



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241008

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 11 12 74

(21) [PV 8636-77]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 12 73
(F 23 62 539)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(72)

Autor vynálezu

SEUBERT JÜRGEN dr., DARMSTADT; THOMAS HERBERT dr.;
ANDREWS PETER dr., WUPPERTAL (NSR)

(73)

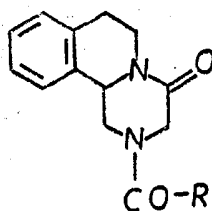
Majitel patentu

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
DARMSTADT (NSR)

(54) Způsob přípravy 2-acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-
isochinolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 2-acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolinových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde zbytek R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 15 atomy uhlíku, methylovou skupinu jednou až trojnásobně substituovanou chlorem, methoxy skupinou, fenylem, chlorfenoxyskupinou, acetoxifyfenylovou skupinou nebo thienylmerkaptoskupinou, ethenylovou nebo ethinylovou skupinu substituovanou fenylem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, ketoxyklohexylovou skupinu, acetoxycyklohexylovou skupinu nebo karboxycyklohexylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu jednou nebo vícenásobně substituova-

2

nou alkylem až se 4 atomy uhlíku, fluorem, chlorem, hydroxyskupinou, methoxy-skupinou, dimethylaminoskupinou, nitroskupinou,

NH-CHO

NH-COCH₃

NH-CO-CH₂-OCH₃

trifluormethylem, kyanoskupinou a/nebo methoxykarbonylem, naftyllovou skupinu nebo nesubstituovaný nasycený nebo nenasycený mono- nebo bicyklický heterocyklický zbytek s 5 nebo 6 členy kruhu obsahující 1 až 2 atomy dusíku, atom kyslíku a/nebo atom síry nebo substituovaný kyslíkem, methylem, chlorem, bromem, aminoskupinou, CHO-skupinou a/nebo NO₂-skupinou a případně kondenzovaný s jedním benzenovým kruhem, a jejich optických antipodů a fyziologicky nezávadných solí.

V následujícím se bude používat pro „4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino-[2,1-a]-isochinolin“ označení „HPI“. Podle toho se mohou sloučeniny vzorce I označit jako „2-acyl-HPI“.

Úkolem vynálezu bylo nalézt nová léčiva pro humánní a veterinární medicínu.

Bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I mají při dobré snášenlivosti vynikající antiparazitární a farmakologické vlastnosti. Jsou mezi jiným účinná anthelmintika a rozvíje-

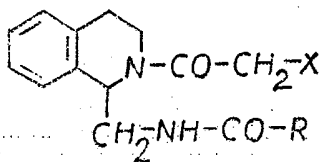
jí obzvláště široké spektrum účinku proti červům čeledi Cestodes a Trematodes. Dále mají psychotropní účinky a vlastnosti ovlivňující krevní tlak. Sloučeniny vzorce I se mohou proto použít jako léčiva v humánní nebo/a veterinární medicíně, obzvláště k docílení anthelmintických účinků, a také jako meziprodukty pro přípravu jiných léčiv.

Rovněž jako racemické sloučeniny vzorce I jsou také účinné optické antipody, obzvláště takové, které odpovídají, pokud se týká optické konfigurace, levotočivým sloučeninám.

V rakouských patentech OE-PS 261 615, OE-PS 263 781 a OE-PS 263 782 je nárokována příprava podobných sloučenin. Tyto však neprojevují žádný anthelmintický účinek.

Obzvláště jsou výhodné sloučeniny vzorce I, kde má zbytek R následující význam: cyklohexyl, o-, m- a p-fluorfenyl, p-chlorfenyl, m- a p-aminofenyl, m- a p-formylaminofenyl, p-nitrofenyl a 3-pyridyl, dále methyl, ethyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheptyl, m-chlorfenyl, m- a p-hydroxyfenyl, m- a p-methylaminofenyl, m- a p-dimethylaminofenyl, m- a p-acetylaminofenyl, m- a p-methoxyacetylaminofenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, thienyl-2-merkaptomethyl, 2-furyl, 2- nebo 3-pyridyl, 1-oxido-3-pyridinóskupina.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R má význam uvedený u vzorce I a X znamená fluor, chlor, brom, jod, methylsulfonyloxy- nebo arylsulfonyloxy skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, s výhodou p-toluen-sulfonyloxy skupinu, cyklizuje za přítomnosti cyklizačního činidla, s výhodou silné báze, jako butyllithia, terc.butylátu draselného, fenyllithia, hydridu sodného, alkoholátu, jako methylátu sodného nebo draselného, ethylátu sodného nebo draselného, propylátu sodného nebo draselného, isopropylátu sodného nebo draselného, n-butylátu sodného nebo draselného nebo terc.butylátu sodného nebo draselného nebo amidu jako diisopropylamidu lithného, sodného nebo draselného, za podmínek odštěpení HX, a případně se získaná racemická sloučenina vzorce I štěpí na optické antipody a/nebo se získaná báze vzorce I převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou nebo se báze obecného vzorce I uvolní z adiční soli s kyselinou.

S výhodou znamená R alkylovou skupinu

až s 8 atomy uhlíku, která může být substituována alkoxy skupinou až se 4 atomy uhlíku; cykloalkylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku, která může být substituována fluorem, chlorem, amino-, hydroxy- nebo alkoxy skupinou až se 4 atomy uhlíku; fenylovou skupinu, která je substituována fluorem, chlorem, nitro-, amino-, alkylamino- nebo dialkylaminoskupinou až se 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, benzylamino-, hydroxybenzylamino-, alkanoylamino- noskupinou až s 18 atomy uhlíku, benzylidenamino-, hydroxybenzylidenamino-, hydroxy-, alkoxy skupinou až se 4 atomy uhlíku nebo alkoxyacetylaminoskupinou až se 4 atomy uhlíku v alkoxy-zbytku; thienylovou, thienylmerkaptomethylovou, furylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazalylovou, isoxazolylovou nebo pyridylovou skupinu; nebo piperidylovou skupinu, která může být substituovaná alkylem až se 4 atomy uhlíku nebo formylem.

Jsou-li obsaženy ve zbytku R karboxy- nebo sulfo-zbytky, mohou být také ve formě solí alkalického kovu, kovu žiravých zemin nebo amonných solí, s výhodou ve formě sodné nebo draselné soli.

Jestliže zbytek X znamená arylsulfonyloxy skupinu, přichází s výhodou v úvahu fenylsulfonyloxy a p-tolylsulfonyloxy, dále například naftyl-1-sulfonyloxy nebo naftyl-2-sulfonyloxy.

Příprava sloučenin vzorce I a také přeměna získaných sloučenin vzorce I na jiné sloučeniny vzorce I se provádí obvyklými známými způsoby, jak jsou popsány v literatuře (například Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) a sice za známých a vhodných reakčních podmínek pro jednotlivé reakce.

Všechny výchozí látky pro přípravu sloučenin vzorce I se mohou případně také vytvořit in situ, takže se z reakční směsi neizolují, nýbrž se nechají ihned dále reagovat na sloučeniny vzorce I.

Jako cyklizační činidlo jsou vhodné silné zásady, jako s výhodou butyllithium nebo terc.butylát draselný, dále fenyllithium, hydrid sodný, alkoholáty jako methylát, ethylát, proylát, isopropylát, n-butylát, terc.butylát sodný nebo draselný, amidy, jako diisopropylamid lithný nebo příslušný amid sodný nebo draselný. Zpravidla se pracuje v inertním rozpouštědle jako benzenu, hexanu, terc.butanolu, tetrahydrofuranu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, dioxanu, etheru, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, acetonitrilu, případně pod dusíkem. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí -20°C a bodu varu použitého rozpouštědla. Reakce trvá 15 minut až 30 hodin, s výhodou 10 až 14 hodin.

