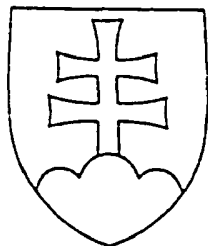


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) 485-93

(13) A3

5(51) C 07 D 295/04

(22) 14.05.93

(32) 26.08.92

(31) 936 179

(33) CH

(40) 06.04.94

(71) PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) BOUWLES Paul, Groton, CT, US;

(54) Spôsob prípravy arylpiperazinylových hetero-
cyklických zlúčenín

(57) Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom n je jedna, Ar má špecifický význam uvedený v popisnej časti X a Y spoločne s fenylovou časťou, ku ktorej sú pripojené, tvoria kruhové systémy špecifikované v popisnej časti, alebo farmaceutická prijateľných adičných solí s kyselinami, pri ktorom sa do reakcie pridáva piperazínová zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorej Z je fluór, chlór, bróm, jód, metánsulfonátová, trifluórmetánsulfonátová alebo trifluóroctová skupina, n je 0 alebo 1 a Ar má rovnaký význam ako vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca III obsahujúcou alkylhalogénidovú časť, v ktorej n, X a Y majú rovnaký význam ako vyššie a Hal je fluór, chlór, bróm alebo jód.

Spôsob prípravy arylpiperazinylových heterocyklických zlúčenín.

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy arylpiperazinyletyl alebo (butyl)-heterocyklických zlúčenín a farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami odvodenými od týchto zlúčenín.

Doterajší stav techniky

V patente Spojených štátov amerických č. 4 831 031 je opisovaný postup prípravy arylpiperazinyletyl- (alebo butyl)-heterocyklických zlúčenín, pričom podľa tohoto patentu sa príprava uvedených zlúčenín vykonáva reakciou N-arylpiperazínu s kondenzovanými bicyklickými zlúčeninami. Táto kondenzačná reakcia sa podľa spomínaného patentu obyčajne vykonáva v polárnom rozpúšťadle (ako je napríklad nižší alkohol, dimetylformamid alebo metylizobutylketón) a v prítomnosti slabej bázeickej látky, pričom vo výhodnej realizácii tohto postupu podľa tohto patentu sa tento postup taktiež realizuje v prítomnosti katalytického množstva jodidu sodného a neutralizačného činidla pre neutralizáciu vznikajúceho hydrochloridu, ako je napríklad uhličitan sodný.

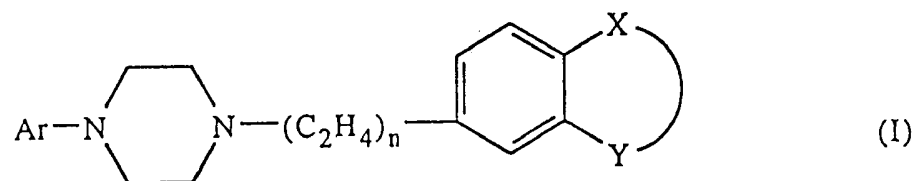
Z doterajšieho stavu techniky je taktiež známy postup prípravy 1-(1,2-benzizotiazol-3-yl)piperazínových a (1,2-benzizoxazol-3-yl)piperazínových derivátov, viď postup podľa Yevicha a kol., J. Med. Chem. 29, č. 3, str. 359-369 (1986). V tejto publikácii je uvedených niekoľko reakčných schém postupu prípravy týchto zlúčenín, vrátane reakčných schém, v ktorých kondenzačná reakcia prebieha za vzniku voľnej bázeickej zlúčeniny.

Publikácie citované vo vyššie uvedenom texte a v texte nasledujúcom sú uvedené v tomto opise ako všetky odkazové materiály, ktoré sú v tomto obore známe.

Podstata vynálezu

Vynález sa dotýka nového a účinného postupu realizácie kondenzačnej reakcie piperazínových derivátov s alkylhalogenidovými derivátmi, pri ktorom sa pripravia arylpiperazinyletyl- (alebo butyl)-heterocyklické zlúčeniny vo vyššom výťažku, ako tomu bolo až doteraz pri metódach známych z doterajšieho stavu techniky. Podľa uvedeného vynálezu sa kondenzačná reakcia vykonáva vo vodnom prostredí. Táto realizácia uvedenej kondenzačnej reakcie vo vodnom prostredí predstavuje nielen efektívnejší spôsob získania požadovaných zlúčenín, ale vyžaduje taktiež omnoho nižšie náklady na ochranu životného prostredia, lebo pri ňom odpadá manipulácia s organickými rozpúšťadlami a problémy súvisiace s ich zneškodňovaním. Pri postupe podľa uvedeného vynálezu nedochádza k tvorbe vedľajších produktov a taktiež tento postup nevyžaduje žiadne zvláštne metódy izolovania konečných produktov, ako je napríklad extrakcia, destilácia a rekryštalizácia.

