



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200208

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 03 02 77
(21) (PV 2519-79)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 07 02 76 (P 26 04 838.4)
Německá spolková republika

(51) Int. Cl.³
C 07 D 241/04

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) Autor vynálezu CYRUS RICHARD, LUDWIGSHAFEN a RASCHACK MANFRED, WEISENHEIM (NSR)

(73) Majitel patentu KNOLL AG, LUDWIGSHAFEN (NSR)

(54) Způsob přípravy alkylendioxy-piperazinových derivátů

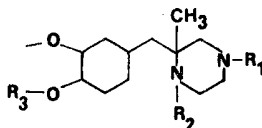
1

Vynález se týká způsobu přípravy alkylendioxy-piperazinových derivátů.

Je známo, že život ohrožující ventrikulární poruchy srdečního rytmu, a koronární onemocnění srdce se často vyskytují v úzké časové souvislosti nebo příčinně spolu souvisí [srov. F. Nager et al. Schweiz. med. Wschr. 102, 1 836 až 1 851 (1972)].

Léčiva, která jsou k dispozici pro léčení těchto onemocnění, působí buď pouze proti srdeční arytmii (například lidocain) nebo jen při koronárních potížích (například nitroglycerin).

Předmětem vynálezu je způsob přípravy alkylendioxy-piperazinových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde

R₁ znamená atom vodíku nebo difenylmethylový zbytek, v jehož fenylové skupině může být atom vodíku nahrazen atomem halogenu,

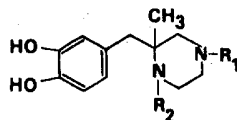
R₂ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₃ je methylenová nebo ethylenová skupina,

a jejich fyziologicky snášenlivých solí s kyselinami, vyznačený tím, že se sloučením

200208

na obecného vzorce II



(II)

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, nechá reagovat s alkylendihalogenidem s 1 až 2 atomy uhlíku a jestliže je R_1 a/nebo R_2 v takto získaných sloučeninách atom vodíku, popřípadě se zavedou substituenty na atom dusíku a získané látky se popřípadě převedou na fyziologicky snášenlivé soli pomocí kyselin.

Vynález se také týká léčiv, která obsahují sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli s fyziologicky snášenlivými kyselinami. Jako fyziologicky snášenlivé kyseliny přicházejí mezi jinými v úvahu: kyselina solná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina diamidosulfonová.

Reakce 3,4-dihydroxybenzylových sloučenin na příslušné alkylendioxybenzylové sloučeniny se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako dimethylformamidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné a sulfolanu. Obzvláště výhodný je dimethylsulfoxid. Jako alkylační činidla přicházejí v úvahu halogenové uhlovodíky, jako 1,2-dihalogenethan a dihalogenmethan. Doporučuje se pracovat za přítomnosti zásaditého kondenzačního činidla, jako hydroxidu a uhličitanu alkalického kovu. Výhodný je přídavek práškovité mědi. Reakční teplota je v rozmezí 40 až 150 °C.

Stejná reakce se také může provádět pomocí fázové přechodové katalýzy v aromatických uhlovodících, jako benzenu, toluenu a xylenu, nebo cyklických etherech, jako tetrahydrofuranu a dioxanu. Jako katalyzátory jsou vhodné kvartérní alkylamoniové halogenidy s delšími alkylovými zbytky. Reakce se provádí při teplotě 20 až 100 °C s výhodou s dibrommethanem nebo 1,2-dibrommethanem za přítomnosti zásaditých kondenzačních činidel, jako hydroxidů alkalického kovu.

Alkylace systému piperazinového kruhu substituovanými nebo nesubstituovanými difenylmethylhalogenidy nastává specificky na dusíku v poloze 1. Jako halogenidy se s výhodou použijí bromidy a chloridy, jako rozpouštědlo s výhodou aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen nebo nízkovroucí ketony, jako aceton, methylethylketon, diisobutylketon. Výhodný je také například dimethylformamid a hexamethyltriamid kyseliny fosforečné; teplota je s výhodou v rozmezí 25 až 130 °C. Doporučuje se přidat zásadité kondenzační činidlo, jako terciární organické zásady nebo uhličitany alkalického kovu, jako uhličitany draselný nebo sodný.

Alkylace na atom dusíku v poloze 4 se může provádět analogickým způsobem. Při použití alkylchloridů nebo alkylbromidů se však doporučuje přídavek jodidu sodného nebo jodidu draselného a použití nepatrného přetlaku 0,147 až 0,98 MPa.