Cyklizace se může také provádět s opticky aktivní sloučeninou vzorce II jako výchozí látkou a získají se potom opticky aktivní sloučeniny vzorce I.

Výchozí sloučeniny vzorce II se mohou získat podle známých způsobů popsaných v literatuře, například z příslušných 1-kyan-1,2-dihydro- nebo 1-kyan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinů, které jsou substituovány v poloze 2 zbytkem $R-CO-$ (který má význam uvedený u vzorce I). Tyto se hydrogenují na Raneyově niklu při vyšší teplotě a tlaku při přesunu zbytku $R-CO$ na odpovídající $N-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl-1-methyl)$ acylamidy, které se potom převedou sloučeninou vzorce $X-CH_2-CO-X$, například chloracetylchloridem, na sloučeniny vzorce II.

V získané sloučenině vzorce I se může případně převést zbytek R podle způsobů popsaných v literatuře na jiný zbytek R . Například se mohou již přítomné substituenty přeměnit na jiné substituenty.

Také je možné redukovat redukovatelný substituent jako nitroskupinu, s výhodou katalytickou hydrogenací nebo také chemickým způsobem. Katalytická hydrogenace se může provádět podle známých podmínek z literatury. K redukci jsou vhodné dále také kovy (například železo, zinek) s kyselinami (například HCl , CH_3COOH) nebo chlorid cínatý.

Další ketoskupina v acylovém zbytku sloučeniny vzorce I se může převést hydrogenací nebo chemickým způsobem na hydroxylovou skupinu. Pro hydrogenaci přicházejí v úvahu známé způsoby z literatury. Dále se může ketoskupina redukovat vodíkem ve stavu zrodu, například reakcí se směsí zinek/kyselina nebo zinek/alkalický loup; jako kyselina je vhodná například kyselina octová. Také se může použít sodík nebo jiný alkalický kov v nízkém alkoholu (jako ethanol, isopropanol, isoamylalkohol). Ketoskupina se může také redukovat hydridy kovů. Výhodné jsou komplexní hydridy kovů, které nenarušují amidovou skupinu kruhového systému, jako borohydrid sodný, borohydrid lithný, kalium-(sek.butyl)-borhydrid, kaliumtrimethoxyborhydrid, výhodně za přítomnosti inertního rozpouštědla, například etheru jako diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, 1,2-dimethoxyethanu nebo diglymu. Borohydrid sodný se může také použít ve vodném nebo vodnoalkoholickém roztoku. Reakce probíhá v rozmezí -80 až $+100^\circ C$, obzvláště v rozmezí $-20^\circ C$ a bodu varu použitého rozpouštědla.

Dále se může ketoskupina převést reakcí s hydrazinem a následujícím rozkladem vytvořeného hydrazonu podle metody Wolff-Kishnera na methylenovou skupinu. Dále se mohou za výše udaných podmínek hydrogenovat dvojně vazby na jednoduché vazby a trojně vazby na dvojně nebo jednoduché vazby. Vodíkem (paládium) se může také redukovat N -oxidová skupina ve zbytku R podle známých způsobů na odpovídající terciární amin.

Získaná sloučenina vzorce I, která obsahuje v acylovém zbytku terciární atom du-

síku, může se převést reakcí s anorganickými nebo organickými peroxidy, jako například peroxidem vodíku (s výhodou 30% vodný roztok nebo směsí peroxidu vodíku s kyselinou mravenčí), kyselinou peroctovou, kyselinou perbenzoovou, kyselinou 3-chlorperbenzoovou nebo terc.butylhydroperoxidem, na odpovídající N oxid. Jako rozpouštědlo pro organické peroxidy je vhodný například methylenchlorid, chloroform nebo alkohol jako methanol nebo isopropanol. Pracuje se při teplotě v rozmezí 0 až $50^\circ C$, s výhodou při teplotě místnosti. Reakční doba leží v rozmezí 1 až 48 hodin.

Získané sloučeniny vzorce I, které mají ve zbytku R thioetherovou skupinu, například alkylmerkaptosloučeniny, se mohou například převést kyselinou dusičnou, vodným roztokem peroxidu vodíku nebo kyselinou 3-chlorperbenzoovou, na sulfoxidy nebo sulfony.

Alkoholové skupiny ve zbytku R se mohou převést na karbonylové skupiny, například oxidací kyslíčkem manganitým nebo kyselinou chromovou.

Sloučeniny vzorce I, které obsahují jednu nebo více volných hydroxylových, amino- nebo monoalkylaminoskupin jako substituenty, mohou se alkylovat na odpovídající alkoxy-, monoalkylamino-, dialkylamino- nebo trialkylamonné sloučeniny nebo acylovat na odpovídající acylové sloučeniny.

Pro O -alkylaci se s výhodou nejprve výchozí látky přemění přídavkem zásady, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhlčitanu draselného, na odpovídající soli. Jako alkylační činidlo jsou vhodné například alkylhalogenidy jako methylochlord, methylbromid nebo methyljodid, ethylchlorid, ethylbromid nebo ethyljodid, odpovídající estery kyseliny dialkylsírové nebo alkylsulfonové, například dimethylsulfát, diethylsulfát nebo methyl-ester kyseliny p -toluensulfonové, nebo diazosloučeniny jako diazomethan. Aminosloučeniny se mohou také alkylovat redukčně formaldehydem nebo acetaldehydem za přítomnosti vodíku na katalyzátoru nebo za přítomnosti kyseliny mravenčí. Jako rozpouštědlo se použije například voda, vodný loup sodný; alkoholy, jako methanol, ethanol nebo p -butanol; uhlovodíky, jako benzen nebo xylene; ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan; amidy, jako dimethylformamid. Alkylace s výhodou probíhá při teplotě v rozmezí -10 až $+150^\circ C$, obzvláště v rozmezí teploty místnosti a teploty varu použitého rozpouštědla.

Odpovídající acylace se výhodně provádí kyselinou karboxylovou nebo deriváty kyseliny karboxylové, například za známých podmínek. Acylace se také může provádět keteny, s výhodou v inertním rozpouštědle jako etheru, dichlormethanu, chloroformu, benzenu nebo toluenu, případně za přídavku kyselých katalyzátorů jako kyseliny sírové nebo kyseliny p -toluensulfonové.

Dále je možné přeměnit alkanoyloxyskupinu (například formyloxy-, acetoxy-) nebo alkoxy-karboxylovou skupinu (například methoxykarboxylovou nebo ethoxykarboxylovou) v získaných sloučeninách vzorce I působením solvolizačních činidel na hydroxy- nebo karboxy-skupinu. Pro tuto reakci se použijí kyseliny (například kyselina solná nebo octová) nebo s výhodou zásady, jako uhličitán sodný nebo draselný, hydroxid vápenatý, barnatý, sodný nebo draselný, například ve vodném roztoku methanolu. Výhodné jsou mírné reakční podmínky, aby se nenarušily skupiny amidu kyseliny. Obecně se pracuje při teplotě v rozmezí -40 až $+90$ °C a v rozmezí 2 až 50 hodin.

Benzyliden- a hydroxybenzyliden-amino-sloučeniny vzorce I se mohou přeměnit hydrogenací na odpovídající sekundární aminy. Pro hydrogenaci se použije například vodík za přítomnosti platiny nebo Raneyova niklu při teplotě místnosti a normálním tlaku.

Benzylaminové sloučeniny se mohou štěpit například vodíkem za přítomnosti vzácného kovu jako katalyzátoru, například paládia, na odpovídající primární aminy.

Bisulfitové adukty vzorce I, kde zbytek R znamená 1,3-disulfo-3-fenylpropylaminoskupinu, se také získají přímou reakcí adičního produktu bisulfitu a skořicového aldehydu se sloučeninou vzorce I, kde zbytek R znamená aminofenyllovou skupinu.

