



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241009
(11) (32)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 11 12 74
(21) (PV 8637-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 12 73
(P 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)

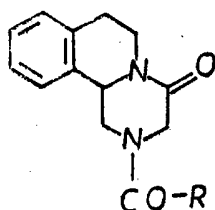
(73)
Majitel patentu

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

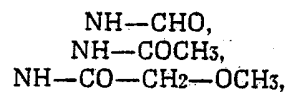


(1)

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, acetoxyfenylovou skupinou, nebo thienylmerkapto skupinou, ethenyllovou nebo ethinyllovou skupinu substituovanou fenylem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, ketocyklohexylovou skupinu, acetoxykyclohexylovou skupinu nebo karboxykyclohexylovou skupinu, cykloalkenyllovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, ethoxykarbonylovou skupi-

2

nu, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu jednou nebo vícenásobně substituovanou alkylem až se 4 atomy uhlíku, fluorem, chlorem, hydroxyskupinou, methoxy-skupinou, dimethylaminoskupinou, nitro-skupinou,



trifluormethylem, kyanoskupinou a/nebo methoxykarbonylem, naftyllovou skupinu nebo nesubstituovaný nasycený nebo nenasyčený 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 anti-

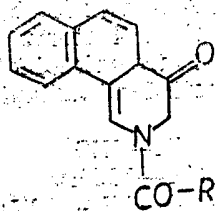
parazitální a farmakologické vlastnosti. Jsou mezi jiným účinná anthelmintika a rozvíjejí obzvláště široké spektrum účinku proti červům čeledi Cestodes a Trematodes. Dále mají psychotropní účinky a vlastnosti ovlivňující krevní tlak. Sloučeniny vzorce I se mohou proto použít jako léčiva v humánní nebo/a 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, n-, 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-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-pyridinoskupina.

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



(II)

kde R má význam uvedený u vzorce I a ve kterém přerušovaná čára znamená, že se v poloze 6, 7 může nacházet dvojná vazba, nechá reagovat s redukčním činidlem, s výhodou se katalyticky hydrogenuje, 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 alko-

xyskupinou až se 4 atomy uhlíku; fenylovou skupinu, která je substituovaná fluorem, chlorem, nitro-, amino-, alkylamino- nebo dialkylaminoskupinou až se 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, benzylamino-, hydroxybenzylamino-, alkanoylaminoskupinou 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, oxazolylovou, 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.

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.

Redukce se s výhodou provádí katalytickou hydrogenací. Jako katalyzátory přicházejí pro tuto reakci v úvahu obvyklé, v literatuře známé katalyzátory, s výhodou vzácný kov, také však kysličník mědi — chromu a niklové a kobaltové katalyzátory. Vzácné kovy se mohou například použít na nosiči (například paládium na uhlí), jako kysličníkové katalyzátory (například kysličník platiny) nebo jako jemně rozptýlené kovové katalyzátory (například Mohrova platina). Niklové a kobaltové katalyzátory se s výhodou použijí jako Raneyovy kovy, nikl také na silikagelu nebo pouze jako nosiči. Hydrogenace se může provádět při tlaku v rozmezích 0,1 až 20,0 MPa a teplotě v rozmezí 0 až 200 °C, s výhodou za přítomnosti rozpouštědla, s výhodou alkoholu, jako methanolu, ethanolu, isopropanolu nebo terc.butanolu, ethylacetátu, etheru, jako di-oxanu nebo tetrahydrofuranu, vody nebo/a alkalického louhu. Případně se může hydrogenace také provádět v homogenní fázi. Jako katalyzátory jsou vhodné například komplexní sloučeniny těžkých kovů, například rozpustné komplexy rhodia, jako hydrido-karbonyl-tris(trifenyl-fosfin)-rhodium.

Redukce sloučenin se může také řídit tak, že vznikne samotný antipod sloučeniny vzorce I nebo v převážné míře, například asy-

metrickou hydrogenací. Jako katalyzátor přichází v úvahu například Raneyův nikl, na který se nechají předem působit asymetricky modifikované reagenty, například vodný roztok opticky aktivní hydroxy- nebo aminokyseliny, jako kyseliny vinné, citrónové, alaninu, isoleucinu, lysinu, fenylalaninu, valinu nebo leucinu.