Dále je možné acylovat piperazinový kruhový systém acylhalogenidy, anhydridy nebo estery na atom dusíku v poloze 4 a acylační produkty redukovat v alifatických nebo cyklických etherech, jako diethyletheru, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, pomocí komplexních hydridů na příslušné alkylové deriváty.

Methylová skupina se může také zavést na atom dusíku v poloze 4 tak, že se nechají reagovat piperaziny ve vhodném rozpouštědle, jako například aromatických uhlovodících nebo chlorovaných uhlovodících, za přítomnosti zásady, s výhodou triethylaminu, při nízké teplotě s esterem kyseliny halogen-mravenčí. Takto získaný acylační produkt se může velice snadno redukovat komplexními hydridy známým způsobem.

Reakce s acylačními činidly se může také provádět již u piperazinonů. Při redukci CO-skupiny v poloze 2 se rovněž redukuje acylový zbytek v poloze 4 a přemění se na alkylovou skupinu.

Piperazinové deriváty se mohou dále hydroxyalkylovat na atomu dusíku v poloze 4 alkylenoxidy. Jako rozpouštědlo slouží směs nízkovroucích alkoholů a aromatických uhlovodíků, s výhodou methanolu a benzenu v poměru 2:1. Reakce se výhodně provádí při teplotě 25 až 80 °C a při tlaku 0,294 až 0,490 MPa.

Při těchto reakcích na atomu dusíku 4 se musí atom dusíku 1 buď již substituovat zbytkem R₁ nebo chránit ochrannou skupinou, která se později opět odštěpí, protože jinak by nastala na atomu dusíku 1 stejná reakce jako na atomu dusíku 4.

Nové sloučeniny mají dobré antiarytmické účinky. Kromě toho působí u cév již v nepatrných dávkách proti zužujícímu účinku Ca-iontů. Jsou proto vhodné obzvláště k léčení koronárních srdečních onemocnění a s tím spojených poruch srdečního rytmu.

Dále brzdí nové sloučeniny - jak ukazuje následující tabulka - účinky četných biogenních aminů a jiných vazokonstriktorů zužujících cévy, takže se mohou použít k léčení cévních onemocnění, jako například vysokého krevního tlaku, periferních a cerebrálních poruch oběhu krevního.

T a b u l k a 1

Látka	Dávka (molární)	A		B	
		histamin	adrenalin	kalcium	serotonin
I	10 ⁻⁷	-41 %	-83 %	-30 %	-40 %
II	10 ⁻⁷	-27 %	-58 %	-26 %	-27 %
III	10 ⁻⁷	-43 %	-56 %	-16 %	-6 %
IV	10 ⁻⁷	-12 %	-65 %	-20 %	-50 %
Vincamin	10 ⁻⁶	-5 %	+6 %	+3 %	0 %
Peribedil	10 ⁻⁶	-4 %	+9 %	-2 %	+3 %
Pentoxifyllin	10 ⁻⁶	+1 %	-5 %	-2 %	+3 %

- I = (L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
 II = (L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
 III = (L)-1-(p,p'-difluorfenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin
 IV = (L)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin.

V tabulce 1 je pod A uvedeno, jak silně je potlačeno zkoušenou látkou v uvedené dávce snížení průtoku na perforovaném králičím uchu vyvolané histaminem (1,5.10⁻⁶ molů) nebo adrenalinem (3.10⁻⁸ molů) [metoda podle: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 46, 739 (1968)]. Sloupec B ukazuje, do jaké míry je potlačena kontrakce vyvolaná 5.10⁻⁴ mol. roztokem chlo-

řidu vápenatého na pruzích aorty u krysy ochuzených o kalcium a depolarizované kalium [metoda podle: Brit. J. Pharmac. 36 549 (1969)] - ve sloupci C jsou obsaženy příslušné hodnoty pro antagonismus serotoninu, který byl měřen na pruzích aorty v roztoku Krebs-Henseleit.

Hodnoty ukazují, jak silně je potlačena zkoušenými látkami kontrakce vyvolaná serotoninem (10^{-6} molů).

Dále mají nové sloučeniny dobré antiarytmické účinky, které se stanoví zjištěním funkčního refrakčního času na izolované pravé předsíni morčete podle metody Goric [srov. J. Pharm. Exp. Ther. 148, 100(1965)] - tabulka II uvádí takto získané výsledky. RP znamená prodloužení refrakčního času v procentech.