Dále se mohou převést ketoskupiny ve zbytku R sloučenin vzorce I na aminoskupiny. Například se mohou nechat reagovat ketony s hydroxylaminem nebo s hydrazinem a vzniklé oximy nebo hydrazony se například hydrogenují na Raneyově niklu při 0,1 až 5,0 MPa. Podle dalšího způsobu provedení se mohou ketony hydrogenovat za přítomnosti amoniaku nebo primárních nebo sekundárních aminů. Získají se potom primární, sekundární nebo terciární aminy vzorce I. Reakce s výhodou probíhá při tlaku v rozmezí 0,1 až 20,0 MPa a teplotě v rozmezí -40 až 150 °C, například v methanolu, ethanolu, isopropanolu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo kapalném amoniaku.

Je také možné štěpit alkoxy skupiny přítomné v získaných sloučeninách vzorce I, přičemž vzniknou hydroxyskupiny. Přitom se musí zvolit takové reakční podmínky, při kterých zůstanou zachovány skupiny amidu kyseliny. Účelně se pracuje s Lewisovou kyselinou, jako bromidem boritým, v inertním rozpouštědle jako dichlormethanu, chloroformu nebo chloridu uhličitém při teplotě v rozmezí -40 až $+50$ °C.

Sloučeniny vzorce I, které obsahují jednu nebo více aminoskupin, se mohou převést obvyklým způsobem diazotací na odpovídající diazoniové sloučeniny, ve kterých se může diazoniová skupina nahradit například fluorem, chlorem, bromem, jodem, OH, O-alkylem nebo S-alkylem. Diazotace příslušných aminových sloučenin se může napří-

klad provádět ve vodném roztoku kyseliny sírové, chlorovodíkové nebo bromovodíkové nebo tetrafluoroboritého přídavku anorganického dusitanu, s výhodou NaNO_2 nebo KNO_2 , při teplotě v rozmezí -20 až $+10$ °C. Také se může pracovat s organickým dusitanem, jako n-butyldusitanem, n-amylidusitanem nebo isoamylidusitanem, při teplotě v rozmezí -20 až $+5$ °C v inertním organickém rozpouštědle, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

K zavedení atomu fluoru se diazotuje například v bezvodé kyselině fluorovodíkové a potom zahřívá nebo se nechají diazoniové soli reagovat s HBF_4 na těžko rozpustné diazoniumtetrafluoroboritany. Tyto se mohou izolovat a tepelně, například zahříváním v inertním rozpouštědle, přeměnit na žádané fluorsloučeniny. Diazonium-tetrafluoroboritany (obzvláště heterocyklických sloučenin) se však mohou také bez izolace ozařovat ve vodné suspenzi rtuťovou lampou a získají se potom žádané fluorsloučeniny. Diazoniová skupina se může vyměnit za chlor nebo brom s výhodou v horkém vodném roztoku za přítomnosti Cu_2Cl_2 nebo Cu_2Br_2 . Výměny diazoniumjodidové skupiny jodem se dosáhne již mírným zahříváním, přičemž se může přidat Cu_2I_2 , Cu_2Br_2 nebo Cu_2Cl_2 . Náhrada diazoniové skupiny CN skupinou se provádí například za přítomnosti $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ a kyanidů alkalického kovu (jako NaCN, KCN) při teplotě 0 až $+50$ °C. Skupina diazoniové soli se může také vyměnit alkoxy skupinou, například zahříváním ve vodnoalkoholickém roztoku.

Diazoniové sloučeniny se mohou také kopulovat kyselinou salicylovou na odpovídající azobarviva.

Bazické sloučeniny vzorce I se mohou případně převést na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinou. Přicházejí v úvahu anorganické nebo organické, například alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo vícesytné karboxylové nebo sulfonové kyseliny, například minerální kyseliny jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková, kyselina sírová, dusičná, kyseliny fosforečné, jako kyselina orthofosforečná, kyselina sulfaminová; organické kyseliny, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, máselná, pivalová, diethyloctová, šťavelová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, citrónová, glukonová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, fenypropionová, askorbová, izonikotinová, methansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová (isothionová), p-toluensulfonová, naftalenmono- nebo naftalendisulfonová kyselina (například naftalen-1- nebo -2-sulfonová nebo naftalen-1,5- nebo 2,6-disulfonová kyselina).

Sloučeniny vzorce I, které mají volnou karboxylovou nebo sulfoskupinu, mohou se

převést reakcí se zásadou ve fyziologicky nezávadné kovové nebo amonné soli. Jako soli přicházejí obzvláště v úvahu sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amonné soli, dále substituované amonné soli, jako například dimethylamonné a diethylamonné, cyklohexylamonné, dicyklo-hexylamonné soli, N-alkyl- nebo N-aryl-substituované piperazinové soli (jako methylpiperazinové, ethylpiperazinové soli) a N,N-dibenzyl-ethylendiamonné soli.

Naopak se mohou uvolnit bazické sloučeniny vzorce I z adičních solí s kyselinou působením zásad jako hydroxidu sodného nebo draselného, uhličitanu sodného nebo draselného, kyselých sloučenin vzorce I se mohou uvolnit z kovových a amonných solí působením kyselin, především minerálních kyselin jako zředěné kyseliny solné nebo sírové.

Sloučeniny vzorce I, které mají primární, sekundární nebo terciární aminoskupiny, se mohou přeměnit působením alkylačního činidla, methyljodidu, dimethylsulfátu nebo ethylhalogenidů, na fyziologicky nezávadné kvartérní amoniové soli.

Opticky aktivní sloučeniny vzorce I se získají výhodně tím způsobem, že se použijí výchozí látky, které jsou již opticky aktivní. Je však také možné štěpit získané racemáty vzorce I na optické antipody. Přitom je výhodná metoda chemického štěpení. Například se může nechat reagovat racemát vzorce I s opticky aktivní pomocnou látkou a získané diastereomerní směsi se mohou vhodným způsobem štěpit. Například se může nechat reagovat racemát vzorce I, který obsahuje kyselou skupinu (například karboxylovou skupinu), s opticky aktivní zásadou, — nebo naopak se může nechat reagovat racemát vzorce I, který obsahuje zásaditou skupinu (například aminoskupinu), s opticky aktivní kyselinou. Jako opticky aktivní zásady jsou vhodné například aminy, jako chinin, cinchonidin, brucin, cinchonin, hydroxyhydrindamin, morfin, 1-fenylethylamin, 1-naftalethylamin, chinidin, strychnin, zásadité aminokyseliny (jako lysin nebo arginin) nebo estery aminokyselin. Naopak jsou vhodné jako opticky aktivní kyseliny (+)- a (—)-formy kyseliny vinné, dibenzoylvinné, diacetylvinné, kastrové, β -kafersulfonové, mandlové, jablečné, 2-fenylmásečné, dinitrodifenové, mléčné nebo chinové. Získané diastereomerní směsi se mohou potom dělit selektivní krystalizací nebo ručním vybráním. Izolované diastereomerní sloučeniny se potom mohou hydrolyticky rozložit na žádané opticky aktivní sloučeniny.