Podstata spôsobu prípravy nových zlúčenín podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I :



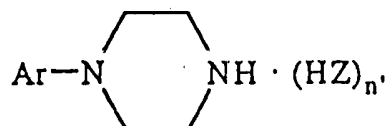
v ktorom znamená:

Ar naftyllovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až štyrmi substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej atóm fluóru, chlór, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, kyanovú skupinu a nitroskupinu, ďalej chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, 6-hydroxy-8-chinolylovú skupinu, benzizotiazolylovú skupinu a ich oxidy a dioxidy, ktoré sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho fluór, chlór,

trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, kyanovú skupinu a nitroskupinu, ďalej benzotiazolylovú skupinu, benzotiadiazolylovú skupinu, benzotriazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, benzoxazolonylovú skupinu, indolylovú skupinu, indanylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvomi atómami fluóru, 3-indazolylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1-trifluórmetylfenylovou skupinou, a ftalazinylovou skupinou,

n je 1 alebo 2,

X a Y spoločne s fenylovou skupinou, ku ktorej sú pripojené tvoria kruhový systém vybraný zo súboru zahrňujúceho chinolylovú skupinu, 2-hydroxychinolylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, 2-aminobenzotiazolylovú skupinu, benzoizotiazolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, 3-hydroxyindazolylovú skupinu, indolylovú skupinu, spiro[cyklopentán-1,3'-indoliny]lovú skupinu a oxindolylovú skupinu, pričom uvedený kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 3 atómy uhlíka alebo jedným substituentom vybraným zo súboru zahrňujúceho chlór, fluór, a fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným atómom chlóru, alebo fluóru; ďalej benzoxazolylovú skupinu; 2-aminobenzoxazolylovú skupinu; benzoxazolonylovú skupinu; 2-aminobenzoxazolinylovú skupinu; benzotiazolonylovú skupinu; benzimidazolonylovú skupinu a benzotriazolylovú skupinu; a farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami odvodenými od uvedených zlúčenín spočíva podľa uvedeného vynálezu v tom, že sa do reakcie pridáva piperazínová zlúčenina všeobecného vzorca II :

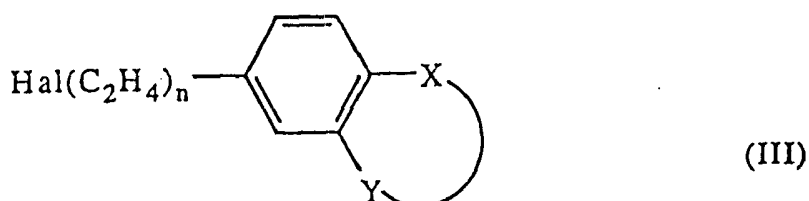


(II)

v ktorej znamená:

Z atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu, metansulfonátovú skupinu
trifluórmetsulfonátovú skupinu alebo trifluóroctovú skupinu,
n ' je 0 alebo 1, a

Ar má rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie,
so zlúčeninou všeobecného vzorca III obsahujúcou
alkylhalogenidovú časť:



v ktorom znamená:

Hal fluór, chlór, bróm alebo jód, a
n, X a Y majú rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie, vo
vode v prítomnosti reakčného činidla k neutralizovaniu
halogénvodíkovej kyseliny, pričom reakčná zmes sa zahrieva pri
podmienkach vhodných k vykonaniu kondenzačnej reakcie medzi
uvedenou piperazínovou zlúčeninou a uvedenou zlúčeninou
obsahujúcou alkylhalogenidovú časť, pričom v prípade potreby
potom nasleduje príprava zodpovedajúca farmaceuticky prijateľnej
adičnej soli s kyselinou odvodenou od tejto zlúčeniny.

Vo výhodnom uskutočnení postupu podľa uvedeného vynálezu sa
používa prebytok reakčného činidla na neutralizovanie
halogénvodíkovej kyseliny a získaná reakčná zmes sa zahrieva na
teplotu varu pri použití spätného chladiča. Spravidla je podľa
uvedeného vynálezu výhodné uskutočnenie keď sa zlúčenina
všeobecného vzorca I pridáva do reakcie s vodným roztokom
kyseliny chlorovodíkovej za účelom prípravy monohydrátu
hydrochloridu.

Prípadná substitúcia naftylovej časti alebo oxindolylovej

časti môže byť vykonaná ľubovoľne na naftylovom kruhu alebo oxindolylovom kruhu. Ako príklad týchto substitučných skupín

možno uviesť 6-fluórnaftylovú skupinu, 4-metoxynaftylovú skupinu, 1-etyloxindolylovú skupinu a 6-fluóroxindolylovú skupinu. Prípadná substitúcia indanylovej časti je vykonaná na nasýtenom kruhu indanylovej skupiny. Vo výhodnom vykonaní podľa vynálezu je uvedenou substitúciou oxindolylovej časti alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 3 atómy uhlíka substitúcie jedným až tromi metylénovými skupinami alebo jednou etylovou skupinou.