Dále se mohou použít pro asymetrickou hydrogenaci katalyzátory těžkého kovu, které se nanášejí na přírodní nebo umělé polymery, například paládium nebo platina na hedvábí nebo na speciálně upravených nosičích silikagelových nebo polyaminokyselin, jak je popsáno v literatuře. V homogenní fázi se provádí asymetrická hydrogenace například na opticky aktivních rozpustných komplexech rhodia. Asymetrická hydrogenace se provádí za výše udaných podmínek, s výhodou při 0,1 až 0,3 MPa a teplotě v rozmezí 20 až 50 °C.

Výchozí sloučeniny vzorce II se mohou například připravit tak, že se příslušná sloučenina vzorce I nasycená v poloze 11b (1) dehydrogenuje sírou, selénem, chloranilem nebo jiným dehydrogenačním prostředkem známým z literatury. Taková reakce má obzvláště význam tehdy, když se sloučenina nasycená v poloze 11b (1) vyskytuje jako opticky aktivní antipod a je méně účinný než další možný antipod. V tomto případě se může méně účinný antipod přeměnit dehydrogenací na sloučeninu vzorce II a následující hydrogenací na (účinnější) nasycený racemát vzorce I nebo asymetrickou hydrogenací na účinnější antipod vzorce I.

Výchozí sloučeniny vzorce II se mohou dále získat acylací příslušných sloučenin, které však obsahují na místě skupiny $-CO-R$ atom vodíku.

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 louh; 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 hyd-

ridy kovu. Výhodné jsou komplexní hydridy kovu, které nenarušují amidovou skupinu kruhového systému, jako borohydrid sodný, borohydrid lithný, kaliumtri-(sek.-butyl)-borhydrid, kaliummethoxyborhydrid, 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 $+100$ °C, obzvláště v rozmezí -20 °C a teplotě 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 dusíku, 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 perbenzooovou, kyselinou 3-chlorperbenzooovou 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 °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, např. alkylmerkaptosloučeniny, se mohou např. převést kyselinou dusičnou, vodným roztokem peroxidu vodíku nebo kyselinou 3-chlorperbenzooovou, na sulfoxidy nebo sulfony.

Alkoholové skupiny ve zbytku R se mohou převést na karbonylové skupiny, např. oxidací kyslíčnickem manganičitým 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, např. hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitanu draselného, na odpovídající soli. Jako alkylační činidla jsou vhodné např. alkylhalogenidy jako methyl-

chlorid, methylbromid nebo methyljodid, ethylchlorid, ethylbromid nebo ethyljodid, odpovídající estery kyseliny dialkylsírové nebo alkylsulfonové, např. dimethylsulfát, diethylsulfát nebo methylester 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 např. voda, vodný louh sodný; alkohol, jako methanol, ethanol nebo n-butanol; uhlovodíky, jako benzen nebo xylén; ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan; amidy, jako dimethylformamid. Alkylace s výhodou probíhají při teplotě v rozmezí -10 až $+150^\circ\text{C}$ obzvláště v rozmezí teploty místnosti a bodu varu použitého rozpouštědla.

Odpovídající acylace se výhodně provádí kyselinou karboxylovou nebo deriváty kyseliny karboxylové, např. za známých podmínek. Acylace se také může provádět ketony, 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 (např. methoxykarboxylovou nebo ethoxykarboxylovou) v získaných sloučeninách vzorce I působením solvolizačních činidel na hydroxy-, nebo karboxyskupinu. Pro tuto reakci se použijí kyseliny (např. kyselina solná nebo octová) nebo s výhodou zásady, jako uhlíčitán sodný nebo draselný, hydroxid vápenatý, barnatý, sodný nebo draselný, např. ve vodném roztoku methanolu. Výhodné jsou mírné reakční podmínky, aby se nenarušily skupiny amidu kyseliny. Obecně se pracuje při teplotě v rozmezí -40 až $+90^\circ\text{C}$ a v rozmezí 2 až 5 hodin.

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

Benzylaminové sloučeniny se mohou štěpit např. vodíkem za přítomnosti vzácného kovu jako katalyzátoru, např. paládía, 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

např. 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 , např. v methanolu, ethanolu, isopropanolu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo kapalném amoniaku.

Je také možné štěpit alkoxykupiny přítomné v získaných sloučeninách vzorce I, přičemž vzniknou hydroxykupiny. 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 uhlíčitým při teplotě v rozmezí -40 až $+50^\circ\text{C}$.