Sloučeniny vzorce I působí s výhodou proti tasemnicím a motolicím. Mohou se případně použít proti následujícím tasemnicím (uspořádáno podle hostitele):

1. Přežvýkavci:

Moniezia, Stilesia, Avitellina, Thysanosoma,

Thysaniezia, Finnen-Taenia sp., Coenurus cerebralis, Echinococcus-Finnen;

2. Lichokopytníci:

Anoplocephala;

3. Hlodavci:

Hymenolepis (obzvláště H. nana a H. diminuta);

4. Drůbež:

Davainea, Raillietina, Hymenolepis;

5. Psovitě a kočkovité šelmy:

Taenia (obzvláště T. hydatigena, T. pisiformis, T. taeniaeformis, T. ovis, T. serialis, T. cervi, T. multiceps), Dipylidium (obzvláště D. Caninum), Echinococcus (obzvláště E. granulosus a E. multilocularis);

6. Člověk:

Taenia (obzvláště T. solium, T. saginata, T. serialis), Hymenolepis (obzvláště H. nana a H. diminuta), Drepanidotaenia, Dipylidium, Diplopilidium, Coenurus (obzvláště C. cerebralis), Diphylobothrium (obzvláště D. latum), Echinococcus-Finnen (obzvláště E. granulosus a E. multilocularis).

K potírání přicházejí v úvahu v první řadě motolice důležité v humánní a veterinární medicíně jako čeledi Schistosomidae obzvláště rodu Schistosoma (Sch. mansoni, Sch. haematobium, Sch. japonicum). Případně se mohou také dále ovlivnit rody Fasciola, Dicrocoelium, Clonorchis, Opisthorchis, Paragonimus, Paramphistomum, Echinostoma a jiné.

Sloučeniny vzorce I se mohou použít k potírání tasemnic nebo motolic nebo/a jejich larev mezi jiným u následujících hostitelů nebo/a mezi hostitelů: člověk, opice, nejdůležitější domácí a divoká zvířata, například psovití, jako pes, liška; kočkovití, jako kočka; lichokopytníci, jako kůň, osel, mul; jelenovití, jako srnec, jelen, daněk; kamzíci; hlodavci; přežvýkavci, jako skot, ovce, koza; ptáci, jako kur domácí, kachny; vepr; ryby.

Jako biotop ovlivnitelných parazitů nebo jejich larev je možno obzvláště jmenovat gastrotestinální trakt, například žaludek, střeva, slinné žlázy nebo žlučové cesty. Přicházejí však v úvahu také jiné orgány (například játra, ledviny, plíce, srdce, slezina, lymfatické uzliny, mozek, mícha nebo varlata), břišní dutina, vaziva, svalovina, pobřišnice, pohrudnice nebo bránice, plíce nebo žíly; tak působí sloučeniny vzorce I při dobré snášenlivosti například proti Schistosoma sp. v krevním oběhovém systému, proti Hymenolepis microstoma ve žlučovém traktu a proti T. hydatigena-Finnen v játrech.

Sloučeniny vzorce I se mohou použít jako takové nebo kombinovat s farmaceuticky vhodnými, inertními nosiči. Nosiče mohou

sestávat například z kapslí, pevných ředidel nebo plniv, sterilních vodných prostředí nebo/a různých netoxických organických rozpouštědel.

Přípravky se mohou podávat ve formě tablet a dražé (které případně obsahují účinnou látku v depotní formě), šumivých tablet, kapslí, granulátů, vodných suspenzí, injekčních roztoků, emulzí a suspenzí, elixírů, sirupů nebo past. Přípravky se připraví známým způsobem, například přidáním účinné látky do rozpouštědla nebo/a nosiče, případně za použití emulgačního nebo/a dispergačního prostředku. Přitom se použijí jako pomocné látky například: voda, netoxická organická rozpouštědla (například parafiny nebo alkoholy, jako glycerin nebo polyethylenglykol), rostlinné oleje (například sezamový olej), pevné nosiče, jako přírodní nebo syntetická kamenná moučka (například talek nebo aerosil), cukr, emulgátory (například ionogenní nebo neionogenní), dispergační prostředky (například methylcelulóza a polyvinylpyrrolidon) nebo/a kluzné látky (například stearan hořečnatý). Tablety mohou také obsahovat přídavné látky, jako sladidlo, citran sodný, uhličitán vápenatý a střední fosforečnan vápenatý, společně s přísadami, jako škrobem, želatinou atd. K vodným suspenzím nebo/a elixírům se mohou případně přidat látky zlepšující chuť a barviva. Sloučeniny vzorce I se mohou případně také podávat bez nebo téměř bez pomocných látek, například v kapslích.

Aplikace účinných látek vzorce I se s výhodou provádí orálně, parenterálně, obzvláště subkutánně nebo intramuskulárně, také je však možná dermální aplikace.

K potírání dospělých tasemnic je výhodné podávat účinné látky jednou nebo vícekrát v denním množství 0,01 až 250, s výhodou 0,5 až 100 mg/kg orálně nebo subkutánně. K potírání odpovídajících larev obličejů červů (Finnen) nebo k potírání Schistosom jsou případně potřebná větší množství účinné látky.

Při aplikaci větších množství účinné látky se mohou také rozdělit menší jednotlivé dávky na den. Například místo 1 000 mg se může podat 5 jednotlivých dávek po 200 mg. Ve veterinární medicíně přichází také v úvahu podávání účinné látky s krmivem, přičemž je účelné připravit předem směs (praemix). Také zde se mohou přidat všechny obvyklé přísady.

Případně se musí udané množství změnit a sice v závislosti na tělesné hmotnosti nebo způsobu aplikace, ale také na základě potíraného druhu a jeho individuálního chování vůči lékům nebo formě přípravků nebo v závislosti na časovém intervalu, ve kterém se přípravek podává. V některých případech může být dostatečné použít menší množství než uvedená nejnižší hranice, zatímco v jiných případech se musí uvedená horní hranice překročit.

Podle způsobu aplikace může poměr me-

zi látkou vzorce I a použitým nosičem nebo/a pomocnou látkou silně kolísat. Podává-li se látka vzorce I například jako tableta nebo dražé, potom se může kombinovat 0,01 až 2 500 mg účinné látky s 1 až 10 000 mg pomocné látky. Naopak použije-li se látka vzorce I v praemixu pro medicínální krmi-va, potom může připadat na 1 kg nosiče nebo pomocné látky 0,1 až 400 g látky vzorce I.

Sloučeniny vzorce I mohou být v přípřprávcích také ve směsi s jinými účinnými látkami. K dosažení širšího spektra účinku je případně prospěšné přidat účinnou látku, která působí na škrkavky, například Thia-bendazol [2-(4-thiazolyl)-benzimidazol] nebo piperazin (nebo piperazinové deriváty jako N-methylpiperazin). Je také možné kombinovat 2 nebo více sloučenin obecného vzorce I.

V následujících příkladech znamená

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ v chloroformu;

IC = infračervené spektrum v KBr.

Příklad 1

a) K 8,5 g N-[2-chloracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-1-methyl]-4-fluor-benzamidu [získatelný hydrogenací 1-kyan-2-(4-fluorbenzoyl)-1,2-dihydroisochinolinu na Raneyově niklu při 100 °C a 2,50 MPa a reakcí získaného N-[1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-1-methyl]-4-fluorbenzamidu s chloracetylchloridem v chloroformu za přítomnosti triethylaminu] ve 300 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá po kapkách při 20 °C pod dusíkem 12 ml 20% roztoku butyllithia v hexanu, míchá se 2 hodiny při 20 °C a vaří se dalších 12 hodin. Po přidavku vody se rozpouštědlo odstraní a odparek se rozpustí v chloroformu. Potom se třepe s vodou, vysuší a odpaří. Získá se 2-(4-fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin, t. t. 181 až 182 °C (z methanolu), 60 %.