Vo výhodnom uskutočnení sú použitými zlúčeninami v postupe podľa vynálezu zlúčeniny, v ktorých n je 1, zlúčeniny v ktorých X a Y spoločne s fenylovou skupinou, ku ktorej sú pripojené tvoria oxindolylovú skupinu, zlúčeniny v ktorých Ar predstavuje naftylovú skupinu alebo benzizotiazolylovú skupinu a zlúčeniny, v ktorých n' znamená 1.

Ako konkrétne príklady zlúčeniny, ktorú je možné pripraviť postupom podľa uvedeného vynálezu, je možné uviesť monohydrát hydrochloridu 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperaziny)etyl-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

Všeobecne je možné uviesť, že sa postup podľa uvedeného vynálezu vykonáva v prítomnosti neutralizačného činidla, ktorým je napríklad bázičná látka, vrátane napríklad uhličitanov alkalických kovov a kovov alkalických zemín, hydrogénuhličitanov, ako je napríklad hydrogénuhličitan sodný, hydridov a terciárnych amínov, ako sú napríklad trietylamín a diizopropyletylamín, ktoré sú tu uvedené iba ako príklad a výčet možných použitých bázičných látok tým nie je nijako obmedzený.

Pokiaľ sa týka uvedenej piperazínovej zlúčeniny a zlúčeniny obsahujúcej alkylhagenidovú časť, označujú sa tieto látky v postupe podľa uvedeného vynálezu ako "substráty". Pre účely postupu podľa vynálezu môžu byť tieto substráty prítomné v ekvivalentnom molárnom množstve alebo môže byť jeden z týchto

substrátov použitý v prebytku.

Vo výhodnom uskutočnení podľa uvedeného vynálezu sa používa asi jeden molárny ekvivalent až asi päť molárnych ekvivalentov neutralizačného činidla, vzťahujúceho sa na substrát, ktorý nie je prítomný v prebytku, a asi tri až asi desať objemov vody, vzťahujúcej sa na hmotnosť substrátu, ktorý nie je prítomný v prebytku, to znamená na hmotnosť vyjadrenú v gramoch.

Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia uvedeného vynálezu sa pri vykonávaní tohoto postupu používajú asi dva až asi tri molárne ekvivalenty neutralizačného činidla, vzťahujúce sa na substrát, a asi päť objemov vody, vzťahujúcich sa na hmotnosť substrátu, ktorý nie je prítomný v prebytku, to znamená na hmotnosť vyjadrenú v gramoch. Podľa ďalšieho výhodného vykonania je uvedeným neutralizačným činidlom uhličitan sodný.

Pri vykonávaní postupu podľa vynálezu sa piperazínový derivát a alkylhalogenidový derivát spojí a táto reakčná zmes sa zahrieva dostatočne dlhú dobu k prebehnutiu reakcie, čo je obyčajne prinajmenšom asi 8 až asi 12 hodín, pričom vo výhodnom vykonaní podľa vynálezu je tento časový interval prinajmenšom asi 10 až 12 hodín. Reakcia podľa vynálezu sa obyčajne vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozpätí od asi 80 do asi 100 °C, pričom vo výhodnom prevedení sa vykonáva pri teplote varu reakčnej zmesi s rozpúšťadlom pod spätným chladičom. Táto teplota varu pod spätným chladičom (to znamená refluxná teplota) je obyčajne asi 100 °C. Reakčná nádoba sa ochladí, obyčajne na teplotu približne zodpovedajúcu teplote miestnosti (to znamená na teplotu v rozpätí od asi 20 do asi 25 °C) alebo na teplotu nižšiu, avšak nie na teplotu, pri ktorej dochádza k zmrazeniu reakčnej zmesi, pričom v ďalšej fáze sa produkt odfiltruje. Pri vykonávaní reakcie podľa uvedeného vynálezu nebola spozorovaná tvorba vedľajších produktov.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami odvodené

od zlúčenín podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I sa pripraví bežným spôsobom spracovaním roztoku alebo suspenzie voľnej bázeickej zlúčeniny všeobecného vzorca I s asi jedným chemickým ekvivalentom farmaceuticky prijateľnej kyseliny. Pri

oddelení týchto adičných solí sa používajú bežné metódy skoncentrovania a rekryštalizácie. Ako ilustratívny príklad vhodných kyselín, ktoré možno použiť na prípravu uvedených adičných solí, je možné uviesť kyselinu octovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jantárovú, kyselinu maleinovou, kyselinu vínnu, kyselinu citrónovú, kyselinu glukónovú, kyselinu askorbovú, kyselinu benzoovú, kyselinu škoricovú, kyselinu fumarovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu chlór vodíkovú, kyselinu bróm vodíkovú, kyselinu jódo vodíkovú, kyselinu sulfámovú, kyselinu sulfónovú, ako je napríklad kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová a podobné kyseliny.