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 např. fluorem, chlorem, bromem, jodem, OH, O-alkylem nebo S-alkylem. Diazotace příslušných aminových sloučenin se může např. provádět ve vodném roztoku kyseliny sírové, chlorovodíkové nebo bromovodíkové nebo tetrafluoroborité přídavkem anorganického dusitanu, s výhodou NaNO_2 nebo KNO_2 , při teplotě v rozmezí -20 až $+10^\circ\text{C}$. Také se může pracovat s organickým dusitanem, jako n-butylidusitanem, n-amylidusitanem nebo isoamylidusitanem, při teplotě v rozmezí -20 až $+5^\circ\text{C}$ v inertním organickém rozpouštědle, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

K zavedení atomu fluoru se diazotuje např. 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, např. zahříváním v inertním rozpouštědle, přeměnit na žádané fluorsloučeniny. Diazonium-tetrafluoroboritany (obzvláště heterocyklických sloučenin) se však mohou také bez izolace ozařovat ve vodné suspensi 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 např. za přítomnosti $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ a kyanidů alkalického kovu (jako NaCN , KCN) při teplotě 0 až $+50^\circ\text{C}$. Skupina diazoniové soli se může také vyměnit alkoxykupinou, např. zahříváním ve vodnoalkoholickém roztoku.

Diazoniové sloučeniny se mohou také ko-

pulovat 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, např. alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo vícesytné karboxylové nebo sulfonové kyseliny, např. 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, másečná, pivalová, diethyloctová, šťavelová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, citrónová, glukonová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, fenylpropionová, askorbová, isonikotinová, methansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová (isethionová), p-toluen-sulfonová, naftalenmono- nebo naftalendisulfonová kyselina (např. 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 např. dimethylamonné a diethylamonné, cyklohexylamonné, dicyklohexylamonné 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 soli s kyselinou působením zásad jako hydroxidu sodného nebo draselného, uhličitanu sodného nebo draselného, kyselých sloučenin vzorce I se mohou uvolnit z kovových a amonných soli 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, jako methyljodidu, dimethylsulfátu nebo ethylhalogenidu, 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. Např. se může nechat reagovat racemát vzorce I s opticky aktivní pomocnou látkou a získané diastereomerní směs se mohou vhodným způsobem štěpit. Například se může nechat reagovat racemát vzorce I, který obsahuje kyselou skupinu (např. karboxylovou skupinu), s opticky aktivní zásadou

— nebo naopak se může nechat reagovat racemát vzorce I, který obsahuje zásaditou skupinu (např. 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 výběrem. 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. **Drábež,** 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, Diplopylidium, Coenurus (obzvláště C. cerebralis), Diphyloborhtrium (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, např. psovití, jako pes, liška; kočkovití, jako kočka; lichokopytníci, jako kůň, osel, mul; jelenovití, jako srnec, jelen, daněk; kamzik; hlodavci; přežvýkavci, jako skot, ovce, koza;

ptáci, jako kur domácí, kachny; vepř; ryby.

Jako biotop ovlivnitelných parazitů nebo jejich larev je možno obzvláště jmenovat gastrointestinální trakt, např. žludek, střeva, slinné žlázy nebo žlučové cesty. Přicházejí však v úvahu také jiné orgány (např. játra, ledviny, plíce, srdce, slezina, lymfatické uzliny, mozek, mícha nebo varlata), břišní dutina, vazivo, svalovina, pobřišnice, pohrudnice nebo bránice, plíce nebo žíly; tak působí sloučeniny vzorce I při dobré snášenlivosti např. 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 např. z kapslí, pevných ředidel nebo plniv, sterilních vodných prostředků 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 suspensí, injekčních roztoků, emulzí a suspensí, 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 např.: voda, netoxická organická rozpouštědla (např. parafinový nebo alkoholy, jako glycerin nebo polyethylenglykol), rostlinné oleje (např. sezamový olej), pevné nosiče, jako přírodní nebo syntetická kamenná moučka (např. talek nebo aerosil), cukr, emulgátory (např. ionogenní nebo neionogenní), dispergační prostředky (např. methylcelulosa a polyvinylpyrrolidon) nebo/a kluzné látky (např. stearan hořečnatý). Tablety mohou také obsahovat přídatné látky, jako sladidlo, citran sodný, uhličitán vápenatý a střední fosforečnan vápenatý, společně s přísadami, jako škrobem, želatinou atd. K vodným suspensím 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, např. 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 obličných 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 mezi 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 krmiva, potom může připadat na 1 kg nosiče nebo pomocné látky 0,1 až 400 g látky vzorce I. Při injekční aplikaci může roztok obsahující 1 litr kapaliny obsahovat podle druhu rozpouštědla 0,5 až 100 g látky vzorce I; podobně může být v 1 litru šťávy rozpuštěno nebo suspendováno 0,5 až 250 g látky vzorce I.