Analogicky se připraví:

- 2-acetyl-HPI,
t. t. 139 °C,
- 2-isobutyryl-HPI,
t. t. 120 °C,
- 2-(2-methylbutyryl)-HPI,
t. t. 95 až 96 °C,
- 2-trimethylacetyl-HPI,
t. t. 150 °C,
- 2-(2-ethyl-n-butyryl)-HPI,
t. t. 121 °C,
- 2-[3,3-dimethyl-n-butyryl]-HPI,
t. t. 113 °C,
- 2-heptanoyl-HPI,
t. t. 90 až 91 °C,
- 2-(2,2-dimethylvaleryl)-HPI,
t. t. 129 °C,
- 2-(2-n-butylohexanoyl)-HPI,
t. t. 96 °C,
- 2-hexadekanoyl-HPI,
t. t. 101 až 102 °C,

2 dichloracetyl-HPI,
 t. t. 151 až 152 °C,
 2-trichloracetyl-HPI,
 t. t. 184 až 185 °C,
 2-tris-(chlormethyl)-acetyl-HPI,
 t. t. 133 až 135 °C,
 2-(2-methoxyacetyl)-HPI,
 t. t. 135 °C,
 2-(2-fenylacetyl)-HPI,
 t. t. 123 až 124 °C,
 2-(2-acetoxy-2-fenylacetyl)-HPI,
 t. t. 101 až 102 °C,
 2-(4-chlorfenoxycetyl)-HPI,
 t. t. 159 až 160 °C,
 2-(thienyl-2-merkaptacetyl)-HPI,
 t. t. 89 až 90 °C,
 2-cinnamoyl-HPI,
 t. t. 152 °C,
 2-fenylpropioloyl-HPI,
 t. t. 155 °C,
 2-fenoxykarbonyl-HPI,
 t. t. 136 až 137 °C,
 2-ethoxalyl-HPI,
 t. t. 126 °C,
 2-cyklopropyl-karbonyl-HPI,
 t. t. 148 °C,
 2-cyklobutyl-karbonyl-HPI,
 t. t. 154 až 155 °C,
 2-cyklopentyl-karbonyl-HPI,
 t. t. 127 °C,
 2-cyklohexylkarbonyl-HPI,
 t. t. 136 až 138 °C,
 2-(1-cyklohexenyl-karbonyl)-HPI,
 t. t. 123 až 124 °C,
 2-(3-cyklohexenyl karbonyl)-HPI,
 t. t. 126 °C,
 2-(4-ketocyklohexyl-karbonyl)-HPI,
 t. t. 154 °C,
 cis-2-(3-acetoxycyklohexyl-karbonyl)-HPI,
 t. t. 130 až 132 °C,
 2-cykloheptylkarbonyl-HPI,
 t. t. 91 °C,
 2-cyklooktylkarbonyl-HPI,
 t. t. 109 °C,
 2-cykloundecylkarbonyl-HPI,
 t. t. 150 až 151 °C,
 2-(adamantyl-karbonyl)-HPI,
 t. t. 159 až 160 °C,
 2-(3-methylbenzoyl)-HPI,
 t. t. 124 °C,
 2-(4-methylbenzoyl)-HPI,
 t. t. 183 až 184 °C,
 2-(4-terc.butylbenzoyl)-HPI,
 t. t. 198 °C,
 2-(2-fluorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 129 °C,
 2-(3-fluorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 164 až 166 °C,
 2-(3-chlorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 181 až 182 °C,
 2-(4-chlorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 214 až 215 °C,
 2-(3,5-dichlorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 165 až 166 °C,
 2-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl)-HPI,
 t. t. 156 °C,

2-(3-hydroxybenzoyl)-HPI,
 t. t. 153 °C,
 2-(4-hydroxybenzoyl)-HPI,
 t. t. 243 až 245 °C,
 2-(3,5-dihydroxybenzoyl)-HPI,
 t. t. 250 až 254 °C (rozklad),
 2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
 t. t. 204 až 205 °C,
 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI,
 t. t. 225 až 226 °C,
 2-(3-formamidobenzoyl)-HPI,
 t. t. 176 °C,
 2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
 t. t. 207 až 208 °C,
 2-(4-acetamidobenzoyl)-HPI,
 t. t. 247 až 248 °C,
 2-(4-methylmerkaptobenzoyl)-HPI,
 t. t. 195 °C,
 2-(2-nitrobenzoyl)-HPI,
 t. t. 188 až 189 °C,
 2-(3-nitrobenzoyl)-HPI,
 t. t. 172 °C,
 2-(4-nitrobenzoyl)-HPI,
 t. t. 212 až 213 °C,
 2-(3,4-dinitrobenzoyl)-HPI,
 t. t. 219 °C,
 2-(3,5-dinitrobenzoyl)-HPI,
 t. t. 251 až 252 °C,
 2-(3-trifluormethylbenzoyl)-HPI,
 t. t. 148 až 149 °C,
 2-(4-kyanbenzoyl)-HPI,
 t. t. 214 až 215 °C,
 2-(4-methoxykarbonylbenzoyl)-HPI,
 t. t. 178 °C,
 2-(2-chlor-4-nitro-benzoyl)-HPI,
 t. t. 176 až 177 °C,
 2-(4-chlor-3-nitro-benzoyl)-HPI,
 t. t. 192 až 194 °C,
 2-(2-hydroxy-5-chlor-benzoyl)-HPI,
 t. t. 180 °C,
 2-naftyl-1-karbonyl-HPI,
 t. t. 135 °C,
 2-naftyl-2-karbonyl-HPI,
 t. t. 178 °C,
 2-(pyrryl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 174 °C,
 2-(thienyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 132 až 133 °C,
 2-(thienyl-3-karbonyl)-HPI,
 t. t. 142 až 143 °C,
 2-(5-nitro-thienyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 172 až 173 °C,
 2-(5-methyl-thienyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 134 až 135 °C,
 2-(furyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 120 °C,
 2-(5-brom-furyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 209 °C,
 2-(5-nitro-furyl-2-karbonyl)-HPI,
 t. t. 182 °C,
 2-(indolyl-5-karbonyl)-HPI,
 t. t. 235 °C,
 2-(5-methyl-pyrazolyl-3-karbonyl)-HPI,
 t. t. 201 °C,
 2-(thiazolyl-4-karbonyl)-HPI,
 t. t. 154 °C,

2-(2,4-dimethyl-thiazoyl-5-karbonyl)-HPI,
t. t. 162 až 163 °C,
2-(5-methyl-isoxazolyl-3-karbonyl)-HPI,
t. t. 173 až 174 °C,
2-pikolinoyl-HPI,
hydrobromid, t. t. 163 °C,
2-nikotinoyl-HPI,
t. t. 172 °C,
2-(6-chlornikotinoyl)-HPI,
t. t. 158 °C,
2-isonikotinoyl-HPI,
t. t. 140 až 141 °C,
2-(2,6-dichlor-isonikotinoyl)-HPI,
t. t. 207 až 208 °C,
2-(chinolyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 198 až 200 °C,
2-isochinolyl-1-karbonyl)-HPI,
t. t. 157 °C,
2-(pyrazinyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 153 až 154 °C,
2-(4-methyl-piperazinyl-1-karbonyl)-HPI,
hydrochlorid, t. t. 290 °C,
2-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl-3-
-karbonyl)-HPI,
hydrochlorid, t. t. 211 °C,
2-(1-formylpiperidyl-4-karbonyl)-HPI,
t. t. 160 °C,
2-(tetrahydropyranyl-4-karbonyl)-HPI,
t. t. 172 °C,
2-(chromon-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 155 až 156 °C,
2-(tetrahydrothiopyranyl-4-karbonyl)-HPI,
t. t. 168 °C,
2-(2,1,3-benzothiadiazolyl-5-karbonyl)-HPI,
t. t. 144 °C,
(+)-2-acetyl-HPI,
t. t. 175 až 176 °C,
(-)-2-acetyl-HPI,
t. t. 177 až 178 °C,
(+)-2 cyklohexyl-karbonyl-HPI,
t. t. 108 až 110 °C,
[α] = +145,2°,
(-)-2-cyklohexyl-karbonyl-HPI,
t. t. 107 až 108 °C,
[α] = -146,9°,
(+)-2-(4-methylbenzoyl)-HPI,
t. t. 180 až 181 °C,
[α] = +29,2°,
(-)-2-(4-methylbenzoyl)-HPI,
t. t. 181 až 182 °C,
[α] = -28,5°,
(+)-2-(4-terc.butylbenzoyl)-HPI,
t. t. 181 až 182 °C,
[α] = +21,5°,
(-)-2-(4-terc.butylbenzoyl)-HPI,
t. t. 168 až 169 °C,
[α] = -20,5°,
(+)-2-(2-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 155 až 156 °C,
[α] = +49,1°,
(-)-2-(2-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 159 až 161 °C,
[α] = -49,9°,
(+)-2-(3-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 156 až 158 °C (slinutí 148 °C),
[α] = +40,2°,