Monohydrát je možné pripraviť reakciou bezvodého 5-(2-(4-(1,2-benzisotiazól-3-yl)-1-piperaziny)etyl)-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu s vodným roztokom chlór vodíkovej kyseliny. Všeobecne je možné uviesť, že sa táto reakcia vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozpätí od asi teploty miestnosti do asi 100 °C, obyčajne sa táto reakcia vykonáva pri teplote v rozpätí od asi 60 °C do asi 65 °C. V závislosti na reakčnej teplote a ďalších reakčných podmienkach sa reakčný interval obyčajne pohybuje v rozpätí od asi 2 hodín do asi 48 hodín, pričom obyčajne je tento reakčný interval v rozpätí od asi 3 hodín do asi 24 hodín. Koncentrácia kyseliny chlór vodíkovej sa v tomto reakčnom roztoku pohybuje v rozpätí od asi 0,3 do asi 3,0 M, pričom vo výhodnom prevedení je táto koncentrácia asi 0,7 M.

Neuroleptická účinnosť zlúčenín pripravených postupom podľa uvedeného vynálezu umožňuje ich použitie pre liečenie psychotických porúch u ľudí. Napríklad je možné uviesť, že sú tieto zlúčeniny vhodné k použitiu pri liečení psychotických porúch schizofrénických typov, pričom spravidla sú tieto zlúčeniny pripravené postupom podľa vynálezu vhodné na

odstraňovanie alebo zmierňovanie takýchto symptómov ako sú stavy úzkosti, vzrušivosti, nadmernej agresivity, napätia a sociálnych alebo emotívnych potiaží vyplývajúcich z prerušenia užívania určitých látok u pacientov trpiacich psychotickými poruchami.

Tieto neuroleptické zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravené postupom podľa uvedeného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné soli (v opise uvedeného vynálezu označované taktiež ako "aktívne zlúčeniny") je možné podávať ľuďom buď samotné alebo vo výhodnom vykonaní v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými nosičovými látkami alebo riedidlami, čím sa pripravia farmaceutické prostriedky, pričom pri príprave týchto prostriedkov je možné použiť bežné metódy bežne používané vo farmaceutickej praxi. Tieto zlúčeniny je možné podávať perorálne alebo parenterálne. Medzi spôsoby parenterálneho podávania patrí spravidla intravenózne a intramuskulárne podávanie. Okrem toho je potrebné uviesť, že v prípade prípravy farmaceutického prostriedku obsahujúceho uvedenú aktívnu zlúčeinu, je hmotnostný pomer aktívnej zlúčeniny k nosičovej látke obyčajne v rozpätí od 1 : 6 do 2 : 1 a vo výhodnom vykonaní v rozpätí od 1 : 4 do 1 : 1. Avšak v každom konkrétnom prípade tento zvolený hmotnostný pomer závisí od takých faktorov, ako je rozpustnosť účinnej látky, uvažovaný spôsob dávkovania a určená metóda aplikovania.

V prípade perorálneho použitia uvedenej aktívnej zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné túto zlúčeinu podávať napríklad vo forme tabliet alebo kapslí alebo vo forme vodného roztoku alebo suspenzie. V prípade tabliet pre orálne použitie je možné medzi nosičové látky, ktoré možno pre túto metódu aplikácie použiť, zaradiť laktózu a kukuričný škrob, pričom ako klzné látky je možné použiť stearát horečnatý. V prípade orálneho podávania farmaceutického prostriedku vo forme kapsle sú vhodnými použiteľnými riedidlami laktóza a sušený kukuričný škrob. V prípadoch, keď je pre perorálnu aplikáciu nutné použiť vodné suspenzie, potom je možné aktívnu látku kombinovať s emulgačnými

alebo suspendačnými činidlami. V prípade potreby je možné použiť prídavok určitých sladidiel a/alebo chuťových a aromatizačných prísad. V prípade intramuskulárnej a intravenózneho aplikácie je možné pripraviť sterilné roztoky obsahujúce aktívnu látku, pričom hodnotu pH týchto roztokov je možné vhodne upraviť a tlmiť

pomocou pufrov. V prípade intravenózneho podávania je potrebné kontrolovať celkovú koncentráciu rozpustených látok tak, aby bol prípravok izotonický.