Sloučeniny vzorce I mohou být v přípravcích 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

15 g slitiny niklu a hliníku (1:1) se vne-se po částech a za míchání do 200 ml 20% roztoku hydroxidu sodného během 5 minut a udržuje se 45 minut při 80 °C. Nechá se usadit, dekantuje se, promyje se vodou a přidá se 1 000 ml 1% roztoku kyseliny (—)-vinné, která byla upravena 1N louhem sodným na pH 5. Za protřepávání se zahřívá 90 minut na 80 °C, dekantuje se a promyje se vodou a methanolem. Takto získaný katalyzátor kyselina (—)-vinná-Raneyův nikl se dá k roztoku 322 mg 2-(4-fluorbenzoyl)-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolinu [získatelný dehydrogenací (±)-nebo (+)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI sírou] ve 40 ml methanolu. Hydrogenuje se při nor-

málním tlaku a teplotě místnosti. Po od-filtrování katalyzátoru a odpaření rozpouš-tědla se získá (—)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI ve 23% optické čistotě; t. t. 190 — 193 °C, $[\alpha] = -7,5^\circ$; 70 %.

Analogicky se získá z 2-cyklohexylkarbo-nyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino-[2,1-a]isochinolinu (t. t. 140 — 141 °C) (—)-2-cyklohexylkarbonyl-HPI ve 20% optické čistotě; t. t. 122 — 127 °C, $[\alpha] = -29,3^\circ$; 76 %.

Příklad 2

a) Analogicky podle příkladu 1 se hyd-rogenuje 322 mg 2-(4-fluorbenzoyl)-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]iso-chinolinu ve 40 ml methanolu za přítom-nosti 300 mg Raneyova niklu. Získá se ra-cemický 2-(4-fluorbenzoyl)-HPI, t. t. 181 až 182 °C; 70 %.

Analogicky se připraví:

2-acetyl-HPI, t. t. 139 °C,
2-isobutyryl-HPI, t. t. 120 °C,
2-(2-methylbutyryl)-HPI, t. t. 95 — 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 — 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 — 102 °C,
2-dichloracetyl-HPI, t. t. 151 — 152 °C,
2-trichloracetyl-HPI, t. t. 184 — 185 °C,
2-tris-(chlormethyl)-acetyl-HPI,
t. t. 133 — 135 °C,
2-(2-methoxyacetyl)-HPI, t. t. 135 °C,
2-(2-fenylacetyl)-HPI, t. t. 123 — 124 °C,
2-(2-acetoxy-2-fenylacetyl)-HPI,
t. t. 101 — 102 °C,
2-(4-chlorfenoxyacetyl)-HPI,
t. t. 159 — 160 °C,
2-(thienyl-2-merkptoacetyl)-HPI,
t. t. 89 — 90 °C,
2-cinnamoyl-HPI, t. t. 152 °C,
2-fenylpropioloyl-HPI, t. t. 155 °C,

2-fenoxykarbonyl HPI, t. t. 136 — 137 °C,

2-ethoxalyl-HPI, t. t. 126 °C,

2-cyklopropyl-karbonyl-HPI, t. t. 148 °C,

2-cyklobutyl-karbonyl-HPI,
t. t. 154 — 155 °C,

2-cyklopentyl-karbonyl-HPI, t. t. 127 °C,

2-cyklohexylkarbonyl-HPI,
t. t. 136 — 138 °C,

2-(1-cyklohexenyl-karbonyl)-HPI,
t. t. 123 — 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 — 132 °C,