T a b u l k a II

Látka	Dávka (molární)	RP
I	10^{-5}	47
II	10^{-5}	49
III	10^{-5}	28
IV	10^{-5}	55
vincamin	10^{-5}	21
piribedil	10^{-5}	4
pentoxifyllin	10^{-5}	0

I-IV viz tabulka I

Nové sloučeniny jsou proto vhodné k léčení cévních onemocnění jako periferních a cerebrálních poruch oběhu krevního. Dále se mohou použít pro své kalcium-antagonistické vlastnosti a účinky prodloužující refrakční čas k léčení koronárních onemocnění srdce a souvisejících poruch srdečního rytmu.

Nové sloučeniny a jejich soli se mohou podávat orálně a parenterálně. Denní dávka je v rozmezí 0,1 až 3,0 mg/kg při intravenosním nebo intramuskulárním podání a v rozmezí 0,5 až 10 mg/kg při orální dávce. Pro aplikaci jsou vhodné známé galenické formy, jako tablety, dražé, kapsle a roztoky.

Příprava výchozích látek

A.

Reakcí methylesteru 3,4-dihydroxyfenyl-alfa-alaninu s benzylbromidem v methylethylketonu pod zpětným chladičem se získá methylester N-benzyl-3,4-(dibenzylloxyfenyl)-alfa-alaninu (t. t. HCl = 170°C), který tvoří za studena s vodným roztokem formaldehydu a kyanidem draselným methylester N-benzyl-N-kyanomethyl-3,4-dibenzylloxyfenyl-alfa-alaninu (t. t. = 107°C). Potom se získá hydrogenací za použití H_2 /Raneyův nikl za tlaku 3-methyl-3-(3,4-dibenzyl-oxyfenyl)-4-benzylpiperazinon-(2) (t. t. = 155°C), ze kterého se získá koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou při teplotě místnosti 3-methyl-3-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2)-hydrobromid (t. t. = 161 až 163°C).

B.

Z (D)-3-methyl-3-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-benzylpiperazinonu-(2) (srov. A.) se získá reakcí s benzylbromidem v acetonu a za přítomnosti uhličitanu draselného (D)-3-methyl-3-

-(3,4-dibenzyloxybenzyl)-4-benzylpiperazinon-(2). Když se nechá reagovat tato sloučenina s hydridem sodným a potom s difenylmethylbromidem v dimethylformamidu, vznikne (D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-dibenzyloxybenzyl)-4-benzyl-piperazinon-(2), ze kterého se mohou odštěpit hydrogenací za použití paládium/vodík benzylové skupiny.

Z takto získané dihydroxybenzylové sloučeniny se získá reakcí s acetylchloridem ve směsi ledová kyselina octová (HCl) (D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-diacetoxybenzyl)-piperazinon-(2). Když se nechá tato sloučenina reagovat s methyljodidem a potom s hydridem lithno-hlinitým, vznikne (D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-methylpiperazin (8a),

t. t. HCl = 176 až 178 °C (ethanol)

$[\alpha]_D^{20} = +11,2^\circ$
/alfa/334 nm

Analogicky se získá příslušná (L)-sloučenina

t. t. HCl = 175 až 177 °C (ethanol)

$[\alpha]_D^{20} = -11,2^\circ$
/alfa/334 nm

P ř í k l a d 1

9,5 g (D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochloridu (Ba) se suspenduje pod dusíkem ve 100 ml směsi toluen-tetrahydrofuran (1:1) a přidá se 0,1 g tributylbenzylemoniumbromidu a 11 g 50% louhu sodného.

Směs se míchá 20 minut. Potom se přikape během 10 minut 4,5 g dibromethanu ve 20 ml směsi toluen-tetrahydrofuran (1:1). Po 20minutovém míchání při 45 °C se ještě přidá 4,5 g dibromethanu. Po dalších 60 hodinách se reakční roztok zahustí, rozpustí ve 100 ml toluenu, promyje vodou do vymizení halogenu, suší se a ve vakuu odpaří do sucha.

Odparek se rozpustí v 75 ml diisopropyletheru, filtruje se a k filtrátu se přidá isopropanolický roztok kyseliny solné. Vytvořená sraženina se odfiltruje a suší se ve vakuu při 40 °C. Získá se 8,1 g/80,6% (D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochloridu,

t. t. = 215 až 217 °C (isopropanol),

$[\alpha]_D^{20} = -15,6^\circ$ (volná báze, c = 1, methanol).

Příslušně se získá L-enantiomer rovněž jako dihydrochlorid

t. t. = 214 až 215 °C

$[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$ (c = 1, methanol).