V prípade, keď je uvedená aktívna zlúčenina použitá k liečeniu psychotických porúch u ľudí, potom je obvyčajne nutné, aby denné dávkované množstvo určil ošetrojúci lekár. Okrem toho sa dávkované množstvo obvyčajne mení podľa veku, hmotnosti a reakcie na aplikovanú látku u každého jednotlivého pacienta, a taktiež i podľa intenzity symptómov vyskytujúcich sa u daného pacienta. Avšak vo väčšine prípadov sa účinné denné dávkované množstvo vhodné pre liečenie psychotických porúch obvyčajne pohybuje v rozpätí od 5 miligramov do 500 miligramov, pričom vo výhodnom prevedení je táto dávka v rozpätí od 50 do 200 miligramov, prípadne v rozpätí od 50 do 100 miligramov, a toto aplikované množstvo sa podáva vo forme jednej dávky alebo rozdelených dávok, perorálne alebo parenterálne. V niektorých prípadoch môže avšak nastať situácia, keď je potrebné použiť i dávky mimo uvedených hraníc.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V nasledujúcom bude uvedených niekoľko konkrétnych príkladov postupu prípravy uvedených zlúčenín podľa vynálezu, pričom tieto postupy sú iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah tohoto vynálezu.

P r í k l a d 1

Postup prípravy hydrochloridu 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperaziny)etyl)-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

Podľa tohoto uskutočnenia do čistej trojhrdlovej nádoby s okrúhlym dnom s objemom 12 litrov umiestnených 500 gramov (čo predstavuje 2,28 molu) 3-piperaziny-1,2-benzizotiazolu, ďalej 525 gramov (čo predstavuje 2,28 mólu) 2-chlóretyl-6-chlóroxindolu, 535 gramov (čo predstavuje 5,05 mólu) uhličitanu sodného a 2,54 litrov vody.

Po spojení týchto podielov bola reakčná zmes zahrievaná pod spätným chladičom pri teplote 100 °C po dobu cez noc, to znamená po dobu prinajmenšom 9 až 12 hodín. Vzhľadom na to, že sa v reakčnej zmesi vyskytovala tvorba bublín i po 4 hodinách zahrievania pod spätným chladičom bolo potrebné použiť zodpovedajúci priestor v hlave kolóny.

Približne po 16 hodinách spracovávaní reakčnej zmesi pod spätným chladičom pri teplote varu bola reakčná nádoba ochladená na teplotu miestnosti (to znamená zvyčajnú teplotu v rozpätí od asi 20 do asi 25 °C) a táto ochladená reakčná zmes bola potom premiešavaná po dobu približne jednej hodiny a potom bola sfiltrovaná.

Týmto spôsobom bolo získané 863 gramov voľnej bázeickej látky červeno-hnedého sfarbenia (výťažok 91 % hmotnostných). Analýzou tohoto produktu metódou kvapalnej chromatografie za vysokého tlaku (HPLC metóda) bola potvrdená čistota 94,5 % bez toho, že by bol tento produkt čistený. Tento produkt vo forme voľnej bázy bol analyzovaný protónovou nukleárnou magnetickou rezonanciou NMR, chromatografiou v tenkej vrstve a teplotou topenia, pričom táto hodnota teploty topenia zodpovedala 218 - 220 °C.

Takto získaná voľná báza bola potom prevedená na hydrochloridovú soľ pričom táto hydrochloridová soľ bola získaná v hmotnostnom výťažku 86 %. Tento produkt bol analyzovaný metódou protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie NMR, chromatografie v tenkej vrstve, hmotovou spektroskopiou s nízkym rozlíšením,

kvapalinovou chromatografickou metódou za vysokého tlaku a teplotou topenia, pričom uvedené hodnoty sú nasledujúce:

Teplota topenia > 300 °C,

Hmotové spektrum (%) : 488 (1), 256 (4), 232 (100), 177 (15).

Analýza pre $C_{21}H_{21}ClN_4 \cdot OS \cdot HCl \cdot H_2O$:

vypočítané: 52,50 % C 4,71 % H 11,39 % N

nájdené : 52,83 % C 4,93 % H 11,42 % N.

Tento produkt mal čistotu 99,5 % v porovnaní s analytickým štandardom.

P r í k l a d 2

Postup prípravy 5-[2-[4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperazinyll etyl]-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

Podľa tohoto uskutočnenia bolo do reakčnej nádoby zabezpečenej skleneným povlakom o objeme 75 litrov pod atmosférou dusíka vložené 33,5 litrov vody a 9,4 kilogramov uhličitanu sodného (v pevnom stave, 89,1 molu, čo je 3,4 ekvivalentu).