(-)-2-(3-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 156 °C,
[α] = -41,6°,
(+)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 200 až 201 °C,
[α] = +33,5°,
(-)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 202 až 203 °C,
[α] = -32,6°,
(+)-2-(4-chlorbenzoyl)-HPI,
t. t. 231 až 232 °C,
[α] = +20,4°,
(-)-2-(4-chlorbenzoyl)-HPI,
t. t. 233 až 234 °C,
[α] = -20,7°,
(+)-2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
t. t. 215 °C,
[α] = +19,8°,
(-)-2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
t. t. 216 °C,
[α] = -18,7°,
(+)-2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 193 °C,
[α] = +8,6°,
(-)-2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 193 °C,
[α] = -8,4°,
(+)-2-(3-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 139 °C,
[α] = +2,9° [z(-)-báze],
(-)-2-(3-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 139 °C,
[α] = -2,9° [z(+)-báze],
(+)-2-(4-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 223 až 224 °C,
[α] = +18,5°,
(-)-2-(4-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 223 až 224 °C,
[α] = -21,4°,
(+)-2-nikotinoyl-HPI,
t. t. 148 °C,
[α] = +25,5°,
(-)-2-nikotinoyl-HPI,
t. t. 156 °C,
[α] = -28,4°.

b) Roztok 67,7 g 2-(4-nitrobenzoyl)-HPI v 1500 ml methanolu se hydrogenuje na 12 g 5% paládía na uhlí při 20 °C za normálního tlaku. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří. Z odparku se získá 2-(4-aminobenzoyl)-HPI, t. t. 212 až 213 °C (z ethanolu), 80 %. Hydrochlorid t. t. 165 až 166 °C (rozklad), síran t. t. 234 až 235 °C, isethionan t. t. 233 až 234 °C.

Analogicky se získá hydrogenací odpovídajících nitrosloúčenin:

cis-2-(4-aminocyklohexyl-karbonyl)-HPI,
amorfní, IR: 3 500, 3 300 a 1 645 cm⁻¹,
trans-2-(4-aminocyklohexyl-karbonyl)-HPI,
t. t. 284 °C,
2-(2-aminobenzoyl)-HPI,
hydrobromid, t. t. 279 až 280 °C,
2-(3-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 161 až 162 °C,

- (+)-2-(3-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 164 až 165 °C,
[α] = +35,9° [z (—)-nitroantipodů],
(—)-2-(3-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 164 až 165 °C,
[α] = —36,5° [z (+)-nitroantipodů],
(+)-2-(4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 231 až 232 °C,
[α] = +23,1°,
hydrobromid: t. t. od 193° (rozklad),
isethionan: t. t. 200 až 210 °C,
[α] = +16,0°,
(—)-2-(4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 231—232 °C,
[α] = —23,0°,
hydrobromid: t. t. od 205 °C (rozklad),
isethionan: t. t. 200 až 210 °C,
[α] = —16,3°,
2-(3,4-diaminobenzoyl)-HPI,
t. t. 143 °C,
2-(3,5-diaminobenzoyl)-HPI,
t. t. 235 až 236 °C,
2-(2-chlor-4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 145 °C, hydrochlorid, 181 až 182 °C,
2-(3-amino-4-chlor-benzoyl)-HPI,
hydrobromid, t. t. 208 až 210 °C,
2-(4-amino-tetrahydrothiopyranyl-4-karbonyl)-HPI,
t. t. 157 až 158 °C.

c) K 9,6 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI a 3,1 gramy triethylaminu v 300 ml chloroformu se přidá 2,4 g acetylchloridu ve 100 ml chloroformu a nechá se stát 2 hodiny při 20 °C. Potom se přidá ještě jednou 2,4 g acetylchloridu a 3,1 g triethylaminu a vaří se 3 hodiny. Reakční směs se promyje zředěnou kyselinou solnou a vodou. Po odpaření rozpouštědla se získá 2-(4-acetamidobenzoyl)-HPI, t. t. 247 až 248 °C (z acetonu), 80 %.

d) Směs 8 g 2-(4-methoxykarbonyl-benzoyl)-HPI a 500 ml 10% louhu sodného se míchá 12 hodin při 20 °C. Nerozpuštěné látky se odfiltrují, filtrát se okyslí kyselinou solnou a extrahuje chloroformem. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu (eluační činidlo: chloroform/methanol). Získá se 2-(4-karboxybenzoyl)-HPI, t. t. 251 °C, 70 %.

Analogicky se získá alkalickým zmýdlením:

trans-2-(2-karboxycyklohexyl-karbonyl)-HPI, t. t. 208 až 210 °C,
cis-2-(2-karboxycyklohexyl-karbonyl)-HPI,
t. t. 194 až 196 °C.

e) K roztoku 32 g 2-(4-hydroxybenzoyl)-HPI ve 150 ml směsi methanol/voda (10 : 1) se přidá přebytek etherického roztoku diazomethanu, až do slabého žlutého trvalého zabarvení. Odpaří se, odparek se rozpustí v etheru, promyje se zředěným louhem sodným a vodou, vysuší se síranem sodným, odpaří a získá se 2-(4-methoxybenzoyl)-HPI, t. t. 204 až 205 °C, 60 %.

f) K 5,4 g 2-(4-methoxybenzoyl)-HPI ve 100 ml methylenchloridu se přikapává při —5 až —10 °C 7,5 g bromidu boritého. Míchá se 1 hodinu při 20 °C a nalije se na led. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se několikrát vytřepe s methylenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a potom se odpaří. Z odparku se získá 2-(4-hydroxybenzoyl)-HPI, t. t. 243 až 245 °C (z ethanolu), 60 %.

g) Směs 4,8 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI a 1,5 g 33% roztoku formaldehydu ve 200 ml methanolu se hydrogenuje na 0,5 g 5% paládia na uhlí. Potom se filtruje, rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatograficky na silikagelu (eluační činidlo: chloroform). Získá se 2-(4-methylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 220 °C, 30 %.

h) Analogicky podle příkladu „g“ se získá z 4,8 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI a 4 g 33% roztoku formaldehydu 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 225 až 226 °C, 50 %.

i) K 3,2 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI ve 100 mililitrech dioxanu se přidá během 2 hodin za nepřístupu vlhkosti 2,5 g dimethylsulfátu a míchá se potom 15 hodin při 100° Celsia. Potom se ochladí, přidá se 1,4 g hydroxidu draselného v 5 ml vody a extrahuje se chloroformem. Po odpaření se získá 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 225 až 226 °C, 60 %.

j) 10,4 g 2-(4-trifluoracetamidobenzoyl)-HPI [získatelný s 2-(4-aminobenzoyl)-HPI se směsí trifluoracetanhydrid/triethylamin] se zahřívá s 34,2 g methyljodidu v 300 ml acetonu až téměř k varu, přidá se 13,4 g práškovitého hydroxidu draselného a vaří se 5 min. Odpaří se, přidá se voda a míchá se 2 hodiny při 20 °C. Potom se extrahuje chloroformem, promyje vodou a odpaří. Získá se 2-(4-methylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 220 °C, 50 %.