Analogicky se získá

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-ethylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$[\alpha]_D^{20} = 9,1^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-ethylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +9,2^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -5,3^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +5,4^\circ$ (c = 1, methanol)

1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid
t. t. = 223 až 225 °C (ethanol)

(D)-1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -15,7^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +15,5^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-(p,p'-dichlordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -15,1^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p,p'-dichlordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +15,3^\circ$ (c = 1, methanol)

1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin
t. t. = 189 až 191 °C (ethanol)

(D)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -14,0^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +14,1^\circ$ (c = 1, methanol)

1-(p,p'-difluordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazindihydrochlorid
t. t. = 224 až 226 °C (methanol)

(D)-1-(p,p'-difluordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -13,6^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p,p'-difluordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-ethylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +13,5^\circ$ (c = 1, methanol)

1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazindihydrochlorid jako hydrát

t. t. = 195 až 198 °C (ethanol)

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = -20,0^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = +19,8^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-ethylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = -12,4^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-ethylpiperazin

$\alpha_D^{20} = +12,2^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin

$\alpha_D^{20} = -8,1^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-n-propylpiperazin

$\alpha_D^{20} = +8,0^\circ$ (c = 1, methanol)

1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid

t. t. = 193 °C (isopropanol)

(D)-1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = -21,0^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p-chlorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = +20,8^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-(p,p'-dichlordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = -19,3^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p,p'-dichlordifenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = +19,5^\circ$ (c = 1, methanol)

(D)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = -22,4^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice

$\alpha_D^{20} = +22,5^\circ$ (c = 1, methanol)

1-(p,p'-difluorfenylmethyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid
jako hydrát
t. t. = 201 °C (isopropanol)

(D)-1-(p,p'-difluorfenylmethyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = -20,4^\circ$ (c = 1, methanol)

(L)-1-(p,p'-difluorfenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin jako sklovitá ztuhlá pryskyřice
 $\alpha_D^{20} = +20,6^\circ$ (c = 1, methanol)

P ř í k l a d 2

Na tabletovacím stroji se lisují obvyklým způsobem tablety následujícího složení:

200	mg	(L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazinu,
150	mg	kukuřičného škrobu,
13,5	mg	želatiny,
45	mg	mléčného cukru,
22,5	mg	talku,
2,25	mg	aerosilu ^(R) (chemicky čistá kyselina křemičitá v submikroskopicky jemném rozptýlení) a
6,75	mg	bramborového škrobu (jako 6% mazu).

P ř í k l a d 3

Obvyklým způsobem se připraví dražé následujícího složení:

100	mg	(L)-1-(p-fluorfenyl-fenylmethyl)-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazinu,
170	mg	plnidla a
160	mg	dražovací hmoty,

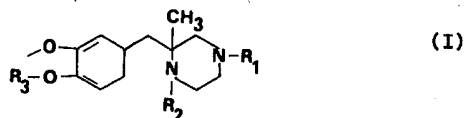
Plnidlo sestává z 9 dílů kukuřičného škrobu, 3 dílů mléčného cukru a 1 dílu luviskolu ^(R) Va 64 (kopolymer vinylpyrrolidon-vinylacetát 60:40, srov. Pharm. Ind. 1962, 586). Dražovací hmota sestává z 5 dílů třtinového cukru, 2 dílů kukuřičného škrobu, 3 dílů uhlíkatu vápenatého a 1 dílu talku. Takto připravené dražé se potom opatří povlakem odolným vůči žaludečním šťávám.

P ř í k l a d 4

50 g (L)-1-difenylmethyl-3-methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-4-methylpiperazin-di-aminodisulfonátu se rozpustí v 5 litrech vody. Roztok se upraví 0,1 N acetátem sodným na pH 3,5 a isotonuje se chloridem sodným. Potom se sterilně naplní do 2 ml ampulí.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy alkylendioxy-piperazinových derivátů obecného vzorce I



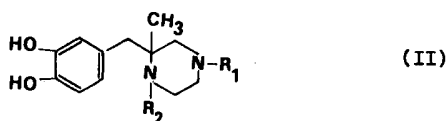
kde

R_1 znamená atom vodíku nebo difenylmethylový zbytek, v jehož fenylové skupině může být atom vodíku nahrazen atomem halogenu,

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_3 je methylenová nebo ethylenová skupina,

a jejich fyziologicky snášitelných solí s kyselinami, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, nechá reagovat s alkylendiohalogenidem s 1 až 2 atomy uhlíku a jestliže je R_1 a/nebo R_2 v takto získaných sloučeninách atom vodíku, popřípadě se zavedou substituenty na atom dusíku a získané látky se popřípadě převedou na fyziologicky snášitelné soli pomocí kyselin.