Výsledná zmes bola premiešaná pri vzniku roztoku. Do tohto roztoku bolo potom pridaných 6,4 kilogramu 2-chlóretyl-6-chlóroxindolu (27,8 molu, čo predstavuje 1,06 ekvivalentu), pričom potom nasledoval prídavok 6,7 kilogramu hydrochlóridu 3-piperazinyll-1,2-benzisotiazólu (v množstve 26,2 molu, čo predstavuje 1,0 ekvivalent). Táto reakčná zmes bola premiešavaná a zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom (100 °C). Po 11 hodinách bola táto reakčná zmes testovaná metódou kvapalinovej chromatografie pri vysokom tlaku (HPLC-chromatografia). Zahrievanie pod spätným chladičom bolo vykonávané po dobu ďalších 2 hodín, pričom potom bola získaná reakčná zmes ochladená na teplotu 25 °C a vzniknutá suspenzia bola premiešavaná počas doby 1 hodiny. Tento produkt bol preskúmaný, pričom bolo zistené, že v podstate neobsahuje hrudky a gumovitý poddiel. Získaný produkt bol oddelený filtráciou na

tridsaťpalcovom Lapp. Do nádrže bolo potom pridaných 14 litrov premývacej vody a obsah bol ochladený na teplotu 12 °C, pričom táto voda slúžila na premytie produktu. Filtračný koláč bol spracovaný do sucha ako to len bolo možné a získaný produkt bol potom vrátený do reakčnej nádoby spoločne s 40 litrami izopropylalkoholu (IPO). Tento poddiel bol potom ochladený a premiešavaný počas doby 3 hodín, pričom získaný produkt bol oddelený filtráciou. Filtračný koláč bol potom premytý 13,4

litrami čerstvého izopropylalkoholu, pričom potom bol tento produkt sušený pri použití vákua a pri teplote 30 až 40 °C.

Po usušení bolo získaných 17,3 kilogramu požadovanej zlúčeniny uvedenej v záhlaví tohoto príkladu. Tento produkt bol získaný v prebytku vzhľadom k teoretickému hmotnostnému výťažku, lebo v surovom produkte bolo prítomné určité zbytkové množstvo uhličitánu.

P r í k l a d 3

Rekryštalizácia 5-[2-[4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperazinyll
etyl]-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

Podľa tohoto uskutočnenia bolo do čistej a suchej nádoby zabezpečenej skleneným vyložením o objeme 380 litrov vložených 9,0 kilogramov látky získanej postupom podľa príkladu 2 a 325 litrov tetrahydrofuránu (THF). Táto suspenzia bola potom zohriata na teplotu varu pod spätným chladičom a pri tejto teplote bola udržiavaná počas doby 1 hodiny. Zakalený roztok bol potom sfiltrovaný pomocou štrnásťpalcového sparklera, ktorý bol predtým potiahnutý pomocným filtračným prostriedkom a podložený Fulflo-filtrom, do čistej, suchej a zbytkových znečisťujúcich zložiek zbavenej nádoby zabezpečenej skleneným povlakom umiestneným na spodu. Vsádka bola skoncentrovaná vákuovou destiláciou. Ďalší poddiel 8,3 kilogramu látky pripravenej postupom podľa príkladu 2 bol rozpustený v 313 litroch tetrahydrofuránu v hornej nádrži. Tento poddiel bol sfiltrovaný do spodnej nádrže. Sklenené

vyloženie a sparkler boli opláchnuté 38 litrami tetrahydrofuránu. Táto vsádka bola potom skoncentrovaná na asi 83 litrov, potom bol tento poddiel ochladený na 5 °C a premiešavaný počas doby 1 hodiny. Tento produkt bol potom oddelený pri podmienkach, keď neboli prítomné zbytkové znečisťujúce zložky, filtráciou na tridsaťpalcovom Lapp. Potom bolo 75 litrov čerstvého izopropylalkoholu zbaveného zbytkových znečisťujúcich zložiek ochladeného v uvedenej nádobe a použitého na opláchnutie

získaného filtračného koláča s produktom. Produkt bol oddelený a usušený pri vákuu a pri teplote 45 °C. Týmto spôsobom bolo získaných 9,05 kilogramov požadovaného produktu (výťažok 83,8 % vzhľadom ku kondenzícii a rekryštalizácii).

Získaný produkt zodpovedal hodnotám NMR spektra a vykazoval zhodu retenčného času pri HPLC (kvapalná chromatografia pri vysokom tlaku) na 99,7 %.

P r í k l a d 4

Postup prípravy 5-[2-[4-(1,2-bezizotiazol-3-yl)-1-piperazinyll etyll-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

