbol X v obecném vzorci znamená zejména atom chloru nebo jodu, dále methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu.

Reakce se provádí výhodně v přítomnosti báze, zejména silně bazického, nenukleofilního, terciárního aminu, zejména příslušně stericky bráněného, alifatického nebo/a aralifatického aminu, jako tri(nižší)alkylaminu, například tzv. Hünigovy báze, tj. ethyl-diisopropylaminu.

Přitom se používá derivát rifamycinu a alkylační činidlo v ekvimolárním množství, přičemž se také báze přidává výhodně v ekvimolárním poměru.

Izolace reakčního produktu z reakční směsi získané podle vynálezu se provádí o sobě známým způsobem, například zředěním vodou, nebo/a popřípadě neutralizací vodnou kyselinou, jako anorganickou nebo organickou kyselinou, například minerální kyselinou nebo výhodně citronovou kyselinou, a přidáním rozpouštědla, které není mísitelné s vodou, jako například chlorovaného uhlovodíku, například chloroformu nebo methylenchloridu, přičemž reakční produkt přechází do organické fáze, ze které se může získat v čistém stavu obvyklým způsobem, například vysušením, odpařením rozpouštědla a krystalizací nebo/a chromatografií zbytku nebo dalšími obvyklými čistícími metodami.

Výchozí látky pro shora popsaný postup jsou známe nebo se mohou vyrábět o sobě známým způsobem. Tak se může například 3-piperazinyrifamycin SV, který se používá jako výchozí látka, získat podle postupu, který je popsán v německém patentovém spise 1 676 377, z rifamycinu S a piperazinu s následující redukcí produktu askorbovou kyselinou.

Reakční produkt se může získat v hydrochinonové formě sloučeniny vzorce IA nebo v chinonové formě sloučeniny vzorce IB nebo ve formě směsi obou. Obě formy se mohou o sobě známým způsobem navzájem převádět, popřípadě směs obou forem se může rozdělit, popřípadě převést na jednu z obou jednotných forem.

Přitom se může přeměna chinonu vzorce IB, který byl získán postupem podle vynálezu, na odpovídající hydrochinon vzorce IA, popřípadě hydrochinonu vzorce IA, který byl získán postupem podle vynálezu, na chinon vzorce IB, nebo sjednocení směsi obou typů sloučenin provádět redukcí popřípadě oxidací po nebo výhodně před izolací žádaného produktu.

Redukce se může provádět působením redukčního činidla vhodného zejména k redukcí chinonu

na odpovídající hydrochinon jako dithioničitanu nebo hydrosiřičitanu alkalického kovu, například dithioničitanu sodného nebo hydrosiřičitanu sodného, zinku a octové kyseliny nebo výhodně askorbovou kyselinou.

Oxidace se může provádět působením oxidačního činidla vhodného zejména pro přeměnu hydrochinonu na odpovídající chinon, jako vzdušného kyslíku, peroxidu vodíku, ferrikyanidu alkalického kovu, například ferrykyanidu draselného, persíranu, například persíranu amonného, nebo oxidu manganičitého, přičemž se oxidace provádí výhodně za bazických podmínek.

Chinony jsou představovány většinou fialově červeně zbarvenými sloučeninami, zatímco hydrochinony jsou obvykle zbarveny žlutě a lépe krystalují.

Sloučeniny vyráběné postupem podle předloženého vynálezu mohou tvořit soli, zejména adiční soli s kyselinami a především farmaceuticky použitelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Takovými kyselinami jsou kromě jiných halogenovodíkové kyseliny, například chlorovodíková kyselina a bromovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina nebo chloristá kyselina, nebo alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako mravenčí kyselina, octová kyselina, propionová kyselina, jantarová kyselina, glykolová kyselina, mléčná kyselina, jablčná kyselina, vinná kyselina, citronová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, hydroxymaleinová kyselina, šťavelová kyselina, pyrohroznová kyselina, fenyloctová kyselina, benzoová kyselina, p-aminobenzoová kyselina, anthranilová kyselina, p-hydroxybenzoová kyselina, salicylová kyselina, p-aminosalicylová kyselina, embonová kyselina, methansulfonová kyselina, ethansulfonová kyselina, hydroxyethansulfonová kyselina, ethylendisulfonová kyselina, halogenbenzensulfonová kyselina, toluensulfonová kyselina, naftalensulfonové kyseliny nebo sulfanylová kyselina, dále methionin, tryptofan, lysin nebo arginin, jakož i askorbová kyselina.