Jestliže se před hydrolyzou neodstraní methyljodid, potom se získá 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 225 až 226 °C, 62 %.

k) K 6,5 g 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)-HPI ve 100 ml ethanolu se přidá po částech při 0 °C 1,15 g hydridu sodno-boritého. Míchá se 12 hodin při 20 °C, nalije se na led a získá se 2-(4-hydroxycyklohexylkarbonyl)-HPI jako směs isomerů. Amorf. 60 procent.

l) K roztoku 3,25 g 2-(4-oxocyklohexylkarbonyl)HPI ve 35 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá pod dusíkem při —70° Celsia 24 ml 0,5 molárního roztoku tris-(sek.butyl)-borohydridu draselného v tetrahydrofuranu. Po 3 hodinách se přidá 35 ml vody, nechá se ohřát na 20 °C a zpracuje se chloroformem. Po chromatografickém čištění na silikagelu chloroformem se získá cis-2-(4-hydroxycyklohexyl-karbonyl)-HPI, t. t. 162 až 163 °C, 60 %.

m) 6,5 g 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)-HPI ve 100 ml methanolu se hydrogenuje za přítomnosti 2 g Raneyova niklu při 50 °C

a 10,0 MPa až do nasycení. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje a získá se 2-(4-hydroxycyklohexyl-karbonyl)-HPI jako směs isomerů. Amorf. 70 %.

n) 3,16 g 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)-HPI se hydrogenuje ve 100 ml methanolu, který byl nasycen při 10 °C amoniakem, za přítomnosti 1 g Raneyova niklu při 70 °C a 10,0 MPa 10 hodin. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí v ethanolu. Po přidávku HBr v ethanolu a potom etheru krystaluje trans-2-(4-aminocyklohexylkarbonyl)-HPI-hydrobromid, t. t. 284 °C, 60 %.

o) 3,1 g 2-(4-oximinocyklohexyl-karbonyl)-HPI, [t. t. 194 °C, získatelný z 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)HPI a hydroxylaminu] se hydrogenuje ve 100 ml ethanolu při teplotě místnosti a 0,5 MPa za přítomnosti 4 g Raneyova niklu až do nasycení. Zahuštěním se získá 2-(4-aminocyklohexyl-karbonyl)-HPI (směs isomerů). Amorf. 80 %.

p) Roztok 5,5 g 2-isonikotinoyl-HPI a 6,3 g 3-chlorperbenzoové kyseliny (50%) v methylenchloridu se nechá stát přes noc při 20 °C. Potom se uvádí až do nasycení amoniak, odsaje se a promyje methylenchloridem. Odpařením filtrátu se získá 2-isonikotinoyl-HPI-1'-N-oxid, t. t. 250 °C (z ethanolu). 70 %.

Analogicky se získá z 2-nikotinoyl-HPI 2-nikotinoyl-HPI-1'-N-oxid, t. t. 178 °C, 83 %.

q) 3,2 g 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI a 5 g methyljodidu se zahřívá v 600 ml acetonitrilu přes noc na 75 °C, rozpouštědlo se odpaří, získaná směs se čistí na silikagelu (eluační činidlo: chloroform/methanol) a získá se methojodid 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 215 až 216 °C (z ethanolu), 60 %.

r) Analogicky podle d) se zmýdelní 8 g 2-(4-acetoxibenzoyl)-HPI za přítomnosti 10% louhu sodného. Získá se 2-(4-hydroxybenzoyl)-HPI, t. t. 243 až 245 °C, 70 %.

Analogicky se získá zmýdlením odpovídajících acetátů:

2-(3,4-cis-dihydroxycyklohexyl-karbonyl)-HPI, hydrát, t. t. 100 až 102 °C.

s) 6,4 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI, 2,7 g salicylaldehydu a 100 mg chloridu kyseliny p-toluensulfonové se vaří 12 hodin ve 150 mililitrech toluenu při odstraňování vznikající vody. Odpaří se a roztírá s etherem. Získá se 2-(4-o-hydroxybenzylidenamino-benzoyl)-HPI, t. t. 196 až 197 °C (ze směsi benzen/petrolether), 80 %.

Analogicky se získá s benzaldehydem:

2-(4-benzylidenamino-benzoyl)-HPI (amorfní).

t) 3 g 2-(4-benzylidenamino-benzoyl)-HPI se hydrogenuje 3 hodiny v 50 ml methanolu na 1 g platiny při 20 °C a normálním tlaku. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření se

získá 2-(4-benzylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 204 až 205 °C, 60 %.

Analogicky se získá z 2-(4-o-hydroxybenzylidenamino-benzoyl)-HPI hydrogenací:

2-[4-(2-hydroxybenzyl)-aminobenzoyl]-HPI, t. t. 201 až 202 °C.

u) K roztoku 1,38 g kyseliny salicylové v 15 ml 2 N louhu sodného se nechá přitékat při 5 až 10 °C diazoniový roztok připravený z 3,21 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI, 5 ml 6 N kyseliny solné, 0,7 g dusitanu sodného a 4 ml vody, přičemž se musí dbát na to, aby roztok zůstal alkalický. Po půl hodině se získaný produkt vysráží kyselinou solnou, odfiltruje, promyje vodou a troškou ethanolu a vysuší. Získá se 2-[4-(3-karboxy-4-hydroxy-fenylazo)-benzoyl]-HPI jako oranžovožlutý prášek, t. t. 241 až 244 °C, 80 %.

v) 300 ml 3,7 N roztoku bisulfitu sodného se zahřívá půl hodiny s 49 g skořicového aldehydu na 90 °C, přidá se 111,7 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI v 1 litru dioxanu a směs se zahřívá 12 hodin na 90 °C. Po ochlazení se extrahuje chloroformem; vodná fáze se koncentruje a produkt se vysráží přidávkem ethanolu.

Získá se dvojsodná sůl 2-[4-(1,3-disulfo-3-fenylpropylamino)-benzoyl]-HPI, t. t. 221 až 222 °C (rozklad), 30 %.

w) 4,8 g 2-(3-cyklohexenyl-1-karbonyl)-HPI a 4 g kysličníku osmičelého se míchá přes noc při 20 °C v 60 ml pyridinu, potom se přidá roztok 7 g bisulfitu sodného ve 110 ml vody a 85 ml pyridinu, míchá se 30 minut a extrahuje methylenchloridem. Po vysušení a odpaření se získá 2-(3,4-cis-dihydroxycyklohexyl-1-karbonyl)-HPI, hydrát, t. t. 100 až 102 °C, 30 %.

x) 3,1 g 2-(3-cyklohexenyl-1-karbonyl)-HPI se hydrogenuje při 20 °C a normálním tlaku na 300 mg kysličníku platiny ve 100 ml methanolu až do stavu klidu. Filtruje se, odpaří a získá se 2-cyklohexylkarbonyl-HPI, t. t. 136 až 138 °C, 80 %.

y) Roztok 3,3 g 2-(tetrahydrothiopyran-4-karbonyl)-HPI a 1,05 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku ve 20 ml kyseliny octové se nechá stát přes noc při 20 °C, odpaří se, zpracuje chloroformem a vodou a získá se 2-(tetrahydrothiopyran-4-karbonyl)-HPI-S-oxid jako směs isomerů, t. t. 175 až 180 °C, 60 %.

z) 3,3 g 2-(tetrahydrothiopyran-4-karbonyl)-HPI a 2,5 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku ve 25 ml kyseliny octové se zahřívá 2 hodiny na 60 °C, odpaří se, zpracuje chloroformem a vodou a získá se 2-(tetrahydrothiopyran-4-karbonyl)-HPI-S,S-dioxid, t. t. 253 až 255 °C (z ethanolu), 70 %.

za) K roztoku 4,9 g 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)-HPI v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá pomalu pod dusíkem při -70 °C 35 ml 0,5 molárního roztoku

sek. butylborohydridu draselného v tetrahydrofuranu. Po 3 hodinách se přidá 50 ml vody, nechá se ohřát na teplotu místnosti, okyslí HCl a extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se čistí chromatograficky (silikagel/chloroform). Získá se čistý cis-2-(4-hydroxycyklohexyl-karbonyl)-HPI o t. t. 162 až 164 °C (ze směsi isopropanol/diethylether), 47 %.