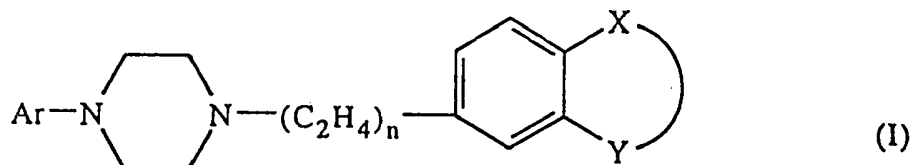
Podľa tohoto vykonania bolo do 250 mililitrovej nádoby vložených 25 mililitrov vody a 6,91 gramov uhličitanu sodného Na_2CO_3 (v množstve 65,3 mmolu, čo predstavuje 3,4 ekvivalentu. Táto reakčná zmes bola potom premiešavaná pri vzniku roztoku. Do tohoto roztoku bolo potom pridané 4,68 gramov 2-chlóretyl-6-chlóroxindolu (v množstve 20,35 mmolu, čo predstavuje 1,06 ekvivalentu) a 4,90 gramu hydrochloridu 3-piperazinyll-1,2-benzizotiazolu (v množstve 19,2 mmolu, čo predstavuje 1 ekvivalent). Táto reakčná zmes bola potom premiešaná a zahriata na teplotu varu pod spätným chladičom (približne teplota 100 °C). Takto získaný výsledný produkt ani neprechádzal do gumovitého stavu ani nedochádzalo k aglomerovaniu častíc. Po 14 hodinách bola reakčná zmes testovaná metódou kvapalinovej chromatografie pri vysokom tlaku. Potom bolo ďalej

prevádzané zahrievanie pod spätným chladičom pri teplote varu po dobu ďalších 2 hodín. pričom potom bola získaná reakčná zmes ochladená na teplotu asi 20 °C, pričom vzniknutá suspenzia bola miešaná po dobu ďalšej približne jednej hodiny. Tento produkt bol potom oddelený odfiltrovaním. Filtračný koláč bol vysušený ako to len bolo možné a produkt bol vrátený do reakčnej nádoby spoločne s 25 mililitrami izopropylalkoholu. Produkt bol potom oddelený filtráciou, ďalej bol premytý malým množstvom izopropylalkoholu a sušený pri použití vákua.

Po usušení bolo získané 7.29 gramov požadovanej zlúčeniny uvedenej v záhlaví tohoto príkladu, čo predstavuje výťažok 92,1 %. Takto získaný produkt zodpovedal hodnotám štandardného NMR spektra (nukleárna magnetická rezonancia) a vykazoval zhodu retenčného času pri HPLC (kvapalinová chromatografia pri vysokom tlaku) na 98,6 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy arylpiperazinylových heterocyklických zlúčenín všeobecného vzorca I :



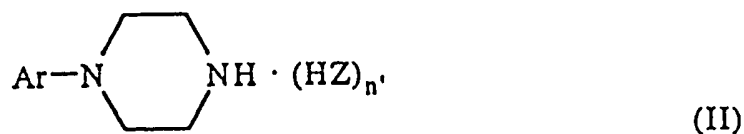
v ktorom znamená:

Ar naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až štyrmi substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej atóm fluóru, chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, kyanovú skupinu a nitroskupinu, ďalej chinolylovú skupinu, 6-hydroxy-8-chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, chinazolylovú skupinu, benzizotiazolylovú skupinu a ich oxidy a dioxidy, ktoré sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho fluór, chlór, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, kyanovú skupinu a nitroskupinu, ďalej benzotiazolylovú skupinu, benzotiadiazolylovú skupinu, benzotriazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, benzoxazolonylovú skupinu, indolylovú skupinu, indanylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvomi atómami fluóru, 3-indazolylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1-trifluórmetylfenylovou skupinou, a ftalazinylovú skupinu,

n je 1 alebo 2,

X a Y spoločne s fenylovou skupinou, ku ktorej sú pripojené tvoria kruhový systém vybraný zo súboru zahrňujúceho chinolylovú skupinu, 2-hydroxychinolylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, 2-aminobenzotiazolylovú skupinu, benzizotiazolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, 2-hydroxyindazolylovú skupinu, indolylovú skupinu, spiro[cyklopentán-1,3.-indolinylovú skupinu

á oxindolylovú skupinu, pričom uvedený kruhový systém môže byť prípadne substituovaný jedným až tromi substituentami nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 3 atómy uhlíka alebo jedným substituentom vybraným zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 3 atómy uhlíka alebo jedným substituentom vybraným zo súboru zahrňujúceho chlór, fluór a fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným atómom chlóru, alebo fluóru; ďalej benzoxazolylovú skupinu, 2-aminobenzoxazolylovú skupinu, benzoxazolonylovú skupinu, 2-aminobenzoxazolinylovú skupinu; benzotiazolonylovú skupinu, benzimidazolonylovú skupinu, benzotriazolylovú skupinu a farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami odvodenými od uvedených zlúčenín, vyznačujúcich sa tým, že sa do reakcie pridáva piperazínová zlúčenina všeobecného vzorca II :