Deriváty hydrochinonu typu vzorce IA mohou tvořit také soli s bázemi, například soli s alkalickými kovy, jako soli sodné.

Soli se vyrábějí o sobě známým způsobem, například reakcí kyseliny nebo báze vhodné ke tvorbě soli, například reakcí žádané báze, jako amoniaku nebo organického aminu, nebo odpovídajícího hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu kovu, jako hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, nebo reakcí s vhodným iontoměničtem.

Sloučeniny vyráběné postupem podle předloženého vynálezu mohou tvořit také vnitřní soli, například obvyklou acido-bázickou titrací až k neutrálnímu bodu popřípadě k isoelektrickému bodu, nebo například působením vhodných kvarternizačních činidel, jako reaktivních esencí nižších alkanolů se silnými kyselinami, jako halogenovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou nebo silnými organickými sulfonovými kyselinami, mohou tvořit kvarterní amoniové soli.

Tyto soli nových sloučenin, jako například pikráty, mohou sloužit také k čištění získaných sloučenin. M. L. se volně sloučeniny převedou na soli, tyto soli se oddělí a ze solí se opět získají volné sloučeniny. V důsledku úzkého vztahu mezi sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se v části předchozí i následující rozumí volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli.

Předložený vynález se týká také těch provedení postupu, podle nichž se jako výchozí látky používá sloučeniny, která byla získána na některém z libovolných stupňů postupu jako meziprodukt a provedou se chybějící stupně postupu nebo se výchozí látka používá ve formě derivátu, například ve formě soli, nebo se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek.

Při postupu podle předloženého vynálezu se používají výhodně takové výchozí látky, které vedou ke sloučeninám, které již byly na začátku označeny jako zvláště cenné.

Vzhledem ke shora popsaným farmakologickým vlastnostem nových sloučenin zahrnuje předložený vynález také použití účinných látek vyráběných postupem podle vynálezu, samotných, například společně s pomocnými látkami, nebo v kombinaci s dalšími účinnými látkami, zejména antibiotiky nebo chemoterapeutiky, jako prostředků k léčbě infekcí, zejména takových, které jsou vyvolávány bacily tuberkulózy, atypickými mykobakteriemi, zejména chorob AIDS, jakož i bakteriemi a koky, jako shora uvedenými a sice jak jako léčiv tak i jako desinfekčních prostředků.

Při použití jako léčiva se účinné látky podle vynálezu aplikují v terapeuticky účinných množstvích, výhodně ve formě farmaceutických přípravků společně s konvenčními farmaceutickými nosnými materiály nebo pomocnými látkami.

Přitom se například teplokrevným o tělesné hmotnosti asi 70 kg vždy podle druhu, tělesné hmotnosti, stáří a individuálního stavu, jakož i podle způsobu aplikace a zejména také vždy podle příslušné citlivosti původce choroby, aplikují denní dávky od asi 50 do 3 000 mg, které se mohou v akutních případech ještě několikanásobně překročit.

Předložený vynález se dále týká farmaceutických přípravků, které obsahují jako účinné látky sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu, jakož i způsobu jejich výroby.

U farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedná například o přípravky k enterální, jako perorální nebo rektální, jakož i k parenterální aplikaci teplokrevným. Příslušné formy jednotkového dávkování, zejména určené pro perorální aplikaci, například dražé, tablety nebo kapsle, obsahují výhodně od asi 50 do asi 500 mg, zejména od asi 100 až do asi 300 mg účinné látky společně s farmaceuticky použitelnou nosnou látkou nebo pomocnými látkami.

Vhodnými nosnými látkami jsou například plnidla, jako cukry, například laktosa, sacharosa, mannitol nebo sorbitol, celulosové přípravky nebo/a kalciumfosfáty, například trikalciemfosfát nebo kalciumhydrogenfosfát, dále pojidla, jako zmazovatělý škrob, připravovaný za použití například kukuřičného škrobu, pšeničného škrobu, rýžového škrobu nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulosa nebo/a popřípadě látky umožňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, příčně zesítený polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina nebo její sůl, jako alginát sodný.

Pomocnými látkami jsou především regulátory tekutosti a kluzné látky, například kyselina křemičitá, mastek, stearová kyselina nebo její soli, jako hořečnatá sůl kyseliny stearové nebo vápenatá sůl kyseliny stearové nebo/a polyethylenglykol.