2-cykloheptylkarbonyl-HPI, t. t. 91 °C,

2-cyklooktylkarbonyl-HPI, t. t. 109 °C,

2-cykloundecylkarbonyl-HPI,
t. t. 150 — 151 °C,

2-(adamantyl-karbonyl)-HPI,
t. t. 159 — 160 °C,

2-(3-methylbenzoyl)-HPI, t. t. 124 °C,

2-(4-methylbenzoyl)-HPI, t. t. 183 — 184 °C,

2-(4-terc.-butylbenzoyl)-HPI, t. t. 1988 °C,

2-(2-fluorbenzoyl)-HPI, t. t. 129 °C,

2-(3-fluorbenzoyl)-HPI, t. t. 164 — 166 °C,

2-(3-chlorbenzoyl)-HPI, t. t. 181 — 182 °C,

2-(4-chlorbenzoyl)-HPI, t. t. 214 — 215 °C,

2-(3,5-dichlorbenzoyl)-HPI,
t. t. 165 — 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 — 245 °C,

2-(3,5-dihydroxybenzoyl)-HPI,
t. t. 250 — 254 °C (rozklad),

2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
t. t. 204 — 205 °C,

- 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI,
t. t. 225 — 226 °C,
- 2-(3-formamidobenzoyl)-HPI, t. t. 176 °C,
- 2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 207 — 208 °C,
- 2-(4-acetamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 247 — 248 °C,
- 2-(4-methylmerkaptobenzoyl)-HPI,
t. t. 195 °C,
- 2-(2-nitrobenzoyl)-HPI, t. t. 188 — 189 °C,
- 2-(3-nitrobenzoyl)-HPI, t. t. 172 °C,
- 2-(4-nitrobenzoyl)-HPI, t. t. 212 — 213 °C,
- 2-(3,4-dinitrobenzoyl)-HPI, t. t. 219 °C,
- 2-(3,5-dinitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 251 — 252 °C,
- 2-(3-trifluormethylbenzoyl)-HPI,
t. t. 148 — 149 °C,
- 2-(4-kyanbenzoyl)-HPI, t. t. 214 — 215 °C,
- 2-(4-methoxykarbonylbenzoyl)-HPI,
t. t. 178 °C,
- 2-(2-chlor-4-nitro-benzoyl)-HPI,
t. t. 176 — 177 °C,
- 2-(4-chlor-3-nitro-benzoyl)-HPI,
t. t. 192 — 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-(pyryl-2-karbonyl)-HPI, t. t. 174 °C,
- 2-(thienyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 132 — 133 °C,
- 2-(thienyl-3-karbonyl)-HPI,
t. t. 142 — 143 °C,
- 2-(5-nitro-thienyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 172 — 173 °C,
- 2-(5-methyl-thienyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 134 — 136 °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-thiazolyl-5-karbonyl)-HPI,
t. t. 162 — 163 °C,
- 2-(5-methyl-isoxazolyl-3-karbonyl)-HPI,
t. t. 173 — 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 — 141 °C,
- 2-(2,6-dichlor-isonikotinoyl)-HPI,
t. t. 207 — 208 °C,
- 2-(chinolyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 198 — 200 °C,
- 2-(isochinolyl-1-karbonyl)-HPI, t. t. 157 °C,
- 2-(pyrazinyl-2-karbonyl)-HPI,
t. t. 153 — 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 — 156 °C,
- 2-(tetrahydrothiopyranyl-4-karbonyl)-HPI,
t. t. 168 °C,
- 2-(2,1,3-benzothiadiaazolyl-5-karbonyl)-HPI,
t. t. 144 °C,
- (+)-2-acetyl-HPI, t. t. 175 — 176 °C,
- (-)-2-acetyl-HPI, t. t. 177 — 178 °C,
- (+)-2-cyklohexyl-karbonyl-HPI,
t. t. 108 — 110 °C; $[\alpha] = +145,2^\circ$,
- (-)-2-cyklohexyl-karbonyl-HPI,
t. t. 107 — 108 °C; $[\alpha] = -146,9^\circ$,
- (+)-2-(4-methylbenzoyl)-HPI,
t. t. 180 — 1818 °C; $[\alpha] = +29,2^\circ$,