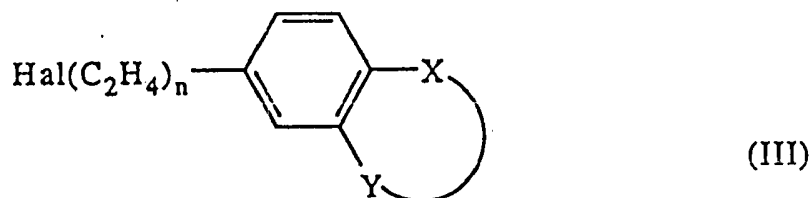


v ktorej znamená:

Z atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu, metansulfonátovú skupinu, trifluórmétánsulfonátovú skupinu alebo trifluóroctovú skupinu,

n' je 0 alebo 1, a

Ar má rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca III obsahujúcou alkylhalogenidovú časť:



v ktorom znamená:

Hal fluór, chlór, bróm alebo jód, a

n. X a Y majú rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie, vo vode v prítomnosti reakčného činidla k neutralizovaniu halogénovodíkovej kyseliny, pričom reakčná zmes sa zahrieva pri podmienkach vhodných k vykonaniu kondenzačnej reakcie medzi uvedenou piperazínovou zlúčeninou a uvedenou zlúčeninou obsahujúcou alkylhalogenidovú časť, pričom v prípade potreby potom nasleduje príprava zodpovedajúca farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou odvodenou od tejto zlúčeniny.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že vo východzej zlúčenine všeobecného vzorca II je n' jedna a piperazínová soľ je hydrochloridová soľ alebo triflátová soľ.

3. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že kondenzácia piperazínovej zlúčeniny so zlúčeninou obsahujúcou alkylhalogenidovú časť sa vykonáva v prítomnosti neutralizačného činidla.

4. Spôsob podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že sa použije asi jeden až päť molárnych ekvivalentov neutralizačného činidla, vzťahujúcich sa na substrát, ktorý nie je prítomný v prebytku, a asi tri až desať objemov vody, vzťahujúcich sa na hmotnosť substrátu, ktorý nie je prítomný v prebytku.

5. Spôsob podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že sa použijú asi tri molárne ekvivalenty neutralizačného činidla a asi päť objemov vody.

6. Spôsob podľa nároku 5, vyznačujúci sa tým, že sa uvedené neutralizačné činidlo vyberie zo skupiny zahrňujúcej uhličitany alkalického kovu, uhličitany kovov alkalických zemín, hydrogénuhličitany, hydridy a terciárne amíny.

7. Spôsob podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že uvedeným neutralizačným činidlom je uhličitán sodný.

8. Spôsob podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že uvedená piperazínová zlúčenina, zlúčenina obsahujúca alkylhalogenidovú časť, uhličitan sodný a voda sa spoja a zahrievajú pri teplote varu pod spätným chladičom.

9. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa táto zmes zahreje asi na teplotu varu pod spätným chladičom.

10. Spôsob podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že teplota varu pod spätným chladičom je asi 100 °C.

11. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa pri ňom pripraví zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorou je 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperaziny)etyl)-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ón.

12. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje stupeň, v ktorom sa do reakcie pridáva zlúčenina všeobecného vzorca I s vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej pri vzniku monohydrátu hydrochloridu 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperaziny)etyl)chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.

13. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa do reakcie pridáva piperazínová zlúčenina so zlúčeninou obsahujúcou alkylhalogenidovú časť vo vode a v prítomnosti neutralizačného činidla, táto reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu prinajmenšom asi 8 až 16 hodín, reakčná zmes sa ochladí a produkt sa odfiltruje.

14. Spôsob podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že sa použije asi jeden až päť molárnych ekvivalentov neutralizačného činidla, vzťahujúceho sa na substrát, ktorý nie je prítomný v prebytku, a asi tri až desať objemov vody, vzťahujúcich sa na hmotnosť substrátu, ktorý nie je prítomný v prebytku.

15. Spôsob podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že vo

východzej zlúčenine všeobecného vzorca II je n' jedna, pričom pri tomto postupe sa použijú asi tri molárne ekvivalenty neutralizačného činidla a asi päť objemov vody.

16. Spôsob podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že uvedeným neutralizačným činidlom je uhličitan sodný.

17. Spôsob podľa nároku 16, vyznačujúci sa tým, že uvedená piperazínová zlúčenina, zlúčenina obsahujúca alkylhalogenidovú časť, uhličitan sodný a voda sa spoja a zahrievajú pri teplote varu pod spätným chladičom.

18. Spôsob podľa nároku 17, vyznačujúci sa tým, že teplota varu pod spätným chladičom je asi 100 °C.

19. Spôsob podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že sa pri ňom pripraví zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorou je 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-2-yl)-1-piperaziny)etyl)-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ón.

20. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje stupeň, v ktorom sa do reakcie pridáva zlúčenina všeobecného vzorca I s vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej pri vzniku monohydrátu hydrochloridu 5-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-yl)-1-piperaziny)etyl)-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indol-2-ónu.