Účinné látky vzorce I se mohou zpracovat podle způsobů známých z literatury na farmaceutické přípravky, jak ukazují následující příklady:

Příklad A

Tablety k potírání tasemnic (dospělí červi)

a) Tablety s 500 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI jako účinné látky se připraví zpracováním práškovité směsi, která obsahuje 5 kg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI, 3 kg laktosu, 1,8 kg kukuřičného škrobu a 0,2 kg stearanu hořečnatého.

b) Může se použít stejná směs k přípravě tablet, které obsahují 50, 250 a 1 000 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI.

Tablety obsahující 250 a 500 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI jako účinnou látku se s výhodou použijí v humánní medicíně; všechny udané tablety se mohou použít pro účely veterinární medicíny.

Příklad B

Tablety k potírání s výhodou Cestodes-Finnen nebo Schistosom

a) šumivé tablety

každá tableta obsahuje:	
2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	1 000 mg
kyselina citrónová	800 mg
uhličitan sodný	900 mg
sacharin	5 mg
sacharosa	do 4 000 mg

b) žvýkací tablety

každá tableta obsahuje:	
2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	2 000 mg
celulóza	80 mg
sodná sůl karboxymethylcelulózy	40 mg
barviva a aróma	podle libosti
sacharosa	do 4 000 mg

Příklad C

Dražé k potírání tasemnic v humánní medicíně

Jádro dražé obsahuje:	
2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	250 mg
laktosa	150 gm

kukuřičný škrob	90 mg
stearan hořečnatý	10 mg

Povlak na dražé se skládá: z talku: sacharosy, kysličníku titaničitýho, uhličitanu vápenatého, polyvinylpyrrolidonu, methylcelulózy, glycerinu, kysličníku hořečnatého, laku.

Toto složení se může také použít pro dražé, která obsahují 500 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI jako účinnou látku.

Příklad D

Šáva k potírání tasemnic (humánní medicína)

Šáva se připraví suspendováním:

2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	3,5 kg
destilovaná voda	2 l
pufr	0,1 l
glycerin	3 kg
sorbit	3 kg
sacharosa	53 kg
směs 60% methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové a 40% propylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové	0,1 kg
ethanol	12 l

Ke směsi se přidá barvivo a aróma a doplní se destilovanou vodou na 100 l.

Příklad E

Kapsle k potírání Cestodes a Schistosom v humánní a veterinární medicíně

Kapsle příslušné velikosti se naplní směsí obsahující:

2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	5 000 mg
talek	250 mg
stearan hořečnatý	150 mg

Připraví se kapsle obsahující 1 000 mg a 10 000 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI.

Příklad F

Injekční roztok pro účely v humánní a veterinární medicíně

Pro subkutánní podání v olejovité nebo vodné suspenzi se naplní 15 mg ampule roztokem 500 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI v 6 ml vody a 4 ml propylenglykolu za přídavku látky usnadňující rozpouštění. Ampule se za horka sterilují nebo se přidá konzervační prostředek.

Připraví se ampule obsahující 100 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI (pro malá zvířata) a 1 000 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI (velká zvířata).

Příklad G

Pelletky

Ze stejných váhových dílů 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI a laktosy se připraví práškovitá směs, která se zpracuje obvyklým způsobem společně se sodnou solí karboxymethylcelulózy na stejnoměrný granulát se středním průměrem zrna 1,5 mm.

Příklad H

Veterinární předsměs, která je vhodná ke smíchání s krmivem jako nosičem na medicínální krmivo

a) 25% předsměs (s výhodou pro větší zvířata):

25 kg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI se smíchá s 75 kg jemných otrub (pšeničná mouka) nebo/a laktosou.

b) 5% předsměs (s výhodou pro malá zvířata):

5 kg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI se zpracuje analogicky podle příkladu a).

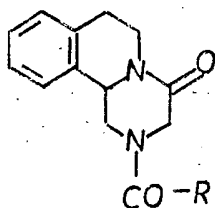
c) Příklad použití předsměsi připravené podle a) k potírání druhů Moniezia ve střevech skotu.

K získání vhodného medicínálního krmiva se míchá 1 kg předsměsi připravené podle a) s 9 kg obvyklého jaderného krmiva. 400 g tohoto medicínálního krmiva obsahuje 10 000 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI se podá dospělému skotu k potření uvedeného druhu Moniezia.

Analogicky podle příkladu A až H se mohou použít místo 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI také jiné účinné látky vzorce I nebo jejich fyziologicky nezávadné soli a zpracovat na farmaceutické přípravky.

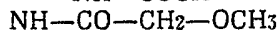
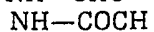
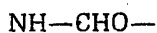
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 2-acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolinových derivátů obecného vzorce I



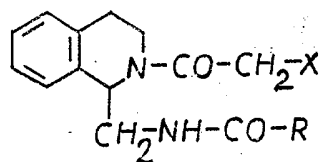
(I)

kde zbytek R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 15 atomy uhlíku, methylovou skupinu jednou až trojnásobně substituovanou chlorem, methoxyskupinou, fenylem, chlorfenoxyskupinou, acetoxifynylovou skupinou nebo thienylmerkaptoskupinou, ethenyllovou nebo ethinyllovou skupinu substituovanou fenylem, cykloalkylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, ketocyklohexylovou skupinu, acetoxycyklohexylovou skupinu nebo karboxycyklohexylovou skupinu, cykloalkenyllovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, adamantylovou skupinu, fenyllovou skupinu jednou nebo vícenásobně substituovanou alkylem až se 4 atomy uhlíku, fluorem, chlorem, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, dimethylaminoskupinou, nitroskupinou,



trifluormethylem, kyanoskupinou a/nebo methoxykarbonylem, naftyllovou skupinu nebo nesubstituovaný nasycený nebo nenasycený mono- nebo bicyklický heterocyklic-

ký zbytek s 5 nebo 6 členy kruhu obsahující 1 až 2 atomy dusíku, atom kyslíku a/nebo atom síry nebo substituovaný kyslíkem, methylem, cholrem, bromem, aminoskupinou, CHO-skupinou a/nebo NO₂-skupinou a případně kondenzovaný s jedním benzenovým kruhem, a jejich optických antipodů a fyziologicky nezávadných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R má význam uvedený u vzorce I a X znamená fluor, chlor, brom, jod, methylsulfonyloxy- nebo arylsulfonyloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, s výhodou p-toluen-sulfonyloxyskupinou, cyklizuje za přítomnosti cyklizačního činidla, s výhodou silné báze, jako butyllithia, terc.butylátu draselného, fenyllithia, hydridu sodného, alkoholu, jako methylátu sodného nebo draselného, ethylátu sodného nebo draselného, propylátu sodného nebo draselného, isopropylátu sodného nebo draselného, n-butylátu sodného nebo draselného nebo terc.butylátu sodného nebo draselného nebo amidu jako diisopropylamidu lithného, sodného nebo draselného, za podmínek odštěpení HX, a případně se získaná racemická sloučenina vzorce I štěpí na optické antipody a/nebo se získaná báze vzorce I převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou nebo se báze obecného vzorce I uvolní z adiční soli s kyselinou.