- (-)-2-(4-methylbenzoyl)-HPI,
t. t. 181 — 182 °C; $[\alpha] = -28,5^\circ$,
- (+)-2-(4-terc.-butylbenzoyl)-HPI,
t. t. 181 — 182 °C; $[\alpha] = +21,5^\circ$,
- (-)-2-(4-terc.butylbenzoyl)-HPI,
t. t. 168 — 169 °C; $[\alpha] = -20,5^\circ$,
- (+)-2-(2-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 155 — 156 °C; $[\alpha] = +49,1^\circ$,
- (-)-2-(2-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 159 — 161 °C; $[\alpha] = -49,9^\circ$,
- (+)-2-(3-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 156 — 158 °C (slinutí 148 °C);
 $[\alpha] = +40,2^\circ$,
- (-)-2-(3-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 156 °C; $[\alpha] = -41,6^\circ$,
- (+)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 200 — 201 °C; $[\alpha] = +33,5^\circ$,
- (-)-2-(4-fluorbenzoyl)-HPI,
t. t. 202 — 203 °C; $[\alpha] = -32,6^\circ$,
- (+)-2-(4-chlorbenzoyl)-HPI,
t. t. 231 — 232 °C; $[\alpha] = +20,4^\circ$,
- (-)-2-(4-chlorbenzoyl)-HPI,
t. t. 233 — 234 °C; $[\alpha] = -20,7^\circ$,
- (+)-2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
t. t. 215 °C; $[\alpha] = +19,8^\circ$,
- (-)-2-(4-methoxybenzoyl)-HPI,
t. t. 216 °C; $[\alpha] = -18,7^\circ$,
- (+)-2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 193 °C; $[\alpha] = +8,6^\circ$,
- (-)-2-(4-formamidobenzoyl)-HPI,
t. t. 193 °C; $[\alpha] = -8,4^\circ$,
- (+)-2-(3-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 139 °C; $[\alpha] = +2,9^\circ$, [z (-)-báze],
- (-)-2-(3-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 139 °C; $[\alpha] = -2,9^\circ$, [z (2)-báze],
- (+)-2-(4-nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 223 — 224 °C; $[\alpha] = +18,5^\circ$,
- (-)-2-(4 nitrobenzoyl)-HPI,
t. t. 223 — 224 °C; $[\alpha] = -21,4^\circ$,
- (+)-2-nikotinoyl-HPI, t. t. 148 °C;
 $[\alpha] = +25,5^\circ$,
- (-)-2-nikotinoyl-HPI, t. t. 156 °C;
 $[\alpha] = -28,4^\circ$.

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 nor-

málního tlaku. Katalyzátor se odfiltruje,
filtrát se odpaří. Z odparku se získá 2-(4-
aminobenzoyl)-HPI, t. t. 212 — 213 °C (z
ethanolu); 80%. Hydrochlorid t. t. 165 až
166 °C (rozklad); síran t. t. 234 — 235 °C;
isethionan t. t. 233 — 234 °C.

Analogicky se získá hydrogenací odpoví-
dajících nitrosloučenin:

cis-2-(4-aminocyklohexyl-karbonyl)-HPI,
amorf; 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 — 280 °C,

2-(3-aminobenzoyl)-HPI, t. t. 161 — 162 °C,

(+)-2-(3-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 164 — 165 °C; $[\alpha] = +35,9^\circ$,
[z (-)-nitroantipodů],

(-)-2-(3-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 164 — 165 °C; $[\alpha] = -36,5^\circ$,
[z (+)-nitroantipodů],

(+)-2-(4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 231 — 232 °C; $[\alpha] = +23,1^\circ$;
hydrobromid: t. t. od 193 °C (rozklad);
isethionan: t. t. 200 — 210 °C;
 $[\alpha] = +16,0^\circ$,

(-)-2-(4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 231 — 232 °C; $[\alpha] = -23,0^\circ$;
hydrobromid: t. t. od 205 °C (rozklad);
isethionan: t. t. 200 — 210 °C;
 $[\alpha] = -16,3^\circ$,

2-(3,4-diaminobenzoyl)-HPI, t. t. 143 °C,

2-(3,4-diaminobenzoyl)-HPI,
t. t. 235 — 236 °C,

2-(2-chlor-4-aminobenzoyl)-HPI,
t. t. 145 °C; hydrochlorid, 181 — 182 °C,

2-(3-amino-4-chlor-benzoyl)-HPI;
hydrobromid, t. t. 208 — 210 °C,

2-(4-amino-tetrahydrothiopyranyl-4-
-karbonyl) HPI, t. t. 157 — 158 °C.