Jádra dražé se mohou opatřovat vhodnými povlaky popřípadě rezistentními vůči účinku žaludeční šťávy, přičemž se mohou používat kromě jiných koncentrované roztoky cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a oxid titaničitý, nebo roztoky laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel nebo za účelem výroby povlaků rezistentních vůči účinku žaludeční kyseliny, roztoky vhodných celulosových přípravků, jako ftalátu acetylcelulosity nebo ftalátu hydroxypropylcelulosity.

Do tablet nebo do povlaků dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné dávky.

Dalšími orálně použitelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako glycerinu nebo sorbitolu. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktosa, pojidla, jako jsou škroby nebo/a lubrikátory, jako je mastek nebo hořečnatá sůl stearové kyseliny a popřípadě stabilizátory.

V měkkých kapslích je účinná látka rozpouštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných

kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základové hmoty pro přípravu čípků jsou vhodné například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly.

Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou. Jako základové hmoty přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci jsou vhodné především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě soli rozpustné ve vodě, nebo vodné injekční suspenze, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulosu, sorbitol nebo/a dextran a popřípadě stabilizátory.

Přitom může být účinná látka přítomna, popřípadě společně s pomocnými látkami, také ve formě lyofilizátu a před parenterální aplikací se přidáním vhodných rozpouštědel převede do roztoku.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například běžnými mísicími, granulačními, dražovacími, rozpouštěcími nebo lyofilizačními postupy. Tak lze získat farmaceutické přípravky pro orální aplikaci tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát se popřípadě nebo je-li to nutné, po přidání vhodných pomocných látek, zpracovává na tablety nebo na jádra dražé.

Následující příklady ilustrují shora popsany vynález, avšak jeho rozsah v žádném případě neomezují.

P ř í k l a d 1

K roztoku 5 g 3-(N-piperaziny)l-rifamycinu S v 50 ml tetrahydrofuranu a 2,5 ml ethyldiisopropylaminu se přidá 2,5 g 2,6-dimethyl-4-terc.,butylbenzylbromidu a reakční směs se ponechá stát 16 hodin při teplotě 20 °C.

Potom se reakční směs okyslí přidáním vodného roztoku kyseliny citronové a reakční produkt se vyjme methylenchloridem. Po vysušení a odpaření methylenchloridového extraktu zůstane tmavě zbarvený zbytek. Tento zbytek se rozpustí v methanolu a k získanému roztoku se přidá vodná askorbová kyselina až do změny barvy ve světle žlutou.

3-[4-(2,6-dimethyl-4-terc.butylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV se pozvolna vyloučí ve formě žluté zbarvených krystalů. Teplota tání 260 °C.

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se nechá reagovat 3,0 g 3-(N-piperaziny)l-rifamycinu S s 1,5 g 2,4,6-trimethylbenzylbromidu a 1,5 ml N-ethylmorfolinu a tímto způsobem se získá 3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 178 až 181 °C (částečně za rozkladu).

Za účelem výroby sodné soli této sloučeniny se ekvivalentní množství 3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycinu SV a hydrogenuhlčitanu sodného rozpustí ve směsi dioxanu a vody a získaný roztok se lyofilizuje.

P ř í k l a d 3

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se nechají reagovat 3 g 3-(N-piperaziny)rifamycinu S s 1,5 g naftylmethylbromidu a 1,5 g N-methylpiperidinu a tímto způsobem se získá 3-[4-(1-naftylmethyl)piperazin-1-yl]rifamycin SV ve formě žlutých krystalů. Teplota tání 177 až 178 °C.

Výroba sodné soli se provádí analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2.

P ř í k l a d 4

Kapsle, které obsahují 250 mg 3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycinu SV, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

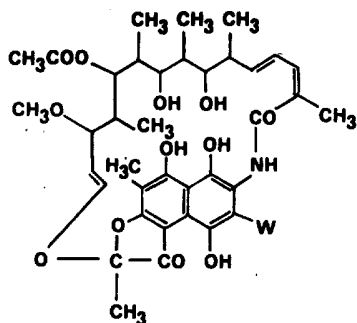
Složení (pro 1 000 kapslí)

-3[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)- piperazin-1-yl]rifamycin SV	250,0 g
kukuřičný škrob	50,0 g
polyvinylpyrrolidon	15,0 g
hořečnatá sůl stearové kyseliny	5,0 g
ethanol	podle potřeby

Účinná látka a kukuřičný škrob se smísí a tato směs se zvlhčí roztokem polyvinylpyrrolidonu v 50 g ethanolu. Vlhká hmota se potom protlačí sítem o velikosti otvorů 3 mm a vysuší se při teplotě 45 °C. Suchý granulát se protluče sítem o velikosti otvorů 1 mm a smísí se s 5 g hořečnaté soli stearové kyseliny. Získaná směs se plní po částech 0,320 g do zasouvacích kapslí velikosti 0.

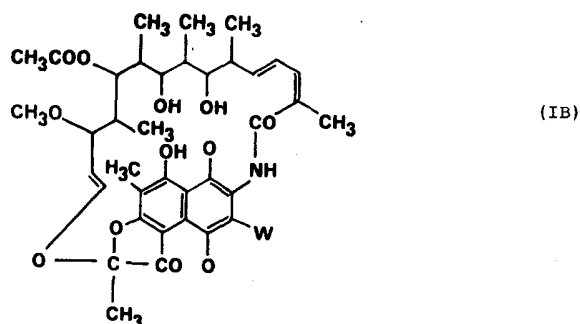
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby substituovaných 4-benzylpiperazinylderivátů obecného vzorce IA nebo IB



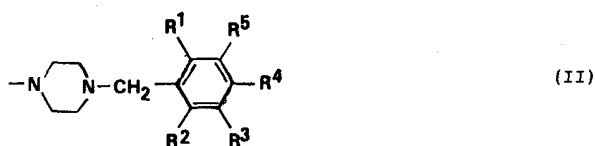
(IA)

nebo



v němž

W znamená piperazin-1-ylovou skupinu obecného vzorce II



příčemž

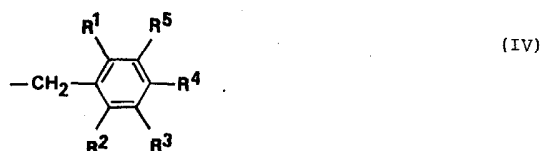
R^1 a R^2 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^3 a R^5 znamenají atomy vodíku a

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R^2 společně s R^3 znamenají buta-1,3-dien-1,4-ylenovou skupinu, přičemž R^1 a R^4 znamenají popřípadě také atomy vodíku,

jakož i jejich solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat N'-nesubstituovaný 3-piperazinylyrifamycin S nebo -rifamycin SV se sloučeninou, která umožňuje zavést do polohy 4 piperazinnového zbytku skupinu obecného vzorce IV



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedené významy,

získaná sloučenina obecného vzorce IA se popřípadě oxidací převede na sloučeninu obecného vzorce IB nebo se získaná sloučenina obecného vzorce IB popřípadě převede redukcí na sloučeninu obecného vzorce IA nebo/a sůl získaná postupem podle vynálezu se převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo/a volná sloučenina získaná postupem podle vynálezu se převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající N'-nesubstituovaný piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV a odpovídající sloučenina zavádějící zbytek obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce IA nebo IB, v nichž

W znamená zbytek obecného vzorce II,
v němž

R^1 a R^2 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^3 a R^5 znamenají atom vodíku,

jakož i jejich solí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající N'-nesubstituovaný piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV a odpovídající sloučenina zavádějící zbytek obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce IA, v němž

W znamená zbytek obecného vzorce II,
kde

R^2 a R^3 společně znamenají buta-1,3-dien-1,4-ylenovou skupinu a R^1 , R^4 a R^5 znamenají vodík,

jakož i jejich solí.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající N'-nesubstituovaný piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV a odpovídající sloučenina zavádějící zbytek obecného vzorce IV za vzniku 3-[4-(2,6-dimethyl-4-terc.butylbenzyl)piperazin-1-yl]rifamycinu SV.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající N'-nesubstituovaný piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV a odpovídající sloučenina zavádějící zbytek obecného vzorce IV za vzniku 3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)piperazin-1-yl]-rifamycinu SV.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající N'-nesubstituovaný piperazinylrifamycin S nebo -rifamycin SV a odpovídající sloučenina zavádějící zbytek obecného vzorce IV za vzniku 3-[4-(1-naftylmethyl)piperazin-1-yl]rifamycinu SV.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se sloučeniny vyrábějí ve formě farmaceuticky použitelné soli.