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

d) Směs 8 g 2-(4-methoxykarbonyl-benzo-

yl)-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 (eluční 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 — 210 °C,
cis-2-(2-karboxycyklohexyl-karbonyl)-HPI, t. t. 194 — 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 — 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 (eluční 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 — 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 °C. 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 — 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 hydrolýzou neodstraní methyljodid, potom se získá 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 225 — 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 %.

l) K roztoku 3,25 g 2-(4-oxocyklohexyl-karbonyl)-HPI ve 35 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá pod dusíkem při —70 °C 24 ml 0,5 molárního roztoku tris(sek.-butyl)-borehydridu 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 — 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 přidavku 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 (eluční činidlo: chloroform/methanol) a získá se methojodid 2-(4-dimethylaminobenzoyl)-HPI, t. t. 215 — 216 °C (z ethanolu); 60 %.

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

Analogicky se získá zmýdlením odpovídajících acetátů:

2-(3,4-cis-dihydroxycyklohexyl-karbonyl)-HPI, hydrát, t. t. 100 — 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 ml toluenu při odstraňování vznikající vody. Odpaří se a roztírá s etherem. Získá se 2-(4-o-hydroxybenzylidenamino-benzoyl)-HPI, t. t. 196 — 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 — 205 °C; 60 %.

Analogicky se získá z 2-(4-o-hydroxybenzylidenamino-benzoyl)-HPI hydrogenací: 2-[4-(2-hydroxybenzyl)-aminobenzoyl]-HPI, t. t. 201 — 202 °C.

u) K roztoku 1,38 g kyseliny salicylové v 15 ml 2N louhu sodného se nechá přitékat při 5 — 10 °C diazoniový roztok připravený z 3,21 g 2-(4-aminobenzoyl)-HPI, 5 ml 6N 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 — 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 procent.

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, okyselí 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 163 °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 laktosy, 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 1000 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
uhlíčitán sodný	900 mg
sacharin	5 mg
sacharosa do	4 000 mg

b) Žvýkácké tablety

každá tableta obsahuje:	
2-cyklohexyl-karbonyl-HPI	2 000 mg
celulóza	80 mg
sodná sůl karboxymethylcelulózy	40 mg
barvivo 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 mg
kukuřičný škrob	90 mg
stearan hořečnatý	10 mg

Povlak na dražé se skládá: z talku, sacharosy, kysličníku titaničitýho, uhlíčitánu vápenatýho, polyvinylpyrrolidonu, methylcelulózy, glycerinu, kysličníku hořečnatýho, laku.

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

Příklad D

Štáva k potírání tasemnic (humánní medicína)

Štáva 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 5 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 hmotnostních 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).

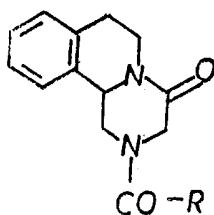
c) Příklad použití předsměsi připravené podle a) k potírání druhů Moniezia ve střevech skotu.

K získání vhodného medicínálního krmiva

se míchá 1 kg předměsí připravené podle a) s 9 kg obvyklého jaderného krmiva. 400 gramů tohoto medicínálního krmiva obsahujícího 10 000 mg 2-cyklohexyl-karbonyl-HPI se podá dospělému skotu k potření uvedeného druhu Moniezia.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



(I)

kde zbytek R znamená přímou nebo rozvětvenou skupinu až s 15 atomy uhlíku, methylovou skupinu jednou- až trojnásobně substituovanou chlorem, methoxyskupinou, fenylem, chlorfenoxyskupinou, acetoxyfenylovou skupinou nebo thienylmerkaptoskupinou, ethenylovou nebo ethinylovou skupinu substituovanou fenylem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, ketocyklohexylovou skupinu, acetoxycyklohexylovou skupinu nebo karboxycyklohexylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, adamantylovou skupinu, fenylovou skupinu jednou nebo vícenásobně substituovanou alkylem až se 4 atomy uhlíku, fluorem, chlorem, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, dime-thylaminoskupinou, nitroskupinou,

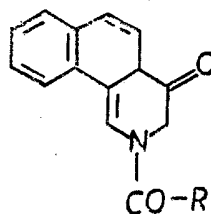
NH-CHO,

NH-COCH₃,NH-CO-CH₂-OCH₃,

trifluormethylem, kyanoskupinou a/nebo

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.

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 význačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R má význam uvedený u vzorce I a ve kterém přerušovaná čára znamená, že se v poloze 6,7 může nacházet dvojná vazba, nechá reagovat s redukčním činidlem, s výhodou se katalyticky hydrogenuje